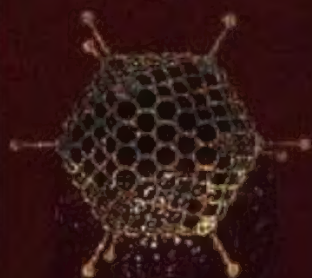
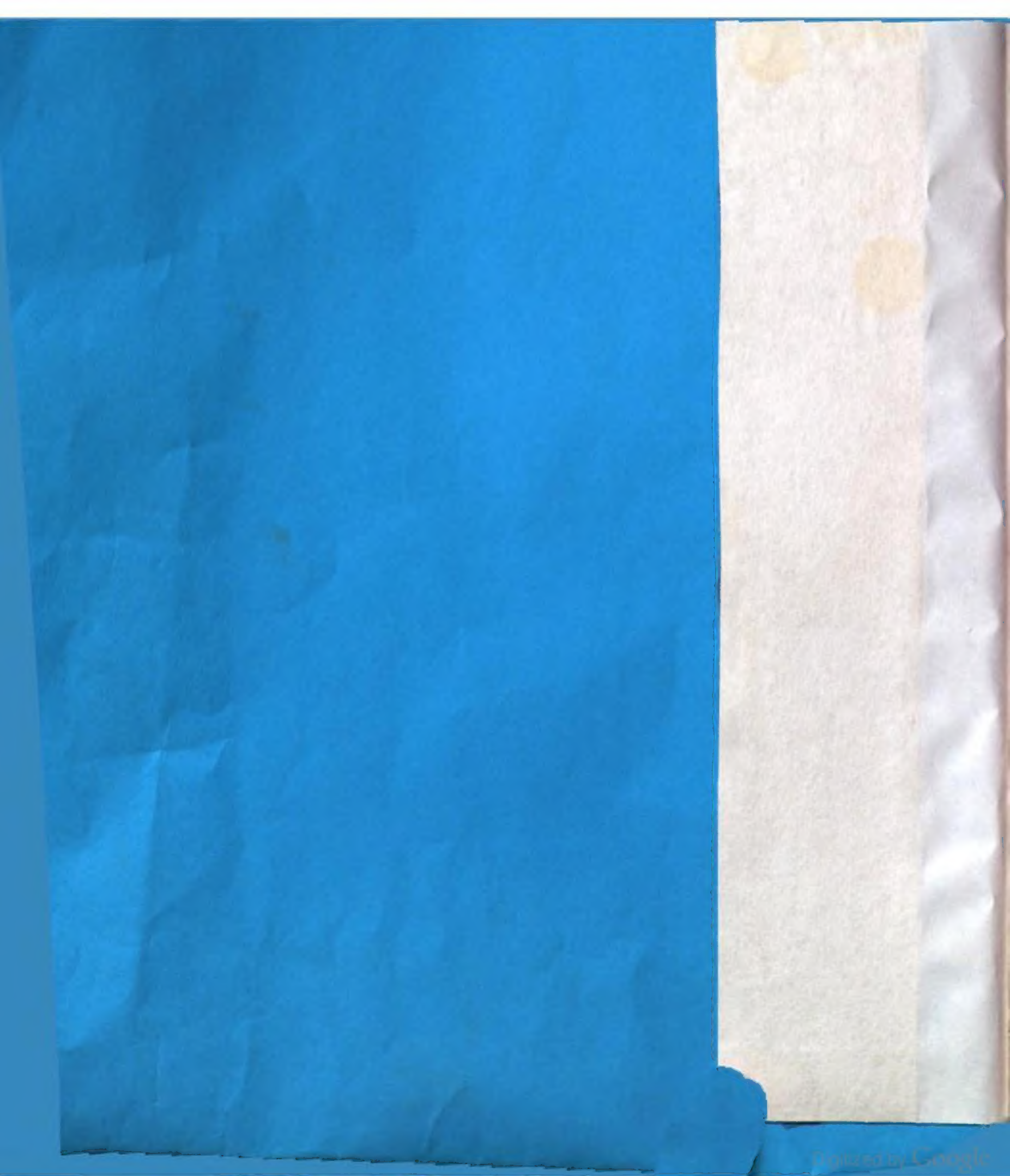
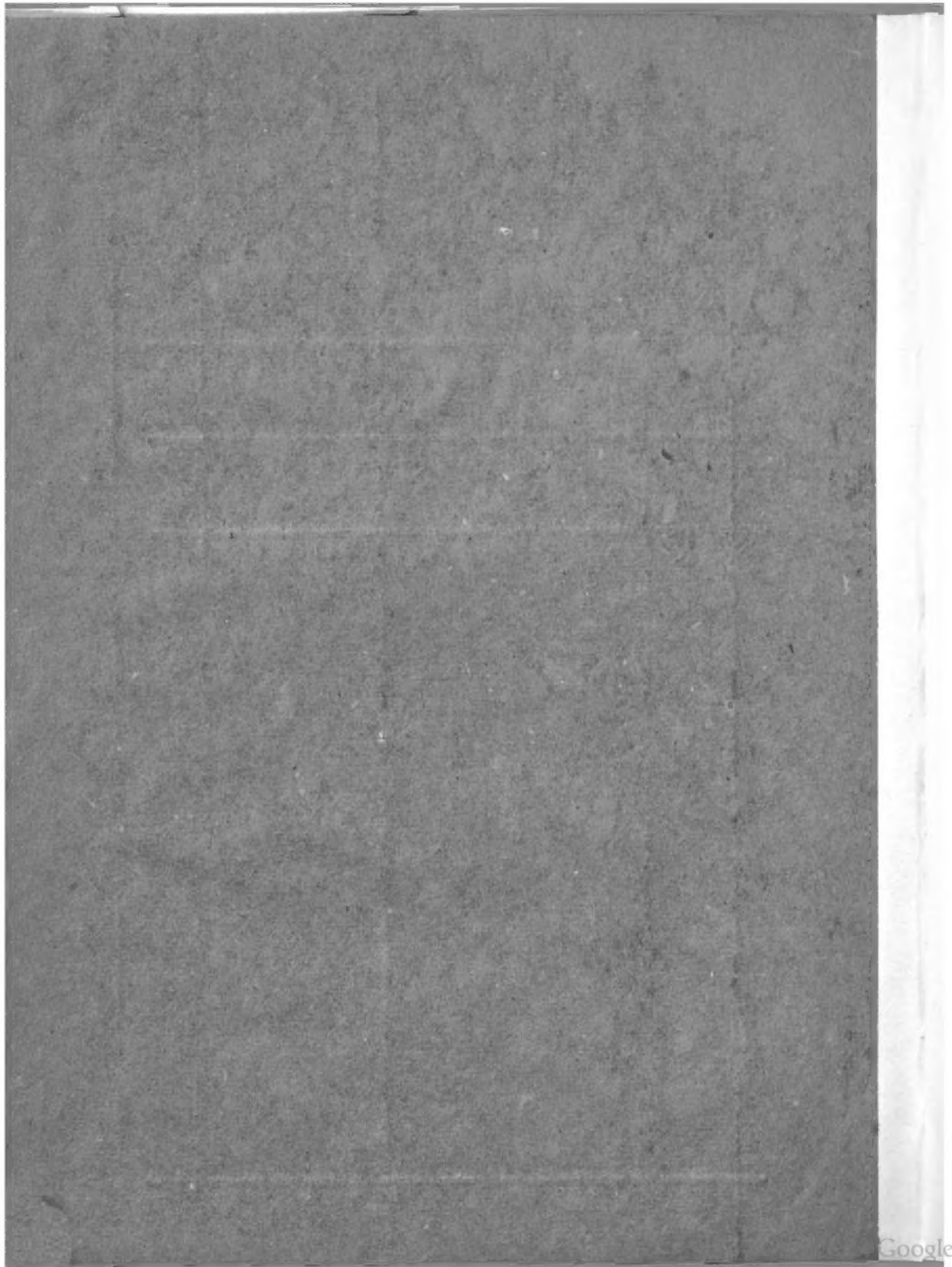
AGGIORNAMENTO I

*

ABBAGLIAMENTO
DIABETE MELLITO

ENCICLOPEDIA MEDICA ITALIANA

USES

ENCICLOPEDIA MEDICA ITALIANA

USES
Edizioni Scientifiche
Firenze

ENCICLOPEDIA MEDICA ITALIANA

Aggiornamento della
Seconda edizione

Editor: LUCIANO VELLA

USES
Edizioni Scientifiche
Firenze

ENCICLOPEDIA MEDICA ITALIANA

ISBN 88-03-00172-7

Presentazione dell'Aggiornamento

Lo straordinario successo editoriale ottenuto dalla II edizione della *Enciclopedia Medica Italiana* (EMI), conclusasi da meno di un anno (1988) con la pubblicazione del quindicesimo volume, è la testimonianza della validità dei suoi criteri informatori, volti a realizzare con grande rigore, sostanziale e formale, un'originale opera di sintesi delle scienze mediche e biologiche moderne.

L'EMI, realizzata attraverso la stampa di ben 15 volumi (per 36.554 colonne), ha naturalmente richiesto un certo lasso di tempo per la sua conclusione, anche per la cura che si è posta, fin dall'inizio, nella scelta, nell'assegnazione e nella revisione redazionale delle voci. Pertanto si imponeva un particolare e articolato «aggiornamento» dell'opera, almeno in alcune sue parti, anche tenuto conto dell'esplosione della attuale ricerca medica e biologica e questo sebbene, già nel corso dell'opera di base, sia stata cura della Direzione e della Redazione provvedere ad un continuo aggiornamento delle voci stampate nei volumi di più vecchia data, riprendendone la trattazione sotto altri «esponenti», in qualche modo con quelle correlati e più avanzati nell'ordine alfabetico.

I 15 volumi dell'EMI costituiscono dunque da una parte un punto di arrivo, dall'altra un punto di partenza. Punto di arrivo, in quanto essi rappresentano la base sostanziale delle conoscenze mediche fino all'epoca nostra; punto di partenza perché i volumi della II edizione costituiscono il tronco su cui possono essere facilmente innestati i nuovi sviluppi delle scienze mediche, biologiche e delle tecnologie, in quanto l'EMI è opera aperta al continuo rinnovarsi delle conoscenze, come consentito dalla sua impostazione rigorosamente unitaria e nello stesso tempo articolata.

A distanza di un anno soltanto dal suo primo traguardo, l'EMI viene riproposta all'attenzione dei medici, degli studiosi e degli studenti mediante la pubblicazione di questo primo volume dell'*Aggiornamento I*. Questo, in corso di rapida realizzazione in 3 tomi, porterà *tutta* l'opera ad uno stesso livello di attualità.

Il primo di questi 3 tomi comprende 383 voci, che vanno da ABBAGLIAMENTO a DIABETE MELLITO, mediante le quali si è provveduto ad aggiornare gli iniziali 4 volumi dell'opera di base: è ovvio che, trattandosi di argomenti stampati in epoca più lontana, l'aggiornamento sia stato più ampio e corposo, rispetto a quanto verrà fatto per i volumi più recenti.

Teniamo in modo particolare ad informare i nostri lettori che non ci si è limitati ad un aggiornamento in senso stretto, contenuto cioè nell'ambito delle voci pubblicate, ma sono stati inseriti *nuovi esponenti* e addirittura si è giunti alla totale *sostituzione* di altri perché largamente superati dalle nuove ricerche al riguardo, in tutti i casi cioè in cui gli stessi rigidi criteri informatori dell'opera di base imponevano tale scelta.

Realizzato nel rispetto scrupoloso dell'alto rigore scientifico e dell'organicità dell'EMI, per ciò che concerne sia la sua economia generale, sia la stesura delle singole voci, l'*Aggiornamento* viene dunque a far parte integrante dell'opera di base, costituendo quindi lo strumento di una informazione puntuale e aggiornata e soprattutto integrata sulla situazione e sugli sviluppi delle scienze mediche. Tale scelta viene poi rafforzata dalla realizzazione, in fase già avanzata, di un *Indice sistematico* e di un *Indice analitico* che comprenderanno non solo i 15 volumi dell'EMI ma anche i 3 volumi dell'*Aggiornamento I*.

La consultazione di questo *Indice* costituirà per il lettore la guida per la ricerca unificata e integrata di tutte le voci e di tutti gli argomenti dell'*Enciclopedia Medica Italiana*.

La realizzazione dell'*Aggiornamento* è stata preparata da un lungo e sistematico lavoro di informazione e di revisione critica dei testi stampati, cui hanno dato un contributo determinante, oltre alla Redazione stessa, i Membri del Comitato Scientifico Consultivo e i Consulenti Redazionali: ad essi la Direzione rinnova l'espressione del più grato apprezzamento per la loro collaborazione.

Per ultimo, ma non per importanza, un ringraziamento altrettanto fervido la Direzione rivolge a tutti gli studiosi, italiani e stranieri, che hanno accettato di collaborare all'*Aggiornamento*: essi hanno conferito, con i loro contributi scientifici, rinnovata autorità all'*Enciclopedia Medica Italiana*. Tanto più apprezzata è la loro collaborazione, in quanto svolta entro i binari obbligati della rigida programmazione imposta dalla struttura dell'opera e dalle scelte della Direzione.

Per quanto concerne la parte più strettamente editoriale, è rimasto immutato, rispetto alla II edizione, l'elevatissimo livello della parte grafica, seguendo il criterio di corredare i testi con numerosissime illustrazioni, quasi sempre originali e per le quali è stata privilegiata, laddove possibile, la realizzazione in quadricromia.

novembre 1989 LUCIANO VELLA

NOTIZIE GENERALI SULL'IMPOSTAZIONE DELL'AGGIORNAMENTO I E NORME AGGIUNTIVE PER LA CONSULTAZIONE

Le voci dell'*Aggiornamento* sono di tre tipi:

a) *voci di aggiornamento in senso stretto*: i testi concernono l'inserimento di nuovi capitoli negli esponenti corrispondenti e/o la modifica o la sostituzione di quelli già stampati;

b) *voci nuove*: sono relative ad argomenti non conosciuti o non ancora consolidati al momento della stampa del corrispondente volume dell'opera di base;

c) *voci sostitutive*: soppiantano integralmente la trattazione di alcuni esponenti dell'opera di base perché largamente superati dalle nuove ricerche al riguardo.

Nell'*Aggiornamento* sono stati inseriti anche una serie di *errata-corrige* per segnalare al lettore alcuni errori presenti nella II Edizione.

Per quanto concerne la consultazione, si tenga presente che vigono le stesse regole di uniformità adottata per l'opera di base, con le seguenti precisazioni:

– le *voci di aggiornamento* si distinguono dalle *voci nuove* e dalle *voci sostitutive* perché non portano la traduzione dell'esponente, mentre presentano accanto ad esso l'indicazione del volume e della colonna della corrispondente voce inserita nell'opera di base;

– le *voci nuove* e le *voci sostitutive* presentano entrambe le traduzioni.

Infine le modalità con cui da una voce si rinvia ad un'altra sono anch'esse identiche a quelle adottate per l'opera di base, con l'aggiunta di un asterisco per i rinvii a voci inserite nei volumi di aggiornamento (ad es. V. ANGIOPLASTICA TRANSLUMINALE PERCUTANEA*; ANTITROMBINA III*; CALMODULINA*; DANTROLENE*).

Comitato Scientifico Consultivo

Collaboratori del I volume dell'Aggiornamento I

Antonio ACETI
Ricercatore Confermato, Ist. Clinica Malattie Tropicali ed Infettive, Univ. di Roma «La Sapienza» – ANTIPROTOZOARI.
Anna ADABBO
I Clinica Medica, Univ. di Roma «La Sapienza» – ACARI; CROMOGLICATO DISODICO.
Paolo AGLIETTI
Professore Associato, I Clinica Ortopedica, Univ. di Firenze – ARTROPROTESI TOTALI.
Giancarlo AGNELLI
Ricercatore Universitario, Ist. di Semeiotica Medica, Univ. di Perugia – ANTIFIBRINOLITICI FARMACI.
Donato AGNUSDEI
Ricercatore e Aiuto, Ist. di Semeiotica Medica, Univ. di Siena – CALCITONINA.
Alberto ALBERTINI
Direttore Ist. di Chimica e Propedeutica Biochimica, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Univ. di Brescia – BIOTECNOLOGIE.
Massimo ALESSANDRI
Dottorando di Ricerca, Univ. di Firenze – CEFALEA.
Ottavio ALFIERI
Primario Cardiochirurgo, Spedali civili, Brescia – CARDIOCHIRURGIA.
Giuseppe ALIBERTI
Professore Associato di Metodologia Clinica, Univ. di Roma «La Sapienza» – ACETONICI CORPI.
Massimo ALOISI
Emerito di Patologia Generale, Univ. di Padova – ADIPOSO TESSUTO; AFLATOSSINE; ALGORITMO; AMILOIDE DEGENERAZIONE; ANAFILASSI.
Luigi AMADUCCI
Direttore I Clinica Neurologica, Univ. di Firenze – ALZHEIMER, MALATTIA DI; DEMENZE.
Ettore AMBROSIONI
Professore Ordinario di Terapia Medica Sistematica, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Univ. di Bologna – ANGIOTENSINA, INIBITORI DELLA; CUORE.
Guido AMICONI
Professore Ordinario di Chimica Medica, Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Univ. di Roma «La Sapienza» – CATALISI E CATALIZZATORI.
Vittorino ANDREOLI
Primario Psichiatra, Libero Docente in Farmacologia e Tossicologia, Professore a contratto di Psicologia Sociale e Antropologia, Univ. di Verona – ALCOLISMO.
Bruno ANDREONI
Professore Associato, Ist. di Chirurgia d'Urgenza, Univ. di Milano – ADDOME.
Massimo ANDREONI
Ricercatore Cattedra di Malattie Infettive, II Univ. di Roma «Tor Vergata» – ADIASPIROMICOSI; ASPERGILLOSI.
Gabriella ANGELETTI
Professore Associato in Andrologia, Ist. di Patologia Speciale Medica e Metodologia Clinica, Univ. di Perugia – DIABETE INSIPIDO.
Alberto ANGELI
Professore Straordinario di Patologia Speciale Medica, Univ. di Torino – CUSHING, MORBO E SINDROME DI.
Matilde ANGELINI ROTA
Professore Associato di Medicina Legale, Univ. di Roma «La Sapienza» – ABORTO.
Ugo ANGELONI
Dipartimento di Scienze Neurologiche, Univ. di Roma «La Sapienza» – CRANIO.
Luciano ANGELUCCI
Professore Ordinario di Farmacologia, Univ. di Roma «La Sapienza» – ACTH; CARNITINA.
Italo ANTONOZZI
Professore Associato di Patologia Clinica, Dipartimento di Medicina Sperimentale, Univ. di Roma «La Sapienza» – ALCAPTONURIA; AMINOACIDURIE.
Sandro ARDIZZONE
Assistente Divisione di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, Ospedale «L. Sacco», Milano – CROHN, MORBO DI.
Giuseppe ARMANI
Professore Associato di Igiene, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Univ. di Pisa – ACINETOBACTER GENERE; ACTINOBACILLUS GENERE; ALCALIGENES GENERE; BATTERIOLOGIA; CAMPYLOBACTER GENERE; CITROBACTER GENERE; CLOSTRIDIUM GENERE.
Enrico AROSIO
Ricercatore, Aiuto Ist. Clinica Medica, Univ. di Verona – ANTIBIOGRAMMA.

Lodovico ARRIGO
Professore di ruolo; Direttore dell'Ist. di Fisiologia Umana, Univ. di Genova – DEGLUTIZIONE.
Paolo ASCENZI
Professore Associato di Chimica, Corso di Laurea in Odontoiatria e Protesi Dentaria, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Univ. di Roma «La Sapienza» – CATALISI E CATALIZZATORI.
Filippo ASÒLE
Professore Associato di Chirurgia Sperimentale, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Univ. Cattolica del «Sacro Cuore», Roma – CAVA VENA.
Giovanni ASTALDI
Libero Docente in Patologia Speciale Medica e Metodologia Clinica, in Clinica Medica Generale e Terapia Clinica, Univ. di Pavia, Direttore «The Blood Research Foundation Center» – AGRANULOCITOSI.
Pierluigi BALLESIO
Professore Ordinario di Fisica Medica, Univ. di Roma «La Sapienza» – CESIO.
Francesco BALSANO
Direttore Ist. I Clinica Medica Generale e Terapia Medica, Univ. di Roma, «La Sapienza» – ANGINA PECTORIS.
Francesco BANDELLO
Assistente Clinica Oculistica, Univ. di Milano, Ospedale «San Raffaele» – ANGIOGRAFIA RETINICA A FLUORESCENZA.
Giuseppe BARBANTI BRODANO
Professore Ordinario di Microbiologia, Facoltà di Medicina, Univ. di Ferrara – ARENAVIRUS; BUNYAVIRUS.
Nora BARGONI
Professore Ordinario di Chimica Biologica, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Univ. di Torino – COLESTEROLO.
Antonio BASILE
Primario di Medicina Generale, Ospedale di S. Vito al Tagliamento, Pordenone – ALCOLISMO.
Mauro BASILICO
Specialista in Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, Ist. di Medicina Interna, Univ. di Milano – BILE.
Francesco BASSETTI
Aiuto Ospedale Dermatologico «S. Maria e S. Gallicano», Roma – ACNE VOLGARE; BLOOM, SINDROME DI; CHEILITI; CONDILOMI ACUMINATI.
Gabrio BASSOTTI
Laboratorio di Motilità Intestinale, Cattedra di Gastroenterologia, Ist. di Clinica Medica Generale e Terapia Medica I, Univ. di Perugia – COLITE ULCEROSA.
Carlo BASURTO
Assistente Divisione Oncologia Medica, Policlinico Monteluce, Perugia – ANTIEMETICI.
Mauro BENAZZI
Aiuto corresponsabile ospedaliero, Clinica Ortopedica e Traumatologica, Univ. di Pavia – ARTROSCOPIA.
Claudio BENVENUTI
Professore di ruolo di Applicazioni Tecnologiche in Chirurgia, Ist. di IV Clinica Chirurgica, Univ. di Roma «La Sapienza» – ANEURISMI.
Alessandro BERETTA ANGUISSOLA
Professore di Clinica Medica, Univ. di Roma «La Sapienza» – ARTERIOSCLEROSI.
Tito BERTI
Professore Ordinario di Farmacologia, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Univ. di Padova – ANTIMONIO; CHEMIOTERAPIA.
Vera BIANCHI
Professore Associato di Citologia Sperimentale, Univ. di Padova – COLTURE DI TESSUTO.
Gabriele BIANCHI PORRO
Direttore Divisione di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, Ospedale «L. Sacco», Milano – ACALASIA; ANTIACIDI; CROHN, MORBO DI.
Giovanni BIGGIO
Professore Ordinario di Farmacologia, Univ. di Cagliari – γ-AMINOBUTIRRICO ACIDO.
Giorgio BINETTI
Professore Associato di Malattie dell'Apparato Cardiovascolare, Univ. di Bologna – CUORE.
Ettore BIOCCA
Professore Emerito di Parassitologia, Univ. di Roma «La Sapienza» – ANTIELMINTICI.
Emanuele BIONDI
Professore Ordinario di Sistemi Biologici Neurosensoriali, Dipartimento di Elettronica, Politecnico di Milano; Direttore Centro di Studio per la Teoria dei Sistemi del CNR, Politecnico di Milano – BIOINGEGNERIA.
Massimo BIONDI
Specialista in Psichiatria, III Clinica Psichiatrica, Univ. di Roma «La Sapienza» – BIOFEEDBACK.
Viking O. BJÖRK
Professor Emeritus of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Karolinska Hospital, Stockholm, Sweden – CARDIOCHIRURGIA.
Camillo BOGLINO
Aiuto Coordinatore, Sezione di Chirurgia Toracica ed Oncologica, Ospedale Pediatrico «Bambino Gesù», Ist. di Ricerca Scientifica, Roma – BRONCOSCOPIA.
Paola BOLLINI
Aiuto, Osservatorio Epidemiologico della Regione Emilia-Romagna; Ricercatore, Department of Health Policy and Management, Harvard School of Public Health, Boston, Massachusetts, U.S.A. – ALPRAZOLAM.
Stefano BOMBARDIERI
Professore Associato di Immunologia Clinica e Allergologia, Ist. di Patologia Medica I, Univ. di Pisa – CRIOGLOBULINEMIE.
Gianni BONADONNA
Direttore Divisione di Oncologia Medica, Ist. Nazionale dei Tumori, Milano – ANTIBLASTICI FARMACI.
Giovanni BONFIGLIO
Docente in Clinica Psichiatrica, Univ. di Roma «La Sapienza» – ALCOLISMO.
Sergio BONINI
Professore Associato di Reumatologia, I Facoltà di Medicina e Chirurgia, Univ. di Napoli – ACARI; CROMOGLICATO DISODICO.
Gianfranco BORTOLETTI
Professore Associato di Parassitologia, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Univ. di Cagliari – AMEBE; AMEBIASI; ANCHILOSTOMIASI; ASCARIDIOSI; BABESIOSI; BALANTIDIOSI; BOTRIOCEFALOSI; CAPILLARIASI.
Brunetto BOSCHERINI
Professore Ordinario di Clinica Pediatrica, II Univ. di Roma «Tor Vergata» – DIABETE MELLITO.
Enrico BOSCHETTI
Ricercatore Confermato, Ist. di Semeiotica Medica, Univ. di Perugia – CUORE.
Luigi BOZZAO
Professore Associato di Neuroradiologia, Dipartimento di Scienze Neurologiche, Univ. di Roma «La Sapienza» – CRANIO.
Daniele BRACCHETTI
Primario Cardiologo, Ospedale Maggiore, Bologna – CUORE.
Piero BRAIDOTTI
II Cattedra di Clinica Ortopedica, Univ. di Roma «La Sapienza» – ACONDROPLASIA».

Ezio BRAMUCCI
Assistente Ospedaliero. Divisione Cardiologica. Policlinico «S. Matteo» IRCCS. Pavia – CATETERISMO CARDIACO E CARDIOANGIOGRAFIA.
Virginia BRANCADORO
Ricercatore. Aiuto Ist. di Anestesiologia e Rianimazione. II Policlinico, Napoli – AUTOTRASFUSIONE.
Rosario BRANCATO
Direttore Clinica Oculistica. Univ. di Milano. Ospedale «San Raffaele», Milano – ANGIOGRAFIA RETINICA A FLUORESCENZA.
Salvatore BROCATO
Assistente Clinica Oculistica, Univ. di Roma «La Sapienza» – CORNEA.
Fausto BRUNI
Primario Chirurgia Toracica. Ospedale «C. Forlanini». Roma – CHILOTORACE.
Gianpaolo BUCANEVE
Specialista in Medicina Interna. Univ. di Perugia – ANTIBIOTICI.
Roberto BUFFA
Professore Dipartimento di Patologia Umana ed Ereditaria. Univ. di Pavia – APUDOMA.
Rolando BULGARELLI
Direttore Ist. Clinica Pediatrica «G. Gaslini». Univ. di Genova – ALLATTAMENTO.
Silvio CACCIA
Responsabile del Laboratorio del Metabolismo dei Farmaci. Ist. di Ricerche Farmacologiche «Mario Negri». Milano – BENZODIAZEPINE.
Stefano CAGLIANO
Specialista in neurologia. Roma – ANTIONCOGENI; DANTROLENE.
Claudio M. CALDARERA
Professore Ordinario di Biochimica, Facoltà di Medicina e Chirurgia. Univ. di Bologna – CALMODULINA.
Enrico CALEF
Ordinario di Genetica, Univ. di Roma «La Sapienza» – BATTERIOFAGO.
Carlo CANGIANO
Professore Associato. Univ. di Roma «La Sapienza» – AMINOACIDI; AMMONIEMIA.
Carlo CANNELLA
Direttore Ist. di Scienza dell'Alimentazione. Univ. di Roma «La Sapienza» – ACIDO-BASE EQUILIBRIO.
Maria Rosaria CAPOBIANCHI
Ricercatore Ist. di Virologia. Facoltà di Medicina e Chirurgia. Univ. di Roma «La Sapienza» – COXSACKIOSI.
Adelfio CARDINALE
Professore di Radiologia Generale e Speciale Odontostomatologia. Univ. di Palermo – DENTI.
Ozrem CARELLA-PRADA
Assistente. Facoltà di Medicina e Chirurgia. Univ. di Roma «La Sapienza» – AUTOPSIA; CADAVERE.
Gabriella CARGNELLI
Professore Associato di Farmacologia. Dipartimento di Farmacologia. Univ. di Padova – ANTIANGINOSI FARMACI.
Onorio CARLESIMO
Direttore Ist. di Clinica Dermatologica. Univ. di Roma «La Sapienza» – ACANTHOSIS NIGRICANS.
Sara CARLESIMO
I Clinica Medica, Univ. di Roma «La Sapienza» – ACARI; CROMOGLICATO DISODICO.
Vincenzo CARNEVALE
II Clinica Medica. Policlinico Umberto I. Roma – CHENODESOSSICOLICO E URSODESOSSICOLICO ACIDI.
Giuseppe CAROLI
Professore Ordinario di Igiene. Facoltà di Medicina e Chirurgia; Direttore Scuola di Specializzazione in Igiene e Medicina Preventiva. Univ. di Pisa – ACTINOBACILLOSI; BACTEROIDES GENERE; BATTERIOLOGIA; BRANHAMELLA GENERE; CALYMMATOBACTERIUM GENERE; CAMPYLOBACTER GENERE; CLOSTRIDIUM GENERE.
Giampiero CAROSI
Professore Ordinario e Direttore Clinica Malattie Infettive e Tropicali. Univ. di Brescia – ANTIFOLICI; ANTIMALARICI SINTETICI.
Amilcare CARPI DE RESMINI
Libero Docente in Fisiologia Umana e in Farmacologia. Univ. di Roma «La Sapienza» – CAFFEINA.
Romano CARRATÙ
Ordinario di Malattie Apparato Digerente; Direttore Scuola di Specializzazione in Gastroenterologia. I Facoltà di Medicina e Chirurgia. Univ. di Napoli – COLECISTOCHININA.
Michele CARRUBA
Professore Straordinario. Cattedra di Tossicologia. Univ. di Brescia – ANORESSICI FARMACI.
M. Giulia CARTECHINI
Assistente Divisione di Medicina, Ospedale Civile. Camerino – DIABETE MELLITO.
Paolo CASALI
Ricercatore Associato; Specialista in Ematologia. Ist. Nazionale dei Tumori. Milano – DACARBAZINA.
Gianluigi CASTOLDI
Titolare Cattedra di Ematologia. Univ. di Ferrara – CATENE PESANTI, MALATTIA DA.
Angelo D. CATTANEO
Ordinario di Anestesiologia e Rianimazione. Univ. di Genova – ANESTESIA CHIRURGICA.
Nicola CAVALLO
Medico Interno. Clinica Urologica. Univ. di Palermo – CATETERISMO DELLE VIE URINARIE.
Paolo CAVALLO PERIN
Professore Associato di Semeiotica Medica. Univ. di Torino – DIABETE MELLITO.
Carlo CAVALLOTTI
Titolare III Cattedra di Anatomia Umana Normale. Dipartimento di Scienze Neurologiche. Univ. di Roma «La Sapienza» – CERVELLO.
Guido CECI
Assistente Centro Oncologico. Ospedale Regionale. Parma – AMINOGLUTETIMIDE.
Luciano CECILIANI
Direttore Clinica Ortopedica e Traumatologica. Univ. di Pavia – ARTROSCOPIA.
Silvano CELLA
Dipartimento di Farmacologia. Univ. di Milano – BROMOCRIPTINA.
Livia CIOÈ
Ricercatore Confermato. Ist. di Virologia. Univ. di Roma «La Sapienza» – ADENOVIRUS.
Guido CIPRANDI
Borsista. Sezione di Chirurgia Toracica e Oncologica. Ospedale Pediatrico «Bambino Gesù». Ist. di Ricerca Scientifica. Roma – BRONCOSCOPIA.
Massimo COLETTA
Professore Associato di Biochimica Applicata. Facoltà di Farmacia. Univ. di Roma «La Sapienza» – CATALISI E CATALIZZATORI.
Rosa COLLI
Specialista in Chirurgia Vascolare. Univ. Cattolica del «Sacro Cuore». Roma – ARTERIE; CAROTIDE, TROMBOSI DELLA.
Pietro COMPAGNUCCI
Aiuto Divisione di Medicina, Ospedale Civile. Camerino – DIABETE MELLITO.

Alessandra CONCAS
Ricercatore. Univ. di Cagliari – γ-AMINOBUTIRRICO ACIDO.

Laura CONTI
Dottoranda nella ricerca. Dipartimento di Medicina Sperimentale. Univ. di Roma «La Sapienza» – ANTICOAGULANTI; α_2-ANTIPLASMINA; ANTITROMBINA III; BRILL-SYMMERS, MALATTIA DI; CALLICREINA; CITOMETRIA A FLUSSO; COAGULANTI; COAGULAZIONE DEL SANGUE; COAGULAZIONE INTRAVASCOLARE DISSEMINATA; DEFIBRINANTI AGENTI.

Francesco CORRADO
Assistente Ospedaliero. Ist. di Anestesia e Rianimazione. Ospedale Policlinico di Milano – ADDOME.

Dina COSTA
Aiuto Anestesista Dipartimento Medico Chirurgico di Cardiologia Pediatrica. Ospedale Pediatrico «Bambino Gesù». Roma – CARDIOCHIRURGIA; CIRCOLAZIONE EXTRACORPOREA.

Dario CREMASCHI
Professore Ordinario di Fisiologia Generale. Univ. di Milano – ASSORBIMENTO.

Maria Rosaria CRIMI
Istituto di IV Clinica Chirurgica. Univ. di Roma «La Sapienza» – ANEURISMI.

Lucio CRINÒ
Aiuto Divisione Oncologia Medica, Policlinico Monteluce. Perugia – ACTINOMICINE; BLEOMICINE; BUSULFANO; DAUNORUBICINA.

Pietro CURATOLO
Assistente Clinica Dermatologica. Univ. di Roma «La Sapienza». Roma – DERMOABRASIONE.

Massimo CUZZOLARO
Psichiatra. Ricercatore. Univ. di Roma «La Sapienza» – BRUXISMO.

Igea d'AGNANO
Ricercatore. Laboratorio di Chemioterapia Sperimentale. Ist. «Regina Elena». Roma – CITOMETRIA A FLUSSO.

Gennaro D'AMATO
Primario di Malattie Respiratorie. Ospedale «A. Cardarelli». Napoli – AEROBIOLOGIA.

Franco DAMMACCO
Professore Ordinario di Patologia Speciale Medica e Metodologia Clinica. Univ. di Bari – AMILOIDOSI.

Pietro D'ARCANGELO
Titolare di Fisiologia Umana e dell'Apparato Stomatognatico. Univ. di Roma «La Sapienza» – DENTIZIONE.

Benedetto DE BERNARD
Professore di Ruolo di Chimica Biologica. Facoltà di Medicina e Chirurgia. Univ. di Trieste – CITOCROMOSSIDASI.

Luciano DE BIASE
Funzionario Tecnico. Cattedra di Angiologia. Univ. di Roma «La Sapienza» – BRONCODILATATORI; CARDIOCHIRURGIA; CUORE.

Albano DEL FAVERO
Cattedra di Terapia Medica. Ist. di Clinica Medica I. Univ. di Perugia – AMIKACINA; AMINOGLICOSIDI; AMINOSIDINA; ANTIBIOTICI; BRUCELLOSI; CEFAMICINE; CHINOLONI; CLOFAZIMINA.

Gianfranco DELLE FAVE
Ricercatore Universitario. I Cattedra di Gastroenterologia. Univ. di Roma «La Sapienza» – COLECISTOCHININA.

Marcello DE MARIA
Professore di Medicina Nucleare. Univ. di Palermo – DENTI.

Paolo DE MARZIO
Funzionario Tecnico. Ist. I Clinica Medica Generale e Terapia Medica. Univ. di Roma «La Sapienza» – ANGINA PECTORIS.

Cesare DE SANCTIS
Già Primario Chirurgo. Ospedale «S. Spirito in Sassia». Roma – COLELITIASI.

Maria Grazia DE SIMONI
Capo dell'Unità di Metabolismo dei Neurotrasmettitori. Ist. di Ricerche Farmacologiche «Mario Negri». Milano – BUSPIRONE.

Ferdinando DIANZANI
Direttore Ist. di Virologia. Facoltà di Medicina e Chirurgia. Univ. di Roma «La Sapienza» – COXSACKIOSI.

Alberto DI BARI
Ist. di Clinica Oculistica. Univ. di Torino – ABBAGLIAMENTO.

Gabriella DI FELICE
Ricercatore. Laboratorio di Immunologia. Ist. Superiore di Sanità. Roma – BLOTTING.

Vincenzo DI GIOVANNI
Direttore Scuola di Specializzazione in Chirurgia Vascolare. Univ. Cattolica del «Sacro Cuore». Roma – ARTERIE; CAROTIDE, TROMBOSI DELLA.

Natale Mario DI LUCA
Professore Associato di Medicina Legale e delle Assicurazioni. Facoltà di Medicina e Chirurgia. Univ. di Roma «La Sapienza» – ASSICURAZIONI, MEDICINA DELLE.

Cosimo DI MAGGIO
Professore Ordinario di Radiologia. Univ. di Padova – COLANGIOGRAFIA.

Giovanni DI MARCOTULLIO
Aiuto Cardiologo di Terapia Intensiva Coronarica. Ospedale «S. Camillo». Roma – CORONARICA INSUFFICIENZA.

Ernesto DI MAURO
Professore Ordinario di Biologia Molecolare. Facoltà di Scienze Matematiche Fisiche e Naturali. Univ. di Roma «La Sapienza» – BIOLOGIA MOLECOLARE.

Mario Alberto DINA
Direttore della Scuola di Specializzazione in Anatomia Patologica. Univ. Cattolica del «Sacro Cuore». Roma – CITOMEGALICA MALATTIA.

Massimo DI ROSA
Professore Ordinario di Farmacologia e Farmacognosia. Univ. di Napoli – ANTINFIAMMATORI NON STEROIDEI; CORTISONE E CORTISONICI.

Eugene DONG
Associate Professor. Stanford University School of Medicine. Department of Cardiovascular Surgery. Stanford. California. U.S.A. – CARDIOCHIRURGIA.

Emanuele ERRIGO
Professore Associato di Allergologia e Immunologia Clinica. Univ. di Roma «La Sapienza» – ASMA BRONCHIALE.

Aldo FABBRINI
Ordinario di Medicina Interna; Direttore Ist. di V Clinica Medica. Univ. di Roma «La Sapienza» – ANTIMÜLLERIANO ORMONE.

Giuliana FASSINA
Professore Ordinario di Farmacologia e Farmacognosia. Univ. di Padova – ADENOSINA.

Roberto FAVARO
Ricercatore Confermato. Univ. di Roma «La Sapienza» – ANESTESIA CHIRURGICA.

Marcello FAZIO
Primario Dermatologo. Ist. Dermatologico «S. Maria e S. Gallicano». Roma – CRIOTERAPIA DERMATOLOGICA.

Vanni FAZZI
Medico Interno Ist. di V Clinica Medica. Univ. di Roma «La Sapienza»; Borsista Fondazione HOECHST – ANTIMÜLLERIANO ORMONE.

Giovanni FEDERSPIL
Professore Associato di Endocrinologia e Medicina Costituzionale. Univ. di Padova – AGOPUNTURA.

Edoardo FERRANTI
Ricercatore Confermato. II Clinica Medica. Univ. Roma «La Sapienza» – ARTERIOSCLEROSI.

Pier Maria FORNASARI
Ricercatore Universitario, Univ. di Pavia – CITOAFERESI.

Remo FORTE
Assistente Fondazione Pro Juventute Don C. Gnocchi, Roma – ACONDROPLASIA.

Antonio FORTINA
Specialista in Ortopedia e Traumatologia; Aiuto Ortopedico-Traumatologo, Ospedale Maggiore, Novara – ANCA; BRACCIO.

Francesco FOTI
Direttore Ist. di Anestesiologia e Rianimazione, Univ. di Catania – ANESTESIA CHIRURGICA.

Maria Grazia FRANZOSI
Dottoressa in Scienze Biologiche; Capo Laboratorio Valutazione clinica dei Farmaci, Ist. «Mario Negri», Milano – CICLOSPORINA.

Silvia FRIXIONE
Assistente Ist. di Anestesiologia e Rianimazione, Univ. di Genova – ANESTESIA CHIRURGICA.

Aldo FRONTERRÈ
Specialista in Oculistica, Pavia – CHERATOPLASTICA.

Armando GABRIELLI
Specialista in Gastroenterologia, Policlinico Gemelli, Roma – BUDD-CHIARI, SINDROME DI.

Mauro GALEAZZI
Assistente Reumatologo, Ospedale «S. Camillo De Lellis», Roma; Docente di Reumatologia, Scuola di Specializzazione in Genetica Medica, Univ. di Roma «La Sapienza» – ARTRITE CRONICA GIOVANILE; ARTRITE REUMATOIDE.

Luigi GALIETI
Specialista in Allergologia, Univ. di Roma «La Sapienza» – CHURG-STRAUSS, SINDROME DI.

Giuseppe M. GANDOLFO
Professore Associato di Fisiopatologia dell'Emostasi, Univ. di Roma «La Sapienza» – ANTITROMBINA III; COAGULANTI; COAGULAZIONE DEL SANGUE; COAGULAZIONE INTRAVASCOLARE DISSEMINATA.

Fabrizio GANZINA
Ricerca e Sviluppo, Oncologia, Farmitalia Carlo Erba S.r.l., Milano – ANTRACICLINE.

Silvio GARATTINI
Direttore Ist. di Ricerche Farmacologiche «Mario Negri», Milano – BENZODIAZEPINE.

Guglielmo GARGANI
Professore Ordinario di Microbiologia, Univ. di Firenze; Membro del Panel di esperti della Brucellosi F.A.O./W.H.O. – BRUCELLA GENERE; BRUCELLOSI.

Carlo GAROFOLI
Primario Medico dell'Ospedale «S. Carlo di Nancy», Roma – AZOTEMIA.

Alessandro GASPARETTO
Professore Ordinario di Anestesiologia e Rianimazione, Univ. di Roma «La Sapienza» – ANESTESIA CHIRURGICA.

Carlo GENNARI
Professore Ordinario di Medicina Interna; Direttore Ist. di Semeiotica Medica, Univ. di Siena – ALBERS-SCHÖNBERG, MALATTIA DI; CALCITONINA.

Cesare GERIN
Professore Emerito di Medicina Legale e delle Assicurazioni, Univ. di Roma «La Sapienza» – CAPACITÀ CIVILE; DANNO, VALUTAZIONE MEDICO LEGALE DEL.

Stefano GHIO
Borsista Ospedaliero, Divisione Cardiologia, Policlinico «S. Matteo», IRCCS, Pavia – CATETERISMO CARDIACO E CARDIOANGIOGRAFIA.

Franco GHISELLINI
Libero Docente in Clinica Ortopedica, Univ. di Pavia; Primario Ortopedico-Traumatologo, Ospedale Maggiore di Novara – ANCA; BRACCIO.

Franco GIANTURCO
Primario Divisione di Anestesia e Rianimazione, Ospedale Pediatrico «Bambino Gesù», Ist. di Ricerca Scientifica, Roma – ANESTESIA CHIRURGICA.

Giovanni GIGLI
Direttore Scuola di Specializzazione in Medicina Interna dell'Univ. di Pisa – ACIDOSI E ALCALOSI.

Ambrogio GINI
Dipartimento di Patologia Umana ed Ereditaria, Univ. di Pavia – APUDOMA.

Paolo GIOANNINI
Direttore Ist. Malattie Infettive, Univ. di Torino – COXSACKIOSI.

Luigi GIOFFRÈ
Professore di Ruolo di Anatomia Chirurgica e Corso di Operazioni, Ist. di IV Clinica Chirurgica, Univ. di Roma «La Sapienza» – ANEURISMI.

Mario GIORDANI
Primario Chirurgo di Ruolo; Libero Docente di Clinica Chirurgica, Docente di Anatomia Chirurgica e Operazioni nell'Univ. di Roma, Ospedale «S. Giuseppe», Marino – ASCITE.

Cinzia GIOVANNINI
Aiuto di Ruolo, Ospedale «S. Eugenio», Roma – ANESTESIA CHIRURGICA.

Lorenzo GONZALEZ-LAVIN
M. D.; Professor and Chief Section of Cardio-Thoracic Surgery, Department of Surgery; Marshall University School of Medicine - Huntington, West Virginia, U.S.A. – CARDIOCHIRURGIA.

Stefania GORI
Assistente Medico, Divisione di Oncologia Medica, Perugia – BUSULFANO; DAUNORUBICINA.

Lorenzo GOTTE
Ordinario di Citologia, Facoltà di Medicina, Univ. di Padova – COLLAGENE.

Maria Caterina GRASSI
Ricercatore Universitario Confermato, Ist. di Farmacologia Medica, Univ. di Roma «La Sapienza» – ALLUMINIO; ANTISETTICI E DISINFETTANTI; BUPRENORFINA; CHELANTI.

Vittorio GRASSI
Professore Straordinario di Semeiotica Medica, Univ. di Brescia – ANALETTICI; BRONCODILATATORI; CUORE.

Federico GRIGNOLO
Professore Straordinario di Clinica Oculistica, Univ. di Torino – ABBAGLIAMENTO.

Guido GRIPPAUDO
Ordinario di Clinica Odontoiatrica, Univ. di Roma «La Sapienza» – CARIE DENTALE.

John GUARDIOLA
Primo Ricercatore del C.N.R., Ist. Internazionale di Genetica e Biofisica, Napoli – CLONE E CLONAZIONE.

Vincenzo GUIDETTI
Neuropsichiatra Infantile; Aiuto Responsabile, Servizio per lo Stato delle Cefalee dell'Età Evolutiva, Ist. di Neuropsichiatria Infantile, Univ. di Roma «La Sapienza» – CEFALEA.

Riccardo GUZZARDI
Primo Ricercatore del C.N.R., Ist. di Fisiologia Clinica, Pisa – CUORE.

David R. HOLMES
Consultant, Division of Cardiovascular Disease and Internal Medicine, Mayo Clinic and Mayo Foundation; Professor of Medicine, Mayo Medical School, Rochester, Minnesota, U.S.A. – ANGIOPLASTICA TRANSLUMINALE PERCUTANEA.

Mariannina IMPICCIATORE
Titolare della Cattedra di Farmacologia e Farmacognosia; Direttore Ist. di Farmacologia e Farmacognosia, Univ. di Parma – ANTISTAMINICI.

Francesco INGRAO
Libero Docente in Tisiologia e Malattia dell'Apparato Respiratorio, Univ. di Roma «La Sapienza» – BRONCHITI.
Alessandro INSERRA
Assistente Sezione di Chirurgia Toracica e Oncologica, Ospedale Pediatrico «Bambino Gesù», Ist. di Ricerca Scientifica, Roma – BRONCOSCOPIA.
Fiore S. IORIO
Cardiochirurgo, Ospedale Pediatrico «Bambino Gesù», Ist. di Ricerca Scientifica, Roma – CARDIOCHIRURGIA.
Luigi IORIO
Ricercatore Fondazione Pro Juventute Don C. Gnocchi, Roma – ACONDROPLASIA.
Ferdinando IPPOLITO
Direttore Scientifico, Ist. Dermatologico «S. Maria e S. Gallicano», Roma – CRIOTERAPIA DERMATOLOGICA.
Chris-Ellyn JOHANSON
Ph. D.; Uniformed Services, University of the Health Sciences; F. Edward Hébert School of Medicine; Bethesda, Maryland – COCAINISMO.
Dennis M. KRIKLER
Senior Lecturer, Division of Cardiovascular Disease, Royal Postgraduate Medical School, Hammersmith Hospital, London – ANTIARITMICI FARMACI.
Vincenzo LA BELLA
Borsista Regionale, Ist. di Neuropsichiatria, Univ. di Palermo – CERVELLO.
Francesco LACQUANITI
Professore a contratto, Facoltà di Medicina, Univ. di Milano – CERVELLO.
Paolo LARIZZA
Professore Emerito di Clinica Medica, Univ. di Perugia – ANEMIE.
Emanuele LAURICELLA
Libero Docente in Ostetricia e Ginecologia, Univ. di Roma «La Sapienza» – CONTROLLO DELLE NASCITE.
† Gianfranco LENTI
Già Direttore Clinica Medica Generale A, Univ. di Torino – DIABETE MELLITO.
Guido LESNONI LA PAROLA
Assistente Fondazione G. B. Bietti per l'Oftalmologia, Roma – CORPO VITREO.
Vincenzo LEUZZI
Neuropsichiatra Infantile, Ricercatore del Dipartimento di Medicina Sperimentale, Univ. di Roma «La Sapienza» – ALCAPTONURIA; AMINOACIDURIE.
Ronald. J. LINDEN
Department of Biomedical Science, University of Sheffield, M.B., Ch.B., F.R.C.P., Ph.D., D.Sc., Great Britain – CIRCOLATORIO APPARATO.
Ignazio LIOTTA
Già Direttore del Centro Nazionale Trasfusione del Sangue della Croce Rossa Italiana, Roma – ALBUMINE.
Andrea LIPPI
Ricercatore Centro S.M.I.D. (Studio Multicentrico Italiano sulla Demenza), Firenze – ALZHEIMER, MALATTIA DI; DEMENZE.
Francesca LORUSSO
Aiuto Neurologo, Ospedale «S. Filippo Neri», Roma – COREE; DEMIELINIZZANTI MALATTIE.
Gianni LOSANO
Ordinario di Fisiologia Umana, Univ. di Torino; Direttore Dipartimento di Anatomia e Fisiologia Umana, Univ. di Torino – CIRCOLATORIO APPARATO.
Andrea LOVARIA
Aiuto Ospedaliero, Policlinico Ospedale Maggiore, Padiglione Zonda, Milano – ANGIOPLASTICA TRANSLUMINALE PERCUTANEA.
Carlo MACCHI
Professore Associato di Anatomia Radiologica, Univ. di Padova – CONTRASTO, MEZZI DI.
Francesca MACCIONI
II Cattedra Radiologia, Sez. Vascolare, Univ. di Roma «La Sapienza» – ANGIOPLASTICA TRANSLUMINALE PERCUTANEA.
Sergio I. MAGALINI
Professore di Tossicologia Clinica, Univ. Cattolica del «Sacro Cuore», Roma – AVVELENAMENTI; COLZA, OLIO DI.
Carlo MAGELLI
Aiuto Corresponsabile, Ospedale S. Orsola-Malpighi, Ist. di Malattie dell'Apparato Cardiovascolare, Univ. degli Studi di Bologna – AORTA.
Aldo Pietro MAGGIONI
Consulente Cardiologo, Laboratorio di Valutazione Clinica dei Farmaci, Ist. «Mario Negri», Milano – AMRINONE E MILRINONE.
Giorgio MAGGIONI
Direttore Ist. di Puericultura, Univ. di Roma «La Sapienza» – ACONDROPLASIA; BAMBINO.
Claudia MAGGIORE
Ricercatore Confermato, Univ. di Roma «La Sapienza» – AMALGAMA; CEMENTI.
Gaia MAGNANI
Specializzanda, Scuola di Specialità in Cardiologia, Ist. di Malattie dell'Apparato Cardiovascolare, Univ. degli Studi di Bologna – AORTA.
Roberto MAGNANIMI
Aiuto Medico, USL R19, Ospedale «S. Filippo Neri», Roma – ALFA-1 ANTITRIPSINA; CIRROSI EPATICA.
Luisa Manca BITTI
Tecnico Laureato, II Univ. di Roma «Tor Vergata» – DIABETE MELLITO.
Paola MANNA
Medico interno, Ospedale di Zona «Cristo Re», Roma – ANTIANDROGENI; DANAZOLO.
Paola MARAN
Medico Chirurgo Specializzando in Scienze dell'Alimentazione, Univ. di Roma «La Sapienza» – ACIDO-BASE EQUILIBRIO.
Carlo MARCELLETTI
Primario Cardiochirurgo, Ospedale Pediatrico «Bambino Gesù», Ist. di Ricerca Scientifica, Roma – CARDIOCHIRURGIA.
Giuseppe MARCIANÒ
Assistente Divisione di Pneumologia, USL 30, Siena – BRONCOSCOPIA.
Paolo MARÈ
Dottore Dipartimento di Patologia Umana ed Ereditaria, Univ. di Pavia – APUDOMA.
Benedetto MARINO
Direttore Ist. Chirurgia del Cuore e dei Grossi Vasi, Univ. di Roma «La Sapienza» – CARDIOCHIRURGIA.
Bruno MARINO
Aiuto Cardiologo, Ospedale Pediatrico «Bambino Gesù», Roma; Professore a contratto, Scuola di Specialità in Cardiologia, Univ. Cattolica del «Sacro Cuore», Roma – CUORE.
Cesare MASALA
Titolare dell'Insegnamento di Fisiopatologia Medica, Univ. di Roma «La Sapienza» – CHURG-STRAUSS, SINDROME DI.
Attilio MASERI
Royal Postgraduate Medical School, Hammersmith Hospital, Ducane Road, London – ANGINA PECTORIS.
Marino MASSOTTI
Laboratorio di Farmacologia, Ist. Superiore di Sanità, Roma – ALLUCINOGENI; ANSIOLITICI FARMACI.

Luigi MATRICARDI
Assistente Divisione di Medicina Generale; Responsabile Servizio Ultrasonografia; Specialista in Radiologia e Gastroenterologia, Ospedale Regionale Leno-Manerbio (Brescia) – BIOPSIA.
Giovanni A. MELONI
Professore Ordinario di Microbiologia, Facoltà di Medicina, Univ. di Padova – CHLAMYDIA.
Francesco MENICHETTI
Aiuto Corresponsabile, Ist. di Malattie Infettive, Univ. di Perugia. – ANTIMICOTICI; CANDIDOSI.
Lucio MIANO
Professore Ordinario di Urologia, Univ. degli Studi dell'Aquila – CISTITI; CISTOSCOPIA.
Paolo MICOZZI
Professore Associato di Cardiochirurgia, Univ. di Roma «La Sapienza» – CARDIOCHIRURGIA.
Pier Andrea MIGLIOLI
Ricercatore Dipartimento di Farmacologia, Univ. degli Studi di Padova – ANTIMONIO.
Filippo MILAZZOTTO
Primario Unità coronarica, Ospedale «S. Camillo», Roma – BRADICARDIA.
Giovanni MINISOLA
Aiuto, Divisione di Reumatologia, Ospedale «S. Camillo», Roma; Segretario Nazionale Associazione Italiana Reumatologi Ospedalieri (A.I.R.O.) – CONDROCALCINOSI.
Vincenzo MINOTTI
Assistente Divisione di Oncologia Medica, Ospedale Policlinico, Perugia – CARCINOIDE.
Giuseppe MOCAVERO
Professore Ordinario di Anestesia, Rianimazione e Terapia Antalgica, Univ. di Trieste – ANESTESIA CHIRURGICA.
Giovan Battista MODONUTTI
Professore Associato, Ist. di Igiene, Univ. di Trieste – ALCOLISMO.
Vincenzo MONACO
Docente di Scienza degli Animali di Laboratorio, Facoltà di Veterinaria, Univ. di Pisa; Presidente dell'Associazione Italiana Modelli Animali Sperimentali (A.I.M.A.S.) – ANIMALI DA LABORATORIO.
Giorgio MONTICELLI
Clinico Ortopedico, Univ. di Roma «La Sapienza» – ACONDROPLASIA.
Antonio MORELLI
Professore Associato di Gastroenterologia, Facoltà di Medicina e Chirurgia; Professore Incaricato di Patologia Speciale Medica, Corso di Laurea in Odontoiatria, Univ. di Perugia – COLITE ULCEROSA.
Oreste MORESCHINI
II Cattedra di Clinica Ortopedica, Univ. di Roma «La Sapienza» – ACONDROPLASIA.
Anna Maria MOSCONI
Assistente Divisione di Oncologia Medica, Ospedale Policlinico, Perugia – CISPLATINO.
Umberto MURA
Associato di Chimica Biologica, Facoltà di Scienze, Univ. di Pisa – ADENOSINTRIFOSFORICO ACIDO.
Antonio NATOLI
Professore Associato di Medica Costituzionale e di Endocrinologia, Univ. di Roma «La Sapienza» – ADRENOGENITALE SINDROME.
Clara NATOLI
Specialista Endocrinologia, Cattedra Oncologia Clinica, Univ. «G. D'Annunzio», Chieti – ADRENOGENITALE SINDROME.
Vincenzo NAZZARO
Assistente Clinica Dermatologica, Univ. di Milano – AFTOSI.
Giuseppe G. NENCI
Direttore Ist. di Semeiotica Medica, Univ. di Perugia – ANEMIE.
Paolo NENCINI
Professore Associato, Istituto di Farmacologia, Univ. di Roma «La Sapienza» – ALFABLOCCANTI; AMIODARONE; ANALGESICI, ANFETAMINA; ANTIPERTENSIVI FARMACI; ANTISEROTONINICI FARMACI; BETABLOCCANTI; CLAVULANICO ACIDO; DESTROPROPOSSIFENE.
Benedetto NICOLETTI
Professore di Biologia Generale, Facoltà di Medicina, II Univ. di Roma «Tor Vergata» – CROMOSOMA.
Maria NICOLODI
Dottorando di ricerca, Univ. di Firenze – CEFALEA.
Gian Paolo NOVELLI
Direttore Ist. di Anestesia e Rianimazione, Univ. di Firenze – ANESTESIA CHIRURGICA.
Dario OLIVIERI
Direttore Ist. di Clinica delle Malattie dell'Apparato Respiratorio, Univ. di Parma – BRONCHIETTASIE.
Piero OLLIARO
Direttore di Ricerca in Malattie Infettive, Ist. di Clinica di Malattie Infettive, Univ. di Pavia – ANTIFOLICI; ANTIMALARICI SINTETICI.
Massimo ORSINI
Già direttore del Servizio di Diabetologia Pediatrica; Docente in Clinica Pediatrica e in Puericultura, Univ. di Roma «La Sapienza» – DIABETE MELLITO.
Luigia OSSICINI
Direttore Ist. di Cromatografia, C.N.R., Roma - CROMATOGRAFIA.
Ülkü ÖZGER-ASTALDI
Docente di Clinica Pediatrica, Univ. di Ankara; Specialista in Pediatria e Puericultura; Specialista in Ematologia Clinica e di Laboratorio; Specialista in Cardiologia – AGRANULOCITOSI.
Fabio PACE
Assistente Divisione di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, Ospedale «L. Sacco», Milano – ACALASIA.
Roberto PAGANELLI
Ricercatore, Cattedra di Allergologia e Immunologia Clinica, Univ. di Roma «La Sapienza» – ALLERGIE ALIMENTARI.
Anna PAGANI
Ricercatore, Dipartimento di Clinica e Biochimica Medica, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Univ. degli Studi di Milano – BILE.
Renato PALATRESI
Primario Divisione di Pneumologia, USL 30, Siena – BRONCOSCOPIA.
Giovanni Battista PANATTA
Direttore Ist. di Nutrizione Umana, Univ. di Ferrara – ALIMENTAZIONE; ALIMENTI.
Paolo PANCHERI
Professore Ordinario di Clinica Psichiatrica, Univ. di Roma «La Sapienza» – ANTIDEPRESSIVI FARMACI.
Fabrizio PARENTE
Assistente Divisione di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, Ospedale «L. Sacco», Milano – ANTIACIDI.
Pasquale PARISE
Ricercatore Confermato, Ist. Semeiotica Medica, Perugia – ANTIFIBRINOLITICI FARMACI.
Maria Caterina PARODI
Assistente Divisione di Gastroenterologia, Ospedale «S. Marino», Genova – ANGIOCOLITI; COLECISTITE.
Oberdan PARODI
Primo ricercatore del C.N.R., Ist. di Fisiologia Clinica, Pisa – CUORE.

Guglielmo PASSARO
Libero Docente in Clinica Pediatrica e in Puericultura, Univ. di Roma «La Sapienza» – ACIDOSI TUBULARE RENALE; ACRODERMATITE ENTEROPATICA.
Vito PATRONO
Libero Docente in Patologia Medica, Univ. di Roma «La Sapienza» – ACROMEGALIA; ADDISON, MORBO DI; ANTITIROIDEI FARMACI; BASEDOW, MORBO DI.
Sergio PAULUZZI
Direttore Ist. di Clinica delle Malattie Infettive, Univ. di Perugia – COLERA.
Roberta PAVONE
Specialista in Igiene e Medicina Preventiva, II Cattedra Malattie Infettive, Policlinico Umberto I, Roma – CRIPTOSPORIDIOSI.
Michele PAVONE MACALUSO
Direttore Scuola di Specializzazione, Clinica Urologica, Univ. di Palermo – CATETERISMO DELLE VIE URINARIE.
Giovacchino PEDICELLI
Primario di Radiologia Incaricato, Ospedale «C. Forlanini», Roma – BRONCHIETTASIE; BRONCOGRAFIA; BRONCOLITIASI; CHILOTORACE.
Giancarlo PEPEU
Professore Ordinario di Farmacologia, Facoltà di Medicina, Univ. di Firenze – ACETILCOLINA.
Alessandro PERASSO
Specialista in Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva; Aiuto Divisione Gastroenterologia, Ospedale «S. Martino», Genova – CIRROSI EPATICA.
Michael S. PERELMAN
Department of Clinical Pharmacology, St. Bartholomew's Hospital, West Smithfield, London – ANTIARITMICI FARMACI.
Gaspare PERRICONE
Libero Docente in Clinica Ortopedica; Primario Emerito, Ist. Ortopedico Rizzoli, Bologna – CIFOSI; COLONNA VERTEBRALE.
Emilio PERUCCA
Professore Associato di Farmacologia Clinica, Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Univ. di Pavia – ANTIEPILETTICI FARMACI.
Luigi PESCARINI
Ricercatore in Materie Radiologiche, Univ. di Padova – COLANGIOGRAFIA; COLECISTOGRAFIA.
Wanda PIACIBELLO
Ricercatore, I Clinica Medica, Univ. di Torino – ALDOLASI.
Antonella PIAZZA
Assistente Medico SIMAC (Servizio Igiene Naturale e Assistenza Psichiatrica), USL 25, San Giorgio di Piano (Bologna) – ALPRAZOLAM.
Federico PICCOLI
Direttore Ist. di Neuropsichiatria, Univ. di Palermo – CERVELLO.
Sergio PIERDOMINICI
Specialista in Anestesia e Rianimazione, Ancona – ANESTESIA CHIRURGICA.
Felice PIERSANTI
Primario di Laboratorio di Patologia Clinica, Ospedale CTO, Roma – CREATININEMIA.
Paolo PIETROPAOLI
Direttore Cattedra di Anestesia e Rianimazione, Univ. di Ancona – ANESTESIA CHIRURGICA.
Silvana PILOTTI
Vice Direttore, Divisione di Anatomia Patologica e Citologica, Ist. Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori, Milano – CITODIAGNOSTICA.
Giuseppe PINOLI
Libero Docente in Clinica Ostetrico-Ginecologica, Univ. di Torino – ABORTO.
Giovanna PIPPA
Responsabile del Servizio di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, Ospedale «S. Eugenio», Roma – COLOPATIE FUNZIONALI.
Martino PISANELLO
Specialista in Radiologia Medica, Ospedale «S. Carlo di Nancy», Roma – ARTICOLAZIONI.
Riccardo PISSARELLO
Specialista in Oculistica, Clinica Oculistica, Univ. di Milano, Ospedale «S. Raffaele» – ANGIOGRAFIA RETINICA E FLUORESCENZA.
Eligio PIZZIGALLO
Professore Associato di Medicina della Comunità, Ist. di Clinica delle Malattie Infettive, Univ. Cattolica del «Sacro Cuore», Roma – ACTINOMICETI; ACTIMOMICOSI; ACTINOMYCES GENERE.
Chiara M. POLCARO
Primo Ricercatore del C.N.R., Roma – CROMATOGRAFIA.
Carlo POLIZZI
Specialista in Cardiologia, Ospedale «S. Camillo», Roma – BRADICARDIA.
Mario POLSINELLI
Professore di Genetica, Univ. di Firenze – BATTERIOLOGIA.
Francesco PONTE
Direttore della Clinica Oculistica, Univ. di Palermo – CATARATTA.
Franco PRATESI
Primario Angiologo, Arcispedale «S. Maria Nuova», Firenze; Presidente Onorario Unione Internazionale di Angiologia – ACROCIANOSI; ARTERITE TEMPORALE.
Paolo PREZIOSI
Professore Ordinario di Farmacologia, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Univ. Cattolica del «Sacro Cuore», Roma – ANESTETICI.
Luigi PRIOLI
Aiuto Servizio Recupero e Rieducazione Funzionale, Ist. Ortopedico Rizzoli, Bologna – CIFOSI; COLONNA VERTEBRALE.
Dennis QUAGLINO
Direttore Cattedra di Clinica Medica II, Dipartimento di Medicina Interna e Sanità Pubblica, Univ. dell'Aquila – AZATIOPRINA.
Marcello QUINTILIANI
Già Direttore dell'Ist. Tecnologie Biomediche del C.N.R., Roma – ATOMICA ENERGIA, LESIONI DA.
Eugenio RAGAZZI
Medico Ricercatore, Dipartimento di Farmacologia, Univ. di Padova – ADENOSINA.
Vincenzo RICCI
Direttore Clinica Otorinolaringoiatrica, Univ. di Verona – AUDIOMETRIA.
Franco RILKE
Vice Direttore Generale e Direttore Divisione di Anatomia Patologica e Citologia, Ist. Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori, Milano – CITODIAGNOSTICA.
Alessandro RINDI
Centro Ricerche Sincrotrone «Elettra», Trieste – ACCELERATORI DI PARTICELLE.
Damiano RIZZONI
Medico Interno, Clinica Medica, Univ. di Brescia – ANALETTICI.
Killian ROBINSON
Lecturer in Cardiology, Adelaide Hospital, Dublin, Ireland – ANTIARITMICI FARMACI.
Giovanni ROCCHI
Professore Ordinario di Clinica delle Malattie Infettive, II Univ. di Roma «Tor Vergata» – ADENOVIRUS; CORONAVIRUS.

Fausto ROILA
Assistente Divisione Oncologia Medica, Policlinico Monteluce, Perugia – ANTIEMETICI.
Sergio ROMANI
Professore Ordinario di Radiologia, Univ. di Padova – COLANGIOGRAFIA; COLECISTOGRAFIA.
Ezio ROMANO
Professore Associato, Ist. di Anestesia, Rianimazione e Terapia Antalgica, Univ. di Trieste – ANESTESIA CHIRURGICA.
Donald N. ROSS
Director of Surgery, National Heart Hospital, London, England – CARDIOCHIRURGIA.
Paolo ROSSI
Primario Divisione Cardiologia, Ospedale Maggiore, Novara – CARDIOTERAPIA INTENSIVA.
Michele ROSSI
II Cattedra di Radiologia, Sezione Vascolare, Univ. di Roma «La Sapienza» – ANGIOPLASTICA TRANSLUMINALE PERCUTANEA.
Plinio ROSSI
Direttore Cattedra Radiologia Generale e Speciale Odontostomatologia, Univ. di Milano – ANGIOPLASTICA TRANSLUMINALE PERCUTANEA; ARTERIOGRAFIA.
Filippo ROSSI FANELLI
Professore Associato, Univ. di Roma «La Sapienza» – AMINOACIDI; AMMONIEMIA.
Giuseppina RUGGERI
Assistente Ist. di Chirurgia e Propedeutica Biochimica, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Univ. di Brescia – BIOTECNOLOGIE.
Silvia SACCHERI
Aiuto Ospedaliero, Policlinico Ospedale Maggiore, Padiglione Zonda, Milano – ANGIOPLASTICA TRANSLUMINALE PERCUTANEA.
Maurizio SALVADORE
Dipartimento di Patologia Umana ed Ereditaria, Univ. di Pavia – APUDOMA.
Filippo Maria SALVATORI
II Cattedra di Radiologia, Sezione Vascolare, Univ. di Roma «La Sapienza» – ANGIOPLASTICA TRANSLUMINALE PERCUTANEA.
Lorenzo SANGALLI
Laboratorio di Farmacologia Clinica, Ist. «Mario Negri», Milano – CICLOSPORINA.
Pietro SANTARELLI
Aiuto Ist. di Cardiologia, Univ. Cattolica del «Sacro Cuore», Roma – ARITMIE.
Fausto SANTEUSANIO
Professore Associato di Endocrinologia, Ist. di Patologia Speciale Medica e Metodologia Clinica, Univ. di Perugia – DIABETE MELLITO.
Andrea SANTINI
Assistente Radiologo, Servizio di Radiologia Vascolare, Ist. Dermopatico dell'Immacolata, Roma – CUORE.
Massimo SANTINI
Aiuto Cardiologo, Servizio di Elettrofisiologia ed Elettrostimolazione Cardiaca, Ospedale «S. Camillo», Roma – CUORE.
Paolo SANTORO
II Cattedra Radiologia, Sezione Vascolare, Univ. di Roma «La Sapienza» – ANGIOPLASTICA TRANSLUMINALE PERCUTANEA.
Ludovica SARCINELLI
Direttore Cattedra di Anestesia e Rianimazione, Univ. di Chieti – ANESTESIA CHIRURGICA.
Loredana SARMATI
Ricercatore Clinica delle Malattie Infettive, II Univ. di Roma «Tor Vergata» – ADENOVIRUS; CORONAVIRUS.
Sergio SCHIACCIANOCE
Ricercatore, Univ. di Roma «La Sapienza» – ACTH; CARNITINA.
Aristide SCANO
Docente di Fisiologia e Fisiopatologia Aeronautica e Spaziale, Univ. di Roma «La Sapienza» – ACCLIMATAZIONE; AERONAUTICA MEDICINA; BALISTOCARDIOGRAFIA.
Luigi SCHIAVETTI
Primario Emerito di Reumatologia, Ospedale «S. Camillo», Roma – ARTRITI; ARTROSI.
Nicola SCHINAIA
Specialista in Igiene e Medicina Preventiva; Master of Tropical Medicine, Centro Operativo AIDS, Ist. Superiore di Sanità, Roma – CRIPTOSPORIDIOSI.
Charles R. SCHUSTER, Ph. D.
Director, National Institute on Drug Abuse; Professor, Departments of Psychiatry, Pharmacological and Physiological Sciences and Behavioral Sciences, University of Chicago, Chicago, Illinois, U.S.A. – COMPORTAMENTO, FARMACOLOGIA DEL.
Giovanni SCIBILIA
Professore Associato di Cardiologia, Univ. di Roma «La Sapienza» – CONTROPULSAZIONE.
Salvatore SCONDOTTO
Dottorando di Fisiopatologia Neurosensoriale, Univ. di Palermo – CERVELLO.
Fabio SCROBE
Specialista in Ortopedia, Univ. di Firenze – ARTROPROTESI TOTALI.
Nicolò SCUDERI
Direttore della Scuola di Specializzazione in Chirurgia Plastica e Ricostruttiva e della Cattedra di Chirurgia Plastica, Univ. di Roma «La Sapienza» – CHIRURGIA PLASTICA.
Ludovico Antonio SCURO
Clinico Medico, Univ. di Verona – ANTIBIOGRAMMA.
Alberto SEBASTIANI
Assistente Pneumologo, Ist. «C. Forlanini», Roma – BRONCHITI.
Antonio SEBASTIANI
Professore Ordinario di Clinica delle Malattie Tropicali e Infettive, Univ. di Roma «La Sapienza» – ANTIPROTOZOARI.
Umberto SERAFINI
Già Ordinario di Clinica Medica Generale e Terapia Medica, Univ. di Roma «La Sapienza» – ASMA BRONCHIALE.
Giovan Battista SERRA
Professore Associato, Univ. Cattolica del «Sacro Cuore», Roma – ANTIANDROGENI; ANTICONCEZIONALI FARMACI; DANAZOLO.
Pietro SERRA
Professore Ordinario di Patologia Medica; Direttore Ist. di Terapia Medica, Univ. di Roma «La Sapienza» – AGGLUTININE FREDDE.
Paolo SERVENTI
Aiuto Sezione di Chirurgia Toracica ed Oncologica, Ospedale Pediatrico «Bambino Gesù», Ist. di Ricerca Scientifica, Roma – BRONCOSCOPIA.
Norman E. SHUMWAY
Professor and Chairman, Stanford University School of Medicine; Department of Cardiovascular Surgery, Stanford, California, U.S.A. – CARDIOCHIRURGIA.
Federico SICUTERI
Professore Ordinario di Clinica Medica, Univ. di Firenze – CEFALEA.
† Armando SIGNORETTI
Professore Associato in Terapia Medica Sistematica, I Cli-

nica Pediatrica, Univ. di Roma «La Sapienza» – BAMBINO.
Riccardo SINATRA
Aiuto di Cardiochirurgia, Ist. di Chirurgia del Cuore e dei Grossi Vasi, Univ. di Roma «La Sapienza» – CARDIOCHIRURGIA.
Giuseppe SMURRA
Specialista in Allergologia, Univ. di Roma «La Sapienza» – CHURG-STRAUSS, SINDROME DI.
Marcello SOLDANI
Aiuto Divisione di Oncologia Medica, Ospedale Policlinico Monteluce, Perugia – CICLOFOSFAMIDE.
Luigi G. SPAGNOLI
Professore Straordinario di Anatomia e Istologia Patologica, II Univ. di Roma «Tor Vergata» – ARTERIOSCLEROSI.
Giuseppe SPECCHIA
Professore Associato di Semeiotica Cardiovascolare, Univ. di Pavia – CATETERISMO CARDIACO E CARDIOANGIOGRAFIA.
Renato SPINELLI
Professore di Traumatologia della Strada, Univ. di Bologna – ACONDROPLASIA.
Vittorio STAUDACHER
Clinico Chirurgo, Univ. di Milano – ADDOME.
Giovanni STIRATI
Titolare dell'Insegnamento di Nefrologia Medica, Univ. di Roma «La Sapienza» – ALPORT, SINDROME DI.
Mario STIRPE
Vice Presidente Fondazione G. B. Bietti per l'Oftalmologia, Roma – CORPO VITREO.
Stefano TAMBURI
Specialista in Oftalmologia, Univ. di Roma «La Sapienza» – CHERATITI.
Mario TARANTINO
Primario del Laboratorio di Chimica Clinica e Microbiologia, Ospedale di Saronno (Varese) – AMILASI; BILIRUBINEMIA.
Mario TERZI
Professore Ordinario di Genetica, Univ. di Napoli – CLONE E CLONAZIONE.
Carlo A. TERZUOLO
Direttore Ist. di Fisiologia dei Centri Nervosi, C.N.R., Milano; Professor, Medical School, University of Minnesota, Minneapolis, U.S.A. – CERVELLO.
Giuseppina Ines TOGNA
Professore Associato di Tossicologia, Facoltà di Medicina, Univ. Cattolica del «Sacro Cuore», Roma – CADMIO.
Salvatore TOMASELLI
Libero Docente di Igiene Edilizia, Facoltà di Architettura, Univ. di Roma «La Sapienza» – ABITAZIONE.
Maurizio TONATO
Primario Divisione di Oncologia Medica, Policlinico Monteluce, Perugia – ALCHILANTI AGENTI; ARABINOSILCITOSINA; CARCINOIDE; CISPLATINO.
Funda Müge TOPUZ-ASTALDI
Studente in Medicina, Facoltà Medica dell'Univ. di Pavia – AGRANULOCITOSI.
Marco TUBARO
Assistente Cardiologo, Unità di Terapia Intensiva Coronarica, Ospedale «S. Camillo», Roma – CORONARICA INSUFFICIENZA.
Rosalba TUFANO
Titolare Cattedra di Anestesia Generale e Speciale, II Facoltà di Medicina e Chirurgia, Univ. di Napoli – ANESTESIA CHIRURGICA.
Guido VALESINI
Professore Associato di Fisiopatologia Applicata, Univ. di Roma «La Sapienza» – BEHCET, MALATTIA DI.
Mario VALLE
Assistente Ospedale «S. Camillo», Roma – COLELITIASI.
Andrea VANIA
Funzionario Tecnico, I Clinica Pediatrica, Univ. di Roma «La Sapienza» – BAMBINO.
Elisabetta VARANI
Specializzanda, Scuola di Specialità in Cardiologia, Ist. di Malattie dell'Apparato Cardiovascolare, Univ. di Bologna – AORTA.
Dario VARIN
Ordinario di Psicologia dell'Età Evolutiva, Univ. di Milano – ADOLESCENZA.
Giuseppe VECCHIETTI
Già Direttore della Clinica Ostetrico-Ginecologica, Univ. di Verona – CORIONEPITELIOMA.
Luciano VELLA
Già primo Ricercatore Ist. Superiore di Sanità, Roma; Libero Docente di Microbiologia, Univ. di Roma «La Sapienza» – ALBUMINE; CEFALOSPORINE; CRIPTOCOCCOSI.
Stefano VELLA
Ricercatore Clinica Medica III, Univ. di Roma «La Sapienza» – BURKITT, LINFOMA DI; CEFALOSPORINE.
Maria Teresa VENTRELLA
Medico Interno, Ist. di V Clinica Medica, Univ. di Roma «La Sapienza»; Borsista Fondazione Hoechst – ANTIMÜLLERIANO ORMONE.
Giuseppe VICARI
Direttore del Laboratorio di Immunologia, Ist. Superiore di Sanità, Roma – COMPLEMENTO.
Carlo VICENTINI
Ricercatore Universitario di Urologia, Univ. dell'Aquila – CISTITI.
Lucia VICENTINI
Professore Associato in Farmacologia Clinica, Univ. di Bologna – CALCIO; CALCIOANTAGONISTI.
Adriano ZAFFIRO
Primario Medico Incaricato, USL R19, Ospedale «S. Filippo Neri», Roma – ALFA-1 ANTITRIPSINA; CIRROSI EPATICA.
Michele ZAPPELLA
Neuropsichiatra Infantile, Siena – AUTISMO INFANTILE.
Mario ZINGIRIAN
Direttore Clinica Oculistica, Univ. di Genova – CAMPO VISIVO.
Gabriella ZUPI
Direttore del Laboratorio di Chemioterapia Sperimentale, Ist. Regina Elena, Roma – CITOMETRIA A FLUSSO.

Abbreviazioni e simboli

A	ampère
Å	angström
a	accelerazione
ac.	acido; acidi
ACTH	ormone adrenocorticotropo
ADH	ormone antidiuretico
ADP	adenosindifosfato
AMP	adenosinmonofosfato
APD (o LAP)	leucina-arilamidasi
atm	atmosfera
ATP	adenosintrifosfato
bar	bar
Bq	becquerel (1 Bq = $2{,}7 \cdot 10^{-11}$ Ci)
C	coulomb
°C	grado Celsius
cal	caloria
cd	candela
cg	centigrammo
Ci	curie
cm	centimetro
cm^2	centimetro quadrato
cm^3	centimetro cubo
CP	creatinfosfato
CPK	creatinfosfochinasi
cpsec; cps	ciclo per secondo
d	dalton
d	densità relativa
dB	decibel
DE_{50}	dose efficace 50%
DL	dose letale
DL_{50}	dose letale 50%
DL-o (±)	racemico (otticamente inattivo per compensazione esterna)
dg	decigrammo
dl	decilitro
dm	decimetro
DML	dose minima letale
DNA	acido desossiribonucleico
dyn	dine
e	elettrone
e.v.	via endovenosa
η	viscosità
ECG	elettrocardiogramma
EDTA	acido etilendiaminotetracetico
EEG	elettroencefalogramma
EMG	elettromiogramma
ERG	elettroretinogramma
erg	erg
et al.	*et alii*
etc.	eccetera
eV	elettronvolt
E, W	energia
F	farad
F	forza
FAD	flavin-adenindinucleotide
FDP	fruttoso difosfato
FECG	elettrocardiogramma fetale
FEEG	elettroencefalogramma fetale
FMN	flavin-mononucleotide
FSH	ormone follicolostimolante
g	grammo
g/l	grammo a litro
g	accelerazione di gravità
Gy	gray (1 Gy = 100 rad)
GGT (o γGT)	γ-glutammiltransferasi
GLDH	glutammicodeidrogenasi
g./min	giri al minuto
GOT	transaminasi glutammico-ossalacetica
GPT	transaminasi glutammico-piruvica
gtt	gocce
G (W, P)	peso
G-6-PDH	glicoso-6-fosfatodeidrogenasi
γ	fotone
γ, σ	tensione superficiale
h	ora
Hb	emoglobina
HB_sAg	antigene di superficie del virus dell'epatite B
HCG	gonadotropina corionica umana
HGH (o STH)	ormone somatotropo
Hz	hertz
I	forza ionica
ICSH	ormone stimolante le cellule interstiziali
Ig (A, D, E, G, M)	immunoglubuline e relative classi
i.m.	via intramuscolare
I.R.	infrarosso
J	joule
°K	grado kelvin
kat	katal (attività catalitica)
kcal	chilocaloria (ora kJ; 1 kJ = 0,2389 kcal)
kg	chilogrammo
kgm	chilogrammetro
km	chilometro
l; L	litro
LAD (o LDH)	lattatodeidrogenasi
LAP (o APD)	leucina-arilamidasi
LH	ormone luteinizzante
lm	lumen
loc. cit.	luogo citato (riferimento bibliografico)
LPH	lipotropine
lx	lux
λ	lunghezza d'onda
M	molare
m	metro
m-	meta
m^2	metro quadrato
m^3	metro cubo
mbar	millibar
mCi	millicurie
mEq/l	milliequivalente al litro
MeV	megaelettronvolt
mg	milligrammo
mg/l	milligrammo a litro
min	minuto primo
ml	millilitro
mm	millimetro
mmHg	millimetro di mercurio; pressione (ora Pa [pascal]; 1 kPa = 7,50 mmHg)
mm^2	millimetro quadrato
mm^3	millimetro cubo
mol	mole
mol/l	mole a litro
msec; ms	millisecondo
MSH	ormoni melanotropi
mμ (o nm)	millimicron
μ (o μm)	micron
μbar (= dyn/cm^2)	microbar
μCi	microcurie
μg	microgrammo
μm	micrometro
μl	microlitro
N	normale (soluzione)
0,1 *N*	decinormale
n	neutrone
Na^+; Ca^{2+}; PO_4^{3-}	ionizzazione: indice dello stato di ionizzazione
n.a.	numero atomico
NAD	nicotinamide-adenindinucleotide
NADP	nicotinamide-adenin-dinucleotide fosfato
nm	nanometro
NEFA	ac. grassi non esterificati
N.R.	nome registrato
ν, *f*	frequenza
o-	orto
P	poise
Pa	pascal
p	pressione
p-	para
p.a.	peso atomico
p.e.	punto di ebollizione
p.f.	punto di fusione
pH	funzione della concentrazione idrogenionica ($\log \frac{1}{[H^+]}$)
PG	prostaglandine
PIK (o PK)	piruvatochinasi
p.m.	peso molecolare
p/p	peso/peso (per esprimere la concentrazione di una soluzione)
ppm	parti per milione
PRL	prolattina
p.s.	peso specifico
PTH	paratormone
p/v	peso/volume (per esprimere la concentrazione di una soluzione)
Π	pressione osmotica
Q	quantità di calore
q	carica elettrica
R; r	roentgen
ρ	densità
®	nome registrato
rad	rad (radiation absorbed dose)
rem	rem (rem equivalent man; dosimetria delle radiazioni)
rep	rep (roentgen equivalent physical; dosimetria delle radiazioni)
R.I.A.	dosaggio radio-immunologico
RNA	acido ribonucleico
SDH	sorbitolo deidrogenasi
s; sec	minuto secondo
Sv	sievert (1 Sv = 100 rem)
T.A.C.	tomografia assiale computerizzata
sin.	sinonimo
s.l.m.	sul livello del mare
T	temperatura termodinamica
t	tonnellata
t	temperatura
τ	vita media (*mean-life*)
$T_{1/2}$	tempo di dimezzamento (*half-life*)
TCT	tirocalcitonina
Torr	pressione in mmHg (ora Pa [pascal]; 1 kPa = 7,5 Torr)
TSH	ormone tirotropo
T_3	triiodotironina
T_4	tiroxina
U.	unità
U.I.	unità internazionale
U.V.	ultravioletto
V	volt
V	volume (come grandezza fisica)
VES	velocità di eritrosedimentazione
v/v	volume/volume (per esprimere la concentrazione di una soluzione)
W	watt
W, A	lavoro
Ω	ohm

Prefissi per indicare i multipli o i sottomultipli di una unità

d	deci	(10^{-1})
c	centi	(10^{-2})
m	milli	(10^{-3})
μ	micro	(10^{-6})
n	nano	(10^{-9})
p	pico	(10^{-12})
h	etto	(10^{2})
k	chilo	(10^{3})
M	mega	(10^{6})
G	giga	(10^{9})
T	tera	(10^{12})

Simboli matematici

circa uguale	≈, ≃
differente	≠, ≠
infinito	∞
maggiore	>
maggiore o uguale	⩾, ≧, ≥
meno	−
minore	<
minore o uguale	⩽, ≦, ≤
molto maggiore	≫
molto minore	≪
per cento	%
per mille	‰
più	+
più o meno	±
proporzionale	~, ∝
uguale	=

ENCICLOPEDIA MEDICA ITALIANA

Aggiornamento I*

ABBAGLIAMENTO - DIABETE MELLITO

A

ABBAGLIAMENTO

F. *éblouissement.* - I. *glare.* T. *Blendung;* S. *deslumbramiento.*

L'abbagliamento è un fenomeno visivo che si verifica allorché l'occhio viene colpito da una sorgente luminosa la cui luminanza risulta troppo elevata rispetto allo stato e alle capacità di adattamento dell'occhio alla luce. La conseguenza che ne deriva è quella di un disagio visivo, con uno stato di transitoria cecità, che, di norma, al cessare dello stimolo luminoso, si risolve con un lento recupero funzionale, la cui velocità è proporzionale all'intensità dello stimolo. In particolare, l'a., in quanto correlato al processo di adattamento retinico alla luce, è caratterizzato da una caduta brusca e massiva della sensibilità luminosa della retina, in cui si possono distinguere 2 fasi: una prima, rapida, di tipo nervoso (α-adattamento); una seconda, più lenta, di tipo fotochimico, che si identifica con la scissione della porpora visiva (β-adattamento).

Raggiunto lo stato di adattamento alla luce, l'occhio può, all'inverso, rimanere abbagliato nel passaggio a un ambiente scarsamente illuminato, in condizioni mesopiche o scotopiche; in questo caso, l'adattamento al buio richiede la ricostituzione della porpora visiva e avviene molto più lentamente rispetto all'adattamento alla luce.

Paragonata alla soglia assoluta di sensibilità luminosa, cioè l'intensità del minimo stimolo luminoso in grado di essere percepito in condizioni di adattamento scotopico, la soglia di a. assoluto risulta circa 10 miliardi di volte più elevata.

L'a. è tanto più importante, quanto più la fonte abbagliante è estesa, intensa (specie nei confronti dello sfondo) e più vicina all'asse visivo, e dipende sia da fattori legati alle caratteristiche della sorgente luminosa che da fattori umani.

Un'equazione proposta per quantificare l'a. «A» è la seguente:

$$A = \frac{\Omega^m \, Lc^n}{\Theta \, Lp^t}$$

in cui: «Ω» è l'angolo tridimensionale entro cui avviene l'irradiazione, «Lc» è la luminanza della superficie fissata, «Lp» è la luminanza dello sfondo, «m», «n» e «t» sono esponenti variabili a seconda delle condizioni sperimentali, «Θ», infine, rappresenta un indice individuale, peraltro mal valutabile, legato all'ampiezza pupillare, all'età e allo stato di trasparenza dei mezzi diottrici.

I più importanti fattori, correlati alle caratteristiche della sorgente luminosa, in grado di influenzare la soglia e la gravità dell'a. sono l'estensione e la durata dell'esposizione nonché la composizione spettrale.

I principali fattori oculari legati al processo di a. sono: il diametro pupillare, l'effetto Stiles-Crawford, l'opacità dei mezzi diottrici, l'età, e, come già accennato, lo stato di adattamento retinico in atto.

L'occhio umano, attraverso l'azione muscolare dell'iride, che controlla l'ampiezza del diaframma pupillare, riesce a controllare e modulare la quantità di luce in ingresso verso la retina.

La presenza di disomogeneità o di alterazioni di trasparenza dei mezzi diottrici oculari (cornea, umor acqueo, cristallino e corpo vitreo) può generare o amplificare fenomeni di diffusione dei raggi luminosi all'interno dell'occhio, provocando così una maggior sensibilità all'a. Inoltre, la sensibilità all'a. aumenta con l'età, poiché è noto che, con l'invecchiamento, si ha una progressiva diminuzione di trasparenza dei mezzi diottrici.

Tipica condizione di a. è quella che si verifica guardando direttamente il sole, o altre fonti particolarmente luminose (ad es. ghiacciai in alta montagna).

Inoltre, poiché la quantità di luce necessaria a produrre un a., anche localizzato, è direttamente proporzionale al grado di adattamento alla luce in atto al momento della esposizione alla luce abbagliante, nonché alla capacità individuale di adattamento retinico, condizioni abbaglianti si possono verificare spesso nella quotidiana vita di relazione. Così è, ad es., nel caso dell'a. prodotto dai fari di un'auto, particolarmente intenso e pericoloso di notte, e praticamente inesistente di giorno. Una condizione simile è quella che si verifica quando l'occhio, e in special modo la sua regione maculare, osserva una superficie prevalentemente scura, quale, ad es., uno schermo video con caratteri chiari su sfondo scuro, adattandosi a una condizione di bassa luminosità: se, a un certo punto, si verificano riflessi da sorgenti luminose, ad es. lampade o finestre o la presentazione

di una pagina video molto luminosa, ciò provoca una temporanea quanto fastidiosa riduzione dell'acuità visiva da a.

Il controllo e la prevenzione dei disagi visivi da a. negli ambienti di lavoro sono regolamentati in molti paesi da precise disposizioni normative. Un metodo semplice e molto usato consiste nell'evitare scarti bruschi di luminanza lungo le linee principali di direzione visiva nell'ambiente. In Inghilterra e nel Galles, ad es., è previsto che negli edifici scolastici la luminanza, entro un angolo di 45° dalla linea di impegno visivo, non debba superare i 1000 *footlamberts*.

Un altro, più complesso, metodo di controllo del rischio di a. negli ambienti chiusi consiste nel calcolare l'indice di a. per un dato locale, considerate le condizioni di illuminazione esistenti. In Gran Bretagna sono state pubblicate delle tavole precalcolate di indici di a. ma esistono anche appositi programmi per computer, mediante i quali è possibile, già in sede di progettazione, prevedere e controllare le possibili fonti di a. conoscendo il tipo di sorgenti luminose, il loro numero, la loro posizione, nonché le dimensioni e le caratteristiche di riflettanza delle superfici del locale e degli arredi in esso contenuti.

L'a. può venir prodotto a scopo clinicodiagnostico nel corso di indagini strumentali, quali l'adattometria e il tempo di recupero maculare.

Nel primo caso, volendo studiare la capacità dell'apparato sensoriale oculare di adattarsi al buio, è necessario produrre un a. completo dell'occhio da esaminare mediante esposizione prolungata e forzata per almeno 5 min a un livello elevato di illuminazione con luce bianca, al fine di scomporre ed esaurire completamente la porpora visiva, di cui si vogliono indagare le modalità di rigenerazione.

Nel secondo caso, e cioè nel test di recupero maculare, l'a. forzato, mediante sorgente luminosa intensa di luce, anche in questo caso bianca, è mirato alla regione maculare retinica, particolarmente ricca di coni, allo scopo di valutarne la funzionalità mediante l'osservazione del tempo impiegato a recuperare la piena funzionalità visiva centrale.

Bibliografia

Anfossi D. G., Grignolo F. M. *et al.*, *G. Ital. Oftalmol. Occupaz.*, 1983, **1**, 65.
Bedwell C. H., *Lighting Res. Technol.*, 1972, **4**, 151.
Blackwell H. R., *Illuminating Engin.*, 1961, **56**, 543.
Campbell F. W., Woodhouse J. M., *J. Physiol.*, 1975, **245**, 111.
Contino F., *Ottica fisiopatologica*, 1983, 2 ed., Florio, Napoli.
Fry G. A., King V. M., *J. Illuminating Engin. Soc.*, 1975, **7**, 307.
Hopkinson R. G., Collins J. B., *The Ergonomics of Lighting*, 1970, Macdonald Technical and Scientific Press, London.
Hultgren G. V., Knave B., *Appl. Ergonomics*, 1974, **5**, 2.
Kaiser P. K., *Appl. Optics*, 1971, **10**, 2768.
Kaufman J. E. ed., *I.E.S. Lighting Handbook*, 1972, 5 ed., *Illuminating Engin. Soc.*, London.
Lulla A. B., Bennet C. J., *Illuminating Engin. Soc.*, 1981, **10**, 74.
Maas J. B., Jayson J. K., Kleiber D. A., *J. Appl. Psycol.*, 1974, **59**, 524.
Ostberg O., Stone P. T., *Psychol. Rep. (Gothenborg)*, 1974, **4**, 4.
Ostberg O., Stone P. T., Benson R. A., *Psychol. Rep. (Gothenborg)*, 1975, **15**, 5.
Weale R. A., *Trans. Illuminating Engin. Soc. (London)*, 1961, **26**, 95.
Wolf R., Gardner J. S., *Archiv. Ophtalmol.*, 1960, **74**, 1.

FEDERICO M. GRIGNOLO E ALBERTO DI BARI

ABDUCENTE NERVO: V. OCULOMOZIONE; OFTALMOPLEGIA; STRABISMO.

ABITAZIONE [v. vol. I, col. 11]

Requisiti igienicoambientali

I requisiti menzionati nella II edizione costituiscono il substrato tecnico per una valutazione della *salubrità* dell'edificio e dell'abitato in genere; in unione con altri requisiti essenziali, che saranno illustrati nel prosieguo, essi possono costituire la base per la determinazione di adeguati «criteri di qualità abitativa» proposti nel 1974 da un altro gruppo di esperti dell'OMS. In sintesi, si potrà ricavare un giudizio qualitativo globale, basato essenzialmente sull'influenza delle condizioni dell'abitato sulla salute, naturalmente intesa nel senso ampio attribuitole dal Preambolo delle Nazioni Unite alla costituzione dell'OMS («La salute è uno stato di completo benessere fisico, mentale e sociale e non solamente l'assenza di infermità o di malattia»).

Sotto il predetto enunciato i criteri di qualità abitativa sarebbero i seguenti.

1) Un'abitazione salubre fornisce ai suoi occupanti il riparo e la protezione fisica che le condizioni climatiche locali rendono necessari.

2) Un'a. salubre permette di procedere in condizioni soddisfacenti alla preparazione e alla consumazione dei pasti, alla toilette e ai lavaggi, e alle funzioni escretorie.

3) Un'a. salubre è concepita, costruita, mantenuta e utilizzata in maniera da prevenire la propagazione delle malattie trasmissibili per via respiratoria, per mezzo di vettori che hanno il loro covo nell'a. e i suoi dintorni, ovvero per contaminazione fecale.

4) Un'a. salubre assicura una protezione contro i pericoli derivanti dall'esposizione al rumore e all'inquinamento.

5) Un'a. salubre è costruita e mantenuta in maniera da proteggere i suoi occupanti contro i rischi di incidenti; essa non contiene materiali tossici o nocivi.

6) Un'a. salubre è favorevole allo sviluppo dell'individuo e della collettività, favorisce le relazioni sociali, rispetta i principi dell'ecologia e contribuisce anche a promuovere la salute mentale.

Per quanto riguarda specificamente gli aspetti normativi delle a., molto importante è il D.M. 5 luglio 1975 del Ministero della Sanità, che rivede parzialmente le vecchie istruzioni ministeriali per la compilazione dei regolamenti locali sull'igiene del suolo e dell'abitato del 1896. In esso vengono particolarmente stabilite l'altezza minima interna utile dei locali adibiti ad a. (2,70 m), le superfici minime delle stanze da letto e del soggiorno, la superficie finestrata per ciascun locale dell'a.

Le istruzioni non sono comunque operanti fino a quando non siano recepite nell'ambito dei regolamenti di igiene di competenza comunale.

Occorre ricordare, peraltro, che precedentemente la legge 27 maggio 1975, n. 166, aveva già emanato norme riguardanti la possibilità di realizzare gli ambienti destinati a servizi igienici e scale con relativi disimpegni senza diretta aerazione e illuminazione dall'esterno, e quelle norme hanno invece immediata applicazione, anche in deroga a regolamenti igienicoedilizi vigenti, e si possono applicare a tutti gli interventi di edilizia residenziale (B.L.T. n. 7/8, Roma 1975).

Per quanto si riferisce ai contributi normativi più recenti non si può non ricordare succintamente il complesso delle prescrizioni tecniche sull'edilizia abitativa, contenute nella legge regionale Emilia-Romagna 9 nov. 1984, n. 48, avente come campo di applicazione della prima normativa tecnica regionale la progettazione e costruzione di tutti gli alloggi di edilizia residenziale pubblica (ERP) da recuperare o costruire *ex novo*.

Di fondamentale importanza risulta inoltre il recente D.M. LL.PP. 18 gen. 1988: «Linee di inquadramento della normativa tecnica nazionale (NTN) per l'edilizia residenziale». Oggetto della NTN sono le qualità dell'edilizia residenziale e le modalità per il loro perseguimento, in relazione agli aspetti funzionali-dimensionali, fisicoambientali e tecnologici; tali aspetti devono essere congruenti con le

esigenze espresse nel relativo contesto socioeconomico e geografico. Particolare attenzione dovrà essere attribuita alla qualità globale degli edifici e dei complessi insediativi.

La semplice elencazione dei requisiti per un'a. si è evoluta ormai verso la considerazione dell'effetto complessivo che le «prestazioni» dell'abitato e in particolare della a. possono esercitare sull'individuo. Si è riconosciuta, infatti, l'importanza del concetto di «confort» con tutte le sfumature e le diversificazioni nei riguardi dei differenti livelli da raggiungere nell'a. (confort minimo, medio, massimo). Evitando uno specifico approfondimento della discussione, siamo orientati ad attribuire al termine «confort» un significato più ampio di quello comunemente indicato come «benessere». Con sufficiente rispondenza alle concezioni moderne, si considera il «confort» come l'insieme delle condizioni dell'a. che possono soddisfare le multiformi esigenze di ogni individuo-utente dai punti di vista fisico, fisiologico, psicologico, economico, sociale, al fine di rendergli il più agevole possibile l'espletamento delle molteplici attività in qualsiasi struttura urbanistica ed edilizia.

Devesi ricordare che anche nella delineazione delle suddette esigenze si manifesta una notevole varietà di espressioni da parte degli esperti. Una classificazione abbastanza pratica ed equilibrata si ritiene quella che distingue le esigenze umane in psicofisiologiche, sociologiche, economiche ed estetiche. Per il raggiungimento di un adeguato «confort abitativo» a esse dovranno corrispondere i numerosi requisiti di un edificio residenziale e in genere civile.

Si sa che anche nell'enunciazione di tali requisiti esiste una grande varietà di termini; sembra, a questo proposito, molto suggestivo ricollegarsi a quelle distinzioni classiche che ci provengono *ab antiquo*. Si possono diversificare, anzitutto, i requisiti esterni all'edificio, i requisiti di abitabilità e quelli complementari. Fondamentali risultano i requisiti relativi all'abitabilità, i quali si possono raggruppare nelle 3 ben note categorie: la *salubrità* (relativa alle condizioni igienicosanitarie dell'alloggio e del fabbricato residenziale), l'*utilità* (che consente un'adeguata agevolezza nello svolgimento delle attività) e infine la *sicurezza* (da intendersi come qualcosa di più della semplice protezione dagli infortuni domestici, implicando influenze psicologiche sul comportamento dell'individuo quale utente dell'a.).

In relazione alla sopraccennata *utilità*, conviene ricordare due problematiche socioculturali molto importanti, che investono le modalità dell'abitare delle cosiddette categorie svantaggiate della popolazione: i disabili e gli anziani. Non si può infatti trascurare la grande influenza che può esercitare su queste due categorie di popolazione la configurazione dell'alloggio, oltre che, ovviamente, l'intero assetto urbanistico dell'abitato e dell'edificio in cui esso è inserito.

Dalle precedenti enunciazioni, specialmente indirizzate alla definizione di una *qualità abitativa*, che in fondo contiene molti elementi soggettivi che inducono a considerarla come un'ulteriore espansione del concetto di confort comunemente adottato, può ben comprendersi la progressione verificatasi nell'interpretazione dei valori legati alla funzione dell'alloggio da parte delle numerose categorie di utenti. Da rilevare soprattutto sono le linee di tendenza di ordine psicologico che investono l'apprezzamento dello spazio fisico, migliorando e completando l'originario concetto di confort. In effetti, rispetto, in special modo, alle valutazioni di un passato meno recente (si ricordano le tradizionali distinzioni tra condizioni primarie e condizioni complementari dell'edificio), si manifesta attualmente nella valutazione dell'a. (sia alloggio residenziale che dimora temporanea) un evidente salto di qualità, dovuto senza dubbio al progresso tecnicosociale e culturale degli utenti della città.

Il sottofondo psicologicoculturale si ritrova costante nella maggior parte delle ricerche degli studiosi nei riguardi degli essenziali significati moderni dell'a. Si possono citare per tutte le idee di Scala, condensate nelle seguenti significative espressioni: «l'a. è luogo di sopravvivenza, di rifugio dalle intemperie e di riparo fisico, dove si svolgono le funzioni elementari del nostro organismo. Essa deve garantire un minimo di spazio geometrico; la carenza di spazio è pregiudizievole per la salute fisica e mentale; abitare ha il significato di stare al sicuro, in uno spazio ben definito e personale dove si possa difendere la propria *privacy*; l'a. è un centro soggettivo, il punto di partenza e di ritorno, qualcosa di costante riferimento; l'a. è il momento primo della personalizzazione sociale dell'individuo».

Disponibilità di spazio e criterio della flessibilità

Anche per quanto riguarda il numero e la disposizione delle stanze e dei vani occorre registrare una notevole evoluzione dei concetti relativi ai parametri puramente spaziali, pur mantenendo a questi il loro valore basilare. Attualmente si nota, infatti, un superamento dello standard in relazione alla presa in considerazione di elementi sociali e psicologici che prima venivano in secondo ordine. Molte sono le vie per conciliare tutte le multiformi esigenze che si presentano, specie in rapporto allo sviluppo dell'edilizia residenziale pubblica: fondamentale appare, a tal proposito, l'applicazione in sede progettuale del criterio della *flessibilità* dell'alloggio per venire incontro alla complessità e variabilità delle caratteristiche tecniche richieste dalle diverse categorie di utenti.

Sistemi di riscaldamento

Sistema a pompa di calore

Tra i vari sistemi di riscaldamento merita un cenno quello denominato a *pompa di calore*, che ha cominciato ad avere notevoli applicazioni in Italia. Si basa sul principio di estrarre calorie da una sorgente a bassa temperatura (ad es., acqua di pozzo) mediante l'evaporazione di un fluido (freon), successivamente portato, mediante compressione, a una temperatura sufficientemente alta, tale da consentirgli di cedere calore al locale da riscaldare mediante l'intermediazione di un circuito di acqua.

Esso presenta gli svantaggi di un forte consumo di acqua e di un costo più elevato rispetto ad altri sistemi, ma in compenso non è inquinante non essendovi produzione di gas combusti di scarico.

Riscaldamento autonomo mediante l'impiego del metano

Lo sviluppo dell'impiego del gas (in genere metano) come combustibile per l'alimentazione degli impianti termici ha permesso in questi ultimi decenni l'installazione di impianti autonomi di riscaldamento o di condizionamento per singoli alloggi di un fabbricato residenziale, eliminando molti inconvenienti della gestione condominiale. Inoltre ha permesso una più agevole collocazione della centralina termica sul terrazzo senza sensibile pericolo di inquinamento dell'aria.

Sistema basato su pannelli solari

Il sistema più comune per le a. è fondato sul criterio di captare l'energia solare termica mediante speciali collettori piani (pannelli) nei quali circola acqua calda; questa trasporta attraverso apposite tubazioni il calore nell'interno del fabbricato come integrazione dell'usuale impianto di riscaldamento o, più spesso, come produzione di acqua calda a uso igienicosanitario.

Questo sistema è conveniente soprattutto nelle località dove i valori medi annuali della radiazione solare globale sono molto elevati.

Evacuazione dei rifiuti solidi domestici

In molte città italiane il problema è stato risolto (anche se non completamente) con l'installazione di tipici recipienti a rotelle denominati *cassonetti*, sistemati singolarmente o a gruppi lungo i marciapiedi delle strade, nei quali vengono immessi senza limiti di orario i sacchetti individuali contenenti rifiuti domestici a cura degli utenti. I cassonetti vengono periodicamente svuotati automaticamente negli automezzi del Servizio di nettezza urbana cittadino e saltuariamente disinfettati.

Impianti di sicurezza

Giova infine accennare alla necessità di prevedere adeguati impianti o installazioni che possano contribuire alla prevenzione degli infortuni nell'ambiente domestico, intendendo riferirsi non solo all'alloggio, ma anche al fabbricato residenziale e le sue pertinenze. I provvedimenti più significativi riguardano l'eliminazione delle barriere architettoniche e di tutti i possibili rischi di infortunio, la protezione elettrica sia passiva che attiva (messa a terra), la protezione contro le scariche atmosferiche, la prevenzione degli incendi, la sicurezza degli ascensori e dell'impianto a gas.

Bibliografia

Blachère G., *Saper costruire*, 1971, Hoepli, Milano.
Carbonara P., *Architettura pratica*, I, 1954, UTET, Torino.
Carbone G. B., *Prevenzione infortunistica nella casa*, 1981, Vitali & Ghianda, Genova.
Fourastié J., Fourastié F., *Histoire du confort*, 1962, PUF, Paris.
Goromosov S., *The Physiological Basis of Health Standard for Dwellings*, 1968, Public Health Papers n. 33, OMS, Genève.
Leroux R., *Écologie humaine*, 1963, Eyrolles, Paris.
Lévy-Leboyer C., *Psicologia dell'ambiente*, 1982, Laterza, Bari.
OMS, *Application de l'épidémiologie aux programmes de logement et à l'aménagement des établissements humains*, 1974, Rapp. Techn. n. 544, Genève.
Rossini G., Segré D., *Tecnologia edilizia*, IV, 1974, Hoepli, Milano.
Scala A., *Una città per l'uomo*, 1976, Guida Ed., Napoli.
Tomaselli S., D'Arca S. U., *Nuovi Ann. Ig. Microbiol.*, 1974, **5**, 334; **6**, 401.

SALVATORE TOMASELLI

ABORTIVE SOSTANZE [v. vol. I, col. 48]

Relegate le sostanze usate nell'aborto clandestino nella riserva dell'etnofarmacologia dall'evoluzione del costume e della legislazione, l'interesse attuale in questo campo si è rivolto alle prostaglandine e al mifepristone, l'impiego dei quali nell'interruzione della gravidanza è trattato alla voce ABORTO*.

Una recente area di sviluppo della teratologia consiste nell'individuazione di un'etiologia tossicologica nell'aborto spontaneo. È noto che circa il 15% di tutte le gravidanze termina con un aborto riconoscibile e che aberrazioni cromosomiche sono presenti con una frequenza 60 volte maggiore nell'aborto spontaneo che nella nascita a termine. Secondo stime recenti, inoltre, quasi il 60% dei concepimenti vengono persi entro le prime due settimane di sviluppo, a causa di aberrazioni cromosomiche. Vi è quindi la possibilità che xenobiotici di varia origine possano contribuire alla formazione di queste aberrazioni cromosomiche e quindi all'induzione di aborto spontaneo.

RED.

ABORTO [v. vol. I, col. 49]

SOMMARIO

Frequenza ed epidemiologia

È estremamente difficile indicare cifre esatte sull'attuale reale incidenza dell'aborto, variando le statistiche da nazione a nazione e, in una stessa nazione, a seconda delle diverse zone di rilevamento, e a seconda che si tratti di a. spontaneo o di a. provocato (in quest'ultimo caso lecito o illecito).

Per quanto concerne oggi le casistiche sull'a. legalizzato l'U.R.S.S., secondo i dati dell'Alan Guttmacher Institute, è il Paese con più alta incidenza con un totale di 11 milioni di a. legali registrati nel 1982, pari a una percentuale calcolata sul numero delle gravidanze note (nascite più a.) del 68%. Segue la Romania con una percentuale del 56%.

Traendo le somme di una stima approssimativa, il numero totale delle interruzioni volontarie legali di gravidanza [IVG], dovrebbe ammontare mediamente a 33 milioni in 1 anno (si consideri che per alcuni Paesi, come India, Giappone e Polonia si hanno a disposizione soltanto dati parziali). Se si aggiunge a questa cifra il numero presunto degli a. illegali, si arriva a un totale di 40-60 milioni di a. annui nel mondo. Ne risulta un tasso di abortività mondiale oscillante tra il 37 e il 55 per 1000 donne fra i 15 e i 44 anni di età e una percentuale di a. tra il 24 e il 32% sul totale delle gravidanze note. Negli U.S.A. il numero degli a. si aggira su 1,5 milioni l'anno, con un tasso di abortività di 29,4 per ogni 100 gravidanze note. Una sostanziale maggioranza di donne che hanno praticato l'a. è di età compresa tra i 20 e i 34 anni.

In Italia, nel 1978, con la legge 194 «Norme per la tutela sociale della maternità e sull'interruzione volontaria di gravidanza» veniva legalizzato l'a., quando eseguito per motivi e con le modalità indicati dalla legge stessa (v. sotto, col. 13; v. INTERRUZIONE DI GRAVIDANZA [VII, 2114]).

Per ciò che concerne le casistiche riguardanti il nostro Paese, nel 1985 sono state notificate 210.597 interruzioni volontarie di gravidanza con una diminuzione del 7,4% rispetto all'84 (del 10% rispetto all'83 e del 10,3 rispetto all'82, anno in cui si è registrato il valore massimo). Le IVG nel 1986 dovrebbero essere inferiori a 200.000, in base a valori stimati sull'andamento dei primi 6 mesi.

È importante rilevare come dal 1983 vi sia stata una tendenza continua alla diminuzione delle IVG che si rileva anche qualora i dati vengano analizzati per area geografica.

Nell'Italia settentrionale, infatti, nel 1985, la diminuzione è stata del 9,8%, nell'Italia centrale del 9,2%, nell'Italia meridionale del 6,7%.

Nell'Italia insulare si è avuto un incremento del 9,7%; tuttavia è da tenere presente che nelle isole i tassi di abortività risultavano tra i più bassi negli anni precedenti.

Per quanto concerne le morti susseguenti alle pratiche abortive, i dati sono pure relativi, in quanto di difficile rilevazione, specie in alcuni Paesi; tuttavia una casistica mondiale tratta da The Population Council del 1983 (riportata nella tab. 1), permette di considerare con sufficiente autorevolezza questo problema clinicostatistico.

TAB. I. MORTI ATTRIBUIBILI AD ABORTO PER MILIONE DI DONNE DI ETÀ COMPRESA FRA I 15 E I 44 ANNI
Dati tratti dal *The Population Council, New York, 1983.* Vengono riportati solamente i dati relativi ad alcuni Paesi nel periodo fra il 1953 e il 1977

Nazione	1953-57	1958-62	1963-67	1968-72	1973-77
Australia	13.7	11,0	5,1	3,4 (*)	0,2 (0,1)
Austria	12.9	11,5	6,9	3,1 (*)	2,9 (*)
Canada	8.8	7,3	4,0	2,1 (0.3)	0,4 (0,1)
Cile	106,8[2]	143,3	141,2	80.6 (0,1)	48,4 (0,1)
Columbia	27,5[2]	32.9	40,8[1]	45.9 (*)[2]	40.7 (*)[2]
Danimarca	7,9	7,5	3,7	1,0 (*)	0,4 (*)
Ecuador	—	—	—	17.2 (0,3)	26,4 (*)[2]
Inghilterra e Scozia	6.9	5.9	4,7	3,5 (1.0)	0.9 (0,4)
Francia	6,1	6,4	4,6	4,2 (0,1)	1,6 (0,1)
Germania Democratica	—	—	—	—	1,3 (0,4)[1]
Germania Federale	13.1	10,0	7,4	4,7 (0,2)	2,3 (0,1)
Guatemala	—	—	—	25,7 (*)[2]	27,3 (*)[2]
Italia	6,1[2]	4,4	3,9	3,8 (*)	1,6 (*)
Giappone	7,3	4,5	2,9	1,4 (0,5)	0,7 (0,3)
Paraguay	—	—	—	82,3 (*)	85,3 (0,7)
Romania	—	25,2	21,4	66,8 (0,6)	87,2 (0,7)
Svezia	3,0	1.2	1,8	0,3 (*)	0,2 (*)
Svizzera	9,9	7,2	3,9	3,6 (0,2)	1,0 (0,4)
U.S.A.	6,9	7,6	5,5	2,6 (0,1)	0,5 (0,1)
Venezuela	27,2	37,1	41,8	33,6 (0,2)	24,0 (*)

Il segno — indica la mancanza di dati o di dati relativi a uno o due anni.
I numeri tra parentesi indicano morti attribuite ad a. legali, comprese nel totale. Tale informazione non è disponibile fino al 1967.
L'asterisco indica l'assenza di morti o un'incidenza inferiore a 0,05 per milione, attribuita ad a. legali.
[1] Dati disponibili solo per quattro anni.
[2] Dati disponibili solo per tre anni.

Etiopatogenesi dell'aborto spontaneo

È stato calcolato che il 45% di tutte le gravidanze esitano in a. spontaneo (Gersell *et al.*, 1987). L'a. del I trimestre è dovuto, generalmente, a cause ovulari; l'etiologia dell'a. spontaneo del II trimestre è legata, per lo più, a cause materne.

Cause ovulari

Nel 60% dei casi l'a. spontaneo del I trimestre è dovuto a una alterazione di natura genetica.

Le anomalie cromosomiche più frequenti sono: la trisomia (52% dei casi); la triploidia (20% dei casi); la monosomia X (15% dei casi). Meno frequentemente l'aberrazione cromosomica è rappresentata dalla tetraploidia, dalla traslocazione o da una condizione di mosaicismo.

Nell'86% dei casi di a. con assetto cromosomico triploide è possibile dimostrare l'esistenza di una degenerazione molare parziale del trofoblasto.

Fattori immunologici

Gli studi condotti in questi ultimi anni hanno evidenziato il coinvolgimento di fattori di natura immunologica nell'etiopatogenesi della sindrome abortiva.

Secondo Gleicher e El-Roeiy (1988) l'a. può essere considerato come il risultato di un processo di attivazione policlonale dei linfociti B che determina la sintesi di autoanticorpi diretti contro il prodotto del concepimento (*Reproductive Autoimmune Failure Syndrome*).

Diagnosi

È basata sui dati anamnestici, sulla valutazione dei segni obiettivi e sull'interpretazione delle indagini strumentali e di laboratorio.

L'anamnesi consente di accertare le caratteristiche dell'ultimo flusso mestruale, delle perdite ematiche genitali, delle algie pelviche e dell'eventuale innalzamento della temperatura corporea.

L'esame obiettivo ginecologico permette di valutare le caratteristiche del corpo uterino, degli annessi e, soprattutto, della *portio* (consistenza, lunghezza, morfologia, dilatazione).

Le indagini di laboratorio sono rappresentate dal dosaggio seriato, nel plasma materno, della subunità β della gonadotropina corionica (HCG), della SP-1 glicoproteina e dell'HPL (lattogeno placentare umano).

I dati ottenuti con il dosaggio degli ormoni e delle proteine placentari debbono essere integrati dai rilievi ecotomografici. L'esame ecotomografico in tempo reale permette di valutare, a partire dalla V settimana di amenorrea, le caratteristiche della camera gestazionale e, a partire dalla VII settimana di amenorrea, le caratteristiche dell'attività cardiaca fetale.

L'introduzione delle sonde transvaginali ha consentito di rendere ancora più precoce e affidabile la diagnosi ecotomografica di evoluzione anomala della gravidanza (De Crespigny, 1988).

Terapia della minaccia d'aborto

Deve essere sempre prescritto il riposo assoluto a letto.

La terapia non ormonale della minaccia d'a. si giova di farmaci atti a inibire la contrattilità e a ridurre il tono del miometrio. Di questi *farmaci miolitici* uterini, i più efficaci si sono dimostrati i β-mimetici (isossisuprina, orciprenalina, ritodrina, etc.) per via e. v. in fase acuta di minaccia d'a., invece per via i. m. od orale come cura di mantenimento.

La *terapia ormonale* della minaccia d'a. vede oggi pressoché abbandonato l'impiego di HCG, e anche l'uso di estrogeni (da soli o associati ai progestativi) non gode di grandi favori. Più generalizzato è l'uso del progesterone (progesterone puro in soluzione oleosa, 17 α-idrossiprogesterone capronato o esanoato) e di alcuni progestinici di sintesi (medrogestone, allilestrenolo, diidrogesterone, etc.). Il trattamento con questi farmaci, superata la fase acuta della minaccia d'a., è bene proseguirlo a dosi di mantenimento per 4 o più settimane. Da evitarsi i progestinici derivati dal nortestosterone, per il pericolo di virilizzazione dei feti di sesso femminile, e alcuni preparati ad azione deposito contenenti metilacetossiprogesterone, che possono determinare un successivo lungo periodo di amenorrea, nel caso d'a.

Comunque, ancor oggi il trattamento medico-ormonale della minaccia d'a. suscita notevoli perplessità e disaccordi fra i vari AA. circa la sua reale efficacia: per alcuni sarebbe utile solo in casi di comprovata insufficienza luteinica.

Metodi di interruzione della gravidanza

L'interruzione della gravidanza può essere eseguita con metodiche chirurgicostrumentali o farmacologiche.

Metodiche chirurgicostrumentali

1. *Dilatazione e svuotamento.* – L'interruzione della gravidanza viene eseguita in anestesia generale o in anestesia locale (blocco paracervicale). I tempi dell'intervento sono (Gagliardi e Cerruti, 1986): dilatazione del canale cervicale; svuotamento della cavità uterina.

a) *Dilatazione del canale cervicale.* – Questo tempo può essere omesso quando la dilatazione spontanea del canale cervicale sia tale da consentire l'introduzione della cannula o della *curette*.

La dilatazione può essere ottenuta impiegando i dilatatori o le laminarie.

1) *Dilatatori.* – Si tratta di strumenti metallici (i più adoperati sono i dilatatori di Hegar) o di gomma, di diametro crescente, che vengono introdotti in successione nel canale cervicale a partire dal dilatatore di diametro più piccolo.

La paziente viene posta in posizione ginecologica, si esegue la disinfezione dei genitali esterni e si applicano le valve: posteriore e anteriore. Dopo aver disinfettato la *portio* e la vagina si afferra il labbro anteriore della cervice con una pinza ad anelli e si rimuove la valva anteriore. Esercitando una delicata trazione sulla pinza, in modo da stirare in avanti e verso l'alto il labbro anteriore del collo, si procede all'introduzione dei dilatatori. L'entità della dilatazione deve essere tale da consentire l'introduzione della cannula per aspirazione o della pinza ad anelli.

2) *Laminarie.* – Sono bastoncelli essiccati e sterilizzati ottenuti dal tronco di un'alga marina (*Laminaria digitata*) del diametro variabile da 3 a 10 mm e della lunghezza di 6 cm. La laminaria introdotta nel canale cervicale (viene lasciata *in situ* fino a un massimo di 12 ore) si rigonfia lentamente per imbibizione, aumentando da 3 a 5 volte il suo diametro.

La dilatazione meccanica del collo può essere facilitata dalla somministrazione di prostaglandine.

b) *Svuotamento della cavità uterina.* – Può essere eseguito con l'aspirazione o con la revisione (*curettage*).

1) *Aspirazione.* – Vengono adoperate cannule metalliche o di polietilene (con una o più aperture distali) del diametro variabile da 4 a 14 mm e della lunghezza di 20 cm, circa, collegate a un apparecchio da aspirazione. Si introduce nella cavità uterina una cannula del diametro, espresso in millimetri, corrispondente alla settimana di gravidanza. Durante l'aspirazione la cannula viene ruotata sul suo asse e contemporaneamente si eseguono dei movimenti continui di và e vieni in senso longitudinale, parallelamente alla parete uterina. Lo svuotamento della cavità uterina eseguito mediante aspirazione viene impropriamente chiamato *metodo Karman*.

2) *Revisione (curettage).* – Vengono adoperate una «curette» per materiale ovulare e placentare, una «curette» smussa e dentellata e una o più pinze ad anelli, rette o curve. Dopo aver ottenuto una dilatazione adeguata della cervice si penetra nella cavità uterina con una pinza ad anelli chiusa. Afferrato un lembo di tessuto ovulare la pinza viene sottoposta a un movimento di rotazione e quindi estratta delicatamente in modo da asportare il materiale contenuto all'interno della cavità uterina. Allo scopo di completare l'estrazione del materiale ovulare si procede alla revisione (o *curettage*) della cavità uterina con una *curette* smussa e dentellata. Si introduce la *curette* fino a toccare il fondo dell'utero e quindi si raschiano accuratamente le pareti uterine.

3) *Isterotomia addominale.* – In alcune condizioni eccezionali (esigenza di eseguire contemporaneamente all'a. la sterilizzazione mediante legatura delle tube; controindicazione all'impiego delle altre metodiche) è possibile il ricorso, nel II trimestre, all'interruzione della gravidanza mediante isterotomia per via addominale (detta anche «piccola operazione cesarea»).

Metodiche farmacologiche

Sono rappresentate dalla somministrazione di farmaci antiprogestativi (mifepristone), dalla somministrazione di prostaglandine e dalle iniezioni di soluzioni intramniotiche.

1. *Interruzione della gravidanza mediante somministrazione di mifepristone.* – Il mifepristone (RU 486) è uno steroide ad attività antiprogestativa. La somministrazione, entro la VI settimana di amenorrea, di una dose di 600 mg per via orale determina l'interruzione della gravidanza nell'80% dei casi (Baulieu, 1988).

L'associazione del mifepristone alla somministrazione di un analogo delle prostaglandine per via vaginale, entro la VII settimana di amenorrea, determina l'interruzione della gravidanza nel 100%, circa, dei casi (Baulieu, 1988).

L'impiego di questo farmaco, ancora in fase sperimentale, rappresenta una profonda innovazione e costituisce una metodica di controllo della fertilità, definita «contragestation» da Baulieu, al limite fra la contraccezione e l'interruzione della gravidanza.

2. *Interruzione della gravidanza mediante somministrazione di prostaglandine.* – L'impiego delle prostaglandine in ostetricia si basa sulla loro capacità di stimolare la muscolatura liscia del miometrio, provocando quindi contrazioni uterine, e di modificare la struttura del collo uterino (*cervical ripening*), determinandone la dilatazione.

Le indicazioni all'impiego delle prostaglandine sono essenzialmente le seguenti: interruzione della gravidanza prima della VII-VIII settimana di amenorrea, induzione della maturazione cervicale durante il I trimestre, interruzione della gravidanza durante il II trimestre di gravidanza.

a) *Interruzione della gravidanza prima della VII-VIII settimana di amenorrea.* – Questa indicazione è simile a quella del mifepristone. Il farmaco adoperato è un analogo della $PGF_{2\alpha}$; viene somministrato sotto forma di ovuli per via vaginale (3-4 mg). L'interruzione della gravidanza si ottiene nel 80-90% dei casi (Body, 1988).

b) *Induzione della maturazione cervicale durante il I trimestre.* – Dopo la VIII settimana di amenorrea le prostaglandine consentono di indurre la maturazione della cer-

vice riducendo il trauma provocato dalle metodiche meccaniche di dilatazione cervicale.

La metodica preferibile sembra essere la somministrazione degli analoghi (15-metil-$PGF_{2\alpha}$; sulprostone) per via vaginale o sotto forma di gel per via intracervicale.

c) *Interruzione della gravidanza durante il II trimestre.* – Durante tale epoca le prostaglandine sono in grado di determinare la maturazione della cervice e l'induzione del parto abortivo.

La somministrazione delle prostaglandine deve essere considerata, attualmente, la metodica elettiva di interruzione della gravidanza durante il II trimestre. I farmaci di scelta sono gli analoghi delle PGE, a causa della maggiore efficacia nella induzione della maturazione cervicale.

Il protocollo più impiegato è basato sulla somministrazione del sulprostone (Nalador®), un analogo della PGE_2, per infusione endovenosa o per via intramuscolare. La espulsione del prodotto del concepimento si ottiene, entro 24 h dalla somministrazione, nel 90%, circa, dei casi (Body, 1988). L'incidenza degli effetti collaterali è piuttosto bassa.

3. *Interruzione della gravidanza mediante iniezioni di soluzioni intramniotiche.* – La tecnica è la stessa impiegata per l'amniocentesi: dopo la puntura transperitoneale dell'utero si aspira una quantità di liquido amniotico pari a quella da introdurre.

Possono essere adoperate: soluzioni ipertoniche (100-200 ml di NaCl al 20% o di glicoso al 50%); prostaglandine (40-50 mg di $PGF_{2\alpha}$; 2,5 mg di 15-metil$PGF_{2\alpha}$); urea (80 g in 135 ml di glicoso al 5%).

L'induzione del travaglio di parto abortivo può essere facilitata dalla somministrazione di ossitocina mediante infusione e. v. continua (30-40 U.I. in 500 ml di soluzione fisiologica).

Bibliografia

Baulieu E. E., *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 1988, **28**, 125.
Body G., *Avortements médicaux, prostaglandines et interruption de grossesse*, in *Encyclopédie Medico-Chirurgicale, Gynécologie*, 1988, 1-738, B10, Paris.
Cameron I. T. *et al.*, *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 1988, **95**, 271.
Couzinet B. *et al.*, *Drugs*, 1988, **35**, 187.
De Crespigny L. Ch., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1988, **159**, 408.
Gagliardi L., Cerruti G., *Induzione dell'aborto. Revisione postabortiva*, in Paletto A. E. ed., *Tecnica chirurgica. Chirurgia ginecologica e ostetrica*, 1986, vol. 16/2, UTET, Torino, p. 906.
Gersell D. J. *et al.*, *Diseases of the Placenta*, in Kurman R. J. ed., *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*, 1987, 3 ed., Springer, New York.
Gleicher N., El-Roeiy A., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1988, **159**, 223.
Grandolfo M. E., Spinelli A., *Medicina-Riv. E.M.I.*, 1988, **8** (1), 87.
Grimes D. A. *et al.*, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1988, **158** (part 1), 1307.
Hedrick P. W., *Genetics*, 1988, **119**, 199.
Itskovitz J. *et al.*, *Psychoneuroendocrinology*, 1988, **13**, 155.
MacKenzie I. Z. *et al.*, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1988, **158**, 1137.
Reijnders F. J. *et al.*, *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 1988, **95**, 462.
Risch H. A. *et al.*, *Am. J. Epidemiol.*, 1988, **128**, 420.
Tietze C., *Induced Abortion. A World Review*, 1983, The Popular Council, New York.
Ulman A. *et al.*, *Horm. Res.*, 1987, **28**, 274.

GIUSEPPE PINOLI

Aspetti medicolegali. L'interruzione di gravidanza

Premessa

L'a. può essere distinto in *a. spontaneo* e *a. provocato*: quest'ultimo, a sua volta, può essere diviso in due gruppi a seconda che l'interruzione della gravidanza sia conseguenza di un intervento lecito o illecito. Il primo gruppo riguarda l'interruzione volontaria della gravidanza [IVG] su richiesta della donna e quella su indicazione medica; nel secondo gruppo sono compresi l'a. colposo o in esito a lesioni colpose, l'a. in esito a lesione personale colposa, l'a. criminoso o illegale di donna consenziente e di donna non consenziente.

Riguardo l'a. *spontaneo*, per il quale rimandiamo alla voce ABORTO e alla col. 9 di questo Aggiornamento, va detto che attualmente non è possibile fornire dati sulla frequenza del fenomeno in quanto la legge 22 maggio 1978, n. 194 ha abolito l'obbligo di denuncia per gli a. spontanei. Sebbene numerosi ospedali, per propria iniziativa, comunichino alle Autorità sanitarie comunali e all'ISTAT i casi di a. spontaneo per i quali è stato effettuato un ricovero, tali dati non rispecchiano che parzialmente la situazione nazionale e comunque non risultano tra i dati che l'ISTAT rende noti attraverso le sue pubblicazioni.

Interruzione volontaria della gravidanza

Per quanto riguarda l'*a. provocato*, intenzionale o meno, la materia è stata totalmente riconsiderata dalla citata legge che reca il titolo: «Norme per la tutela sociale della maternità e sull'interruzione volontaria della gravidanza» (v. anche: INTERRUZIONE DI GRAVIDANZA, VII, 2114). Affermazioni importanti della legge stessa sono quelle contenute nell'art. 1, nel quale si riconosce il valore sociale della maternità, si garantisce la tutela della vita umana dal suo inizio e si dichiara che l'interruzione della gravidanza non è mezzo per il controllo delle nascite.

Per l'art. 4 della legge «la donna che accusi» entro i primi 90 giorni di gravidanza «circostanze per le quali la prosecuzione della gravidanza, il parto o la maternità comporterebbero un serio pericolo per la sua salute fisica o psichica» può rivolgersi per l'interruzione a un consultorio pubblico o a una struttura sociosanitaria abilitata dalla Regione o a un medico di sua fiducia. Le suddette strutture o il medico consultato debbono indicare alla donna tutte le possibili soluzioni dei problemi proposti, informarla dei suoi diritti e degli interventi di carattere sociale cui può fare ricorso, e praticare i «necessari accertamenti medici». Il medico non può entrare nel merito delle motivazioni indicate dalla donna, ma la sua azione deve limitarsi all'accertamento della gravidanza e del suo stato di avanzamento. L'eventuale azione del medico in contrasto con la richiesta può unicamente assumere la forma di un intervento persuasivo atto a favorire la piena consapevolezza dei problemi in questione.

L'*inizio della gravidanza* va calcolato nel modo classico, considerando il 1° giorno dell'ultima mestruazione e quindi la dichiarazione anamnestica raccolta. Il dato anamnestico può essere confermato da un esame ecografico che è in grado, con un errore massimo di ± 5 giorni, di indicare l'inizio della gravidanza. Da notare, comunque, che il legislatore non ha indicato con quale metodo deve essere stabilito l'inizio della gravidanza e quindi il periodo di 90 giorni può essere calcolato mediante il computo classico clinicoanamnestico, né si è tenuti all'uso dell'ecografia come mezzo diagnostico.

Completati i necessari esami, il medico può rilasciare una certificazione che attesti l'esistenza di condizioni tali da rendere urgente l'intervento di IVG, e in tal caso non è richiesta la domanda firmata dalla donna, oppure può invitare la donna a soprassedere per 7 giorni, e in tal caso rilascia una certificazione attestante unicamente l'esistenza di una gravidanza e l'epoca di essa; sullo stesso documento viene annotata la richiesta di interruzione firmata dalla donna. Trascorsi i 7 giorni, la donna, sulla base del documento rilasciato dal medico, può ottenere di essere sottoposta all'intervento interruttivo.

Per quanto riguarda il *concetto di urgenza*, da alcuni viene interpretato anche come un'urgenza legata all'immi-

nente scadenza del termine di 90 giorni indicato dalla legge e non soltanto come urgenza medica, riferita, cioè, a condizioni patologiche per le quali il proseguimento della gravidanza costituisce un imminente pericolo per la donna. Tale interpretazione, dovuta alla scarsa precisione della legge stessa, non sembra però corretta ove si consideri la «voluntas legis» che ha voluto, con il periodo di ripensamento di 7 giorni, garantire che la scelta dell'interruzione della gravidanza sia seriamente ponderata. Va però detto che nel 1986 sono stati indicati come urgenti 12.596 casi di interruzione di gravidanza, pari all'8,8% del totale, percentuale che in Toscana e in Emilia-Romagna ha raggiunto valori, rispettivamente, del 21,6 e del 24,5. È da supporre, quindi, che l'indicata interpretazione – da molti ritenuta per lo meno opinabile – del concetto di urgenza sia piuttosto diffusa.

Dopo il 90° giorno l'interruzione è consentita solo quando la gravidanza o il parto comportino un grave pericolo per la vita della donna (art. 6) o «quando siano accertati processi patologici tra cui anomalie o malformazioni del nascituro che determinino un grave pericolo per la salute fisica o psichica della donna». In questi casi devono essere opportunamente documentati gli esami e gli accertamenti praticati, che vanno compiuti in ambiente ospedaliero e dei quali deve essere data comunicazione al direttore sanitario dell'ospedale. L'intervento per imminente pericolo di vita può essere eseguito immediatamente e anche in sedi diverse da quelle indicate dalla legge. Se sussiste la possibilità che il feto sia capace di vita autonoma, si può praticare l'intervento solo in caso di pericolo per la vita della donna e comunque adottando le misure idonee a salvaguardare la vita del feto stesso.

Per quanto riguarda la prima ipotesi, cioè quella della esistenza di processi patologici che possono essere causa di pericolo per la vita o la salute della donna, si rimanda alla voce ABORTO, notando, però, come le possibilità terapeutiche attuali tendano a restringere sempre di più il numero dei casi per i quali l'interruzione della gravidanza si pone come l'unico rimedio al processo patologico presente nella donna. La presenza di anomalie o malformazioni fetali rappresenta la più frequente causa di interruzione della gravidanza dopo il 90° giorno, anche a causa dei progressi ottenuti in ambito di diagnosi predittiva. Dopo questo termine di tempo il feto è sufficientemente sviluppato da consentire l'apprezzamento ecografico di malformazioni; inoltre è possibile praticare un'amniocentesi per accertare l'eventuale presenza di alterazioni cromosomiche o prelevare, sempre attraverso un intervento invasivo, campioni di sangue fetale per ricercare elementi indicativi di malformazioni o anomalie del nascituro. Nelle donne in età superiore al 35° anno tali esami sono opportuni per escludere la presenza di una trisomia 21 o di altri difetti; va però ricordato che amniocentesi o prelievo di sangue fetale (naturalmente sotto controllo ecografico) possono essere, a loro volta, causa di danno.

Da rilevare che la legge non indica di quale gravità debbano essere le anomalie o le malformazioni fetali per giustificare l'interruzione della gravidanza, limitandosi il legislatore a indicarle come «rilevanti» e come «grave» il pericolo che ne potrebbe derivare per la salute fisica o psichica della donna. Nel 1986 le IVG dopo il 90° giorno hanno rappresentato lo 0,7% del totale.

Gli interventi di IVG possono essere praticati presso ospedali, istituti o enti scelti secondo le regole indicate dall'art. 8 della legge. Questa prevede che, nei primi 90 giorni, essi possano essere eseguiti anche in poliambulatori opportunamente attrezzati. Per l'intervento e, se necessario, per il ricovero è titolo valido il certificato di urgenza o, alla scadenza dei 7 giorni, il documento attestante lo stato di gravidanza e la richiesta di interruzione. Tutte le prestazioni mediche relative all'IVG sono poste a carico del SSN. Le strutture sanitarie presso le quali l'intervento è stato eseguito sono tenute a darne notizia alla USL di zona senza fare menzione dell'identità della donna.

Per il personale sanitario o esercente le attività ausiliarie è ammessa l'*obiezione di coscienza* con dichiarazione preventiva da far pervenire alla USL di zona entro 1 mese dal conseguimento dell'abilitazione professionale e, in caso di assunzione presso un ente tenuto a fornire prestazioni dirette all'IVG, anche al direttore sanitario dell'ente stesso. L'obiezione può essere proposta anche al di fuori dei termini indicati, ma in tal caso non ha effetto immediato, ma soltanto dopo 1 mese dalla sua presentazione. L'obiezione di coscienza non esonera dall'assistenza antecedente e conseguente l'intervento, né può essere invocata nei casi nei quali l'opera del personale sanitario sia indispensabile per salvare la vita della donna in imminente pericolo. L'obiezione può essere revocata volontariamente in ogni momento, ovvero si intende revocata se chi l'ha sollevata prende parte a procedure o a interventi, relativi alla IVG, previsti dalla legge.

A questo proposito vi sono opinioni contrastanti sulla questione se il medico obiettore può rilasciare alla donna il certificato di cui all'art. 6 attestante lo stato di gravidanza e l'epoca di essa senza che per questo l'obiezione venga a decadere. È infatti controverso se questo documento costituisca una «procedura» specificamente diretta all'intervento interruttivo della gravidanza: non pochi obiettori ritengono di poter rilasciare tale certificazione in quanto per la parte sottoscritta dal sanitario si tratterebbe di un accertamento relativo unicamente all'esistenza e alla durata della gravidanza. Si tratta, però, di un'interpretazione opinabile, in quanto, per la legge, la certificazione medica è una condizione *sine qua non* per l'ottenimento della IVG.

Per le donne che non hanno superato i 18 anni e che quindi sono minorenni è richiesto l'assenso di chi esercita la potestà (genitori) o la tutela. Se però la gravidanza è nei primi 90 giorni e vi sono seri motivi che sconsigliano di richiedere tale assenso, o questo venga rifiutato, o vi sia discordanza di parere tra le persone esercenti la potestà, si deve rimettere entro 7 giorni una relazione al giudice tutelare, il quale, entro il termine di 5 giorni, può autorizzare l'intervento. Se l'intervento è urgente per l'esistenza di un grave pericolo per la salute della minore e nelle situazioni di pericolo che si verifichino dopo i primi 90 giorni, si può procedere all'interruzione indipendentemente dall'assenso di chi esercita la potestà o la tutela.

Nel 1986 le minori sottoposte a IVG sono state 4208 pari al 2,4% del totale; in 12 casi l'intervento è stato considerato urgente e in due soli casi la gravidanza aveva superato il 90° giorno.

In caso di donna interdetta per infermità di mente la richiesta può essere presentata dalla donna stessa o dal marito non separato della stessa, sentito il tutore, o dal tutore: in questi due ultimi casi la richiesta deve essere confermata dalla donna. La richiesta documentata va poi trasmessa al giudice tutelare, che può sentire gli interessati prima di concedere l'autorizzazione. La legge non fa menzione di persone inferme di mente per le quali non sia stato emanato il provvedimento di interdizione; quando, però, sia evidente l'esistenza di disturbi psichici tali da far ritenere la donna incapace di provvedere ai propri interessi, sembra legittimo agire in analogia ai casi precedenti e quindi richiedere una decisione al giudice tutelare. Il consenso della donna potrebbe infatti venire considerato non validamente espresso e portare a gravi conseguenze penali. Non va dimenticato che, in mancanza di consenso o per consenso estorto con violenza o minaccia, o carpito con inganno, colui che ha cagionato l'a. viene punito con le stesse pene previste per chi produce lesioni volontarie causa di a.

I metodi di interruzione della gravidanza sono lo svuotamento della cavità uterina mediante raschiamento, per il quale rimandiamo alla voce ABORTO (I, 85), e l'isterosuzione (v. sopra, col. 11), metodo, questo, che ha attualmente larghissima applicazione per la sua semplicità e per i minori rischi che comporta. L'intervento può essere praticato fino alla XII settimana di gravidanza. Dopo l'aspirazione è necessario praticare un esame istologico del materiale prelevato per avere la certezza dello svuotamento della cavità.

Aborti illeciti

Nel gruppo degli *a. illeciti* sono compresi l'a. in esito a lesione personale dolosa e l'a. colposo o in esito a lesioni colpose; in quest'ultimo caso la pena prevista è aumentata se il fatto è stato commesso in violazione delle norme poste a tutela del lavoro.

In ambedue i casi si tratta di delitto perseguibile d'ufficio e quindi il medico è tenuto a fare il referto.

Tutti i casi nei quali l'a. è provocato intenzionalmente al di fuori delle modalità e delle procedure indicate dalla legge costituiscono reato. Se la donna è consenziente, e sempre che la gravidanza non superi il 90° giorno, chi ha praticato l'a. viene punito con pene fino a un massimo di 3 anni, mentre alla donna viene comminata una multa; se si tratta di minore, la donna non può essere perseguita mentre l'autore del reato ha un aggravamento della pena. Pertanto, nel caso di donna maggiorenne il medico che venga richiesto di prestare la propria opera per curare la donna già sottoposta a interruzione illegale, può non fare il referto per non esporre la sua assistita a procedimento penale, mentre se si tratta di minore deve farlo in quanto la sua assistita non è perseguibile.

Se la gravidanza ha superato il termine di 90 giorni e l'a. viene provocato senza che siano osservate le regole indicate dalla legge, anche per la donna è prevista una pena detentiva.

Quando l'interruzione intenzionale della gravidanza viene cagionata senza il consenso della donna o il consenso viene estorto con violenza o minaccia, ovvero carpito con l'inganno, il colpevole viene punito con una pena superiore ai 4 anni.

In tutti i casi elencati se si ha acceleramento del parto, cioè sopravvivenza del prodotto di concepimento, le pene sono diminuite; sono invece adeguatamente aumentate nel caso che dall'a. derivi una lesione personale o la morte della donna. Se questi reati sono commessi da chi ha sollevato obiezione di coscienza le pene sono aumentate.

Bibliografia

De Cupis A., *L'aborto di donna minorenne*, in *Repertorio Giuridico Ital.*, 1983, **135**, IV, 131.

Gerin C., Antoniotti F., Merli S., *Medicina legale e delle assicurazioni*, 1988, SEU, Roma.

Relazione del Ministro della Sanità sull'attuazione della legge contenente norme per la tutela sociale della maternità e sulla interruzione volontaria della gravidanza, *Atti parlamentari*, 12 settembre 1987.

MATILDE ANGELINI ROTA

ACALASIA

[composto modernamente, in lat. scient., *achalàsia*, dal gr. *a-* negat. e *chàlasis* 'rilasciamento', cfr. gr. *achàlastos* 'che non si rilascia'; v. testo]. - *Sin.*: discalasia; discinesia. - F. *achalasie*. - I. *achalasia*. - T. *Achalasie*. - S. *acalasia*.

Sebbene, letteralmente, il termine indichi un mancato rilasciamento, e come tale sia riferibile genericamente a tutte le condizioni di assenza del rilasciamento fisiologico della muscolatura liscia che possono verificarsi nell'esofago terminale, nel colon terminale e nell'uretere, generalmente, tuttavia, è usato come sinonimo di mancato rilasciamento dello sfintere esofageo inferiore (SEI), e tale patologia viene pertanto descritta in questa sede. Per la descrizione delle forme interessanti il colon (malattia di Hirschprung) o l'uretere (megalouretere), si rimanda alle voci MEGACOLON e, rispettivamente, URINARIO APPARATO.

L'acalasia esofagea è un'alterazione motoria della componente muscolare liscia dell'esofago, caratterizzata da mancato rilasciamento postdeglutitivo dello SEI, che presenta spesso un aumento del tono pressorio basale, e dalla sostituzione della normale peristalsi esofagea con contrazioni simultanee e ripetitive (contrazioni terziarie). Si distingue un'*a. classica*, in cui tali contrazioni sono di bassa ampiezza, e un'*a. vigorosa*, in cui l'ampiezza è elevata ed è presente un aumento marcato della pressione basale dello SEI.

Il meccanismo fisiopatologico alla base dell'a. è costituito dalla riduzione o assenza (agangliosi) dei neuroni del plesso mioenterico di Auerbach, in particolare di quelli argirofili. Il danno neuronale è meno severo nella forma di a. vigorosa, mentre nella forma classica la riduzione dei neuroni è massiva. Nella maggior parte dei casi, tale danno è congenito (*a. primitiva*). L'*a. secondaria* può essere causata da varie situazioni patologiche, come il carcinoma o il linfoma gastrico infiltrante l'esofago terminale e la malattia di Chagas (infestazione da *Trypanosoma cruzi*) o, più raramente, essere la conseguenza di un'esposizione a radiazioni o dell'impiego di alcuni farmaci o, infine, costituire una manifestazione della sindrome da pseudostruzione intestinale cronica idiopatica.

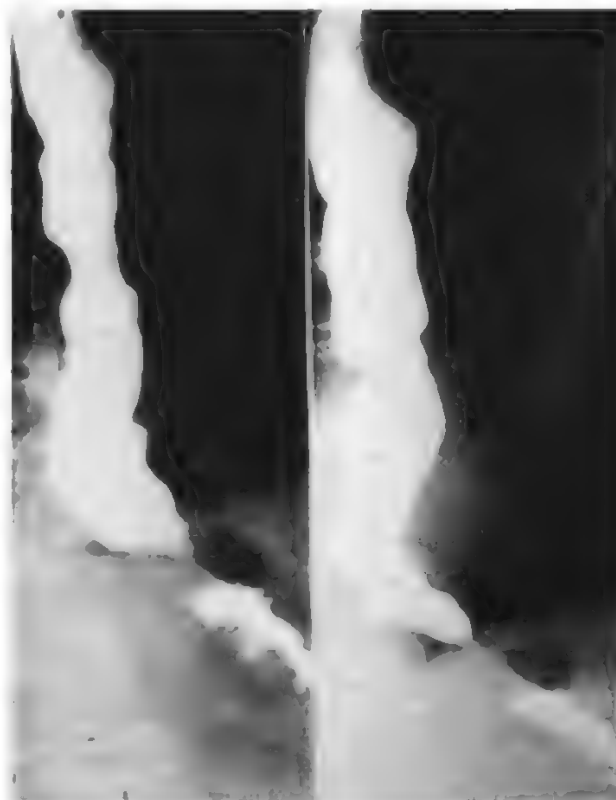



Fig. 1. Esofagogramma con bario in paziente con a. Da notare il restringimento simmetrico e concentrico (a coda di topo) dell'esofago terminale, con modesta dilatazione a monte.

ACALASIA

L'*a. primitiva* interessa pazienti di entrambi i sessi e di tutte le classi di età, sebbene presenti una distribuzione bimodale, con un picco intorno ai 20 e uno intorno ai 40 anni. I sintomi principali sono costituiti da disfagia, talvolta di tipo misto fin dall'esordio (cioè contemporaneamente evocata da cibi solidi e da liquidi); da dolore toracico, che in genere è l'aspetto preminente della forma vigorosa; e da rigurgito di cibo non digerito, la cui aspirazione può causare, specie nel paziente anziano, gravi problemi polmonari. Il decorso è cronico ed è caratterizzato da disfagia intermittente, ma ingravescente, e da calo ponderale progressivo.

La diagnosi si fonda sulla caratteristica anamnesi e sull'aspetto radiologico (restringimento a coda di topo dell'esofago terminale [fig. 1]). Nei casi gravi si ha una marcata dilatazione dell'esofago a monte del segmento acalasico. Del tutto caratteristica è la presenza, nei casi gravi di a. scompensata, di livelli idroaerei nel mediastino, indicativi di cibo arrestatosi nell'esofago. Le indagini endoscopiche e bioptiche servono essenzialmente a escludere un processo neoplastico maligno. L'indagine manometrica è patognomonica quando indica una pressione basale dello SEI normale o aumentata con rilasciamento postdeglutitivo ridotto o assente e peristalsi primaria sostituita da contrazioni simultanee, ripetitive, e di ampiezza variabile (fig. 2).

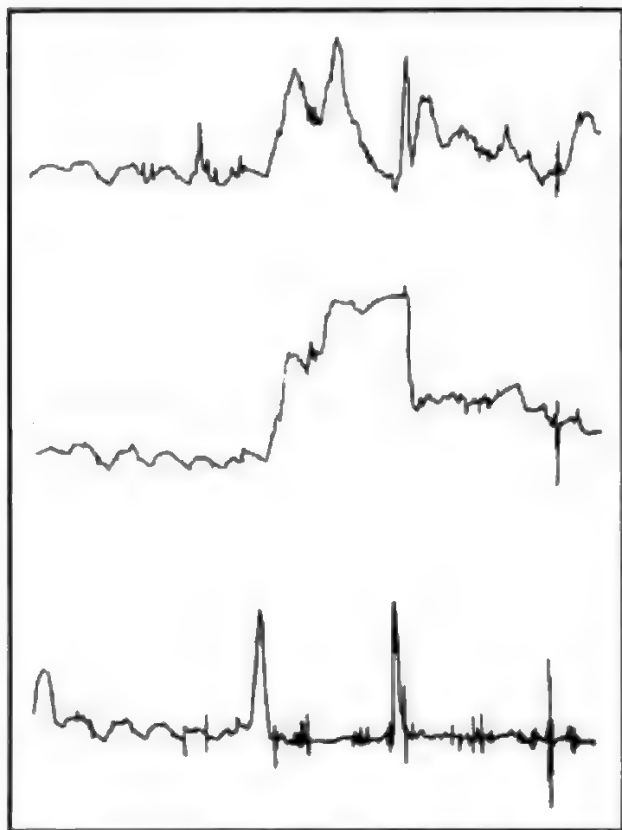



Fig. 2. Rilevazione manometrica in paziente con a. vigorosa. Sono riportate tre brevi tracce registrate, subito dopo una deglutizione umida, a livello dello sfintere esofageo inferiore (*in alto e al centro*) e immediatamente oltre (*in basso*). Da notare l'assenza di attività peristaltica primaria efficace, sostituita da onde ripetitive di bassa ampiezza (peristalsi terziaria). Inoltre, lo sfintere non si rilascia, ma rimane iperteso (zona centrale delle due tracce superiori; pressione massima 62 mmHg). Registrazione effettuata con tecnica di «*pull-through* lento».

La terapia medica dell'a. primitiva dà risultati modesti. In particolare, il trattamento classico, basato sull'assunzione di cibi semiliquidi e sull'uso di sedativi, nitroderivati o anticolinergici, si è rivelato insoddisfacente nella maggior parte dei casi. Qualche progresso è stato ottenuto nella terapia a breve termine con l'impiego dei farmaci calcioantagonisti, come la nifedipina. I risultati migliori sono tuttavia ottenibili con la correzione dell'a. per via endoscopica o chirurgica. L'intervento perendoscopico, che non è mai risolutivo e richiede comunque numerose sedute, consiste in una dilatazione pneumatica (effettuata, cioè, mediante palloncino) che stira le fibre muscolari, determinando una temporanea riduzione della pressione dello SEI. L'intervento chirurgico di miotomia extramucosa secondo Heller consiste in una sezione completa (irreversibile) delle fibre muscolari circolari dell'esofago terminale.

Le complicanze della dilatazione endoscopica sono rappresentate da perforazione ed emorragia dell'esofago; quelle della miotomia, specialmente da esofagite da reflusso e stenosi.

Bibliografia

Bortolotti M., Labò G., *Gastroenterology*, 1981, **80**, 39.
Braunwald E. *et al.*, *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 1987, 11 ed., McGraw-Hill, New York.
Misiewicz J. J. *et al.*, *Disease of the Gut and of the Pancreas*, 1987, 1 ed., Blackwell, Oxford.
Sleisenger M. H., Fordtran J. S., *Gastrointestinal Disease. Pathophysiology, Diagnosis, Management*, 1983, 3 ed., Saunders, Philadelphia.
Vantrappen G., Hellemans J., *Gastroenterology*, 1980, **79**, 144.

GABRIELE BIANCHI PORRO E FABIO PACE

ACANTHOSIS NIGRICANS [v. vol. I, col. 101]

L'attuale interesse dell'*acanthosis nigricans* concerne soprattutto la frequente associazione con particolari quadri morbosi che, per la loro disomogeneità, in gran parte solo apparente, hanno portato i vari AA. a formulare complesse classificazioni. Alla luce delle acquisizioni patogenetiche più recenti, la dermatosi può essere classificata nei 2 gruppi principali seguenti.

a) *A. n.* associata a neoplasie maligne.

b) *A. n.* associata a un vasto ed eterogeneo gruppo di condizioni morbose che hanno in comune la resistenza dei tessuti all'azione dell'insulina.

Acanthosis nigricans associata a neoplasie maligne

L'*a. n.* maligna è usualmente secondaria a un adenocarcinoma, che, nel 70-90% dei casi, è localizzato nel tratto gastrointestinale (fig. 1), con una predilezione per lo stomaco (55-61% dei casi). Esistono, inoltre, sporadiche segnalazioni sull'associazione tra *a. n.* e neoplasie non adenocarcinomatose, come linfomi o carcinomi squamocellulari (Brown; Azizi *et al.*). Il quadro cutaneo può precedere

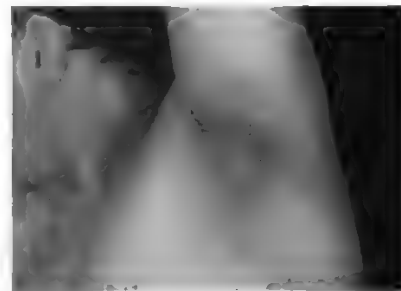



Fig. 1. *A. n.* maligna: aspetto clinico della regione ascellare (paziente affetto da adenocarcinoma gastrico).

Fig. 2. *A. n.* benigna: aspetto clinico del cavo ascellare, della regione laterale del collo (*a sinistra*) e della piega inguinoscrotale (*a destra*).

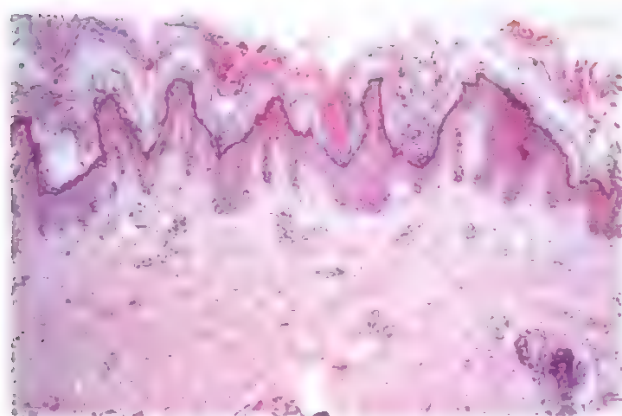



Fig. 3. Aspetto istopatologico dell'*a. n.*: marcata ipercheratosi ortocheratosica e papillomatosi.

(17%), accompagnare (61%) o seguire (22%) le manifestazioni cliniche del tumore (Curth).

Sebbene non esistano criteri di ordine clinico o istologico tali da permettere un sicuro discernimento tra *a. n.* maligna e *a. n.* associata a particolari quadri dismetabolici, la comparsa improvvisa e rapidamente ingravescente della dermatosi in un soggetto di età media o avanzata deve far sorgere il sospetto della coesistenza di una condizione neoplastica maligna.

Il quadro cutaneo (figg. 2 e 3) segue parallelamente quello della neoplasia, con regressione o recidive correlate agli eventuali interventi terapeutici medicamentosi o chirurgici. Le correlazioni patogenetiche tra neoplasia maligna e dermatosi sono a tutt'oggi sconosciute: l'ipotesi più verosimile è quella della produzione da parte delle cellule tumorali di un peptide in grado di determinare le alterazioni tipiche dell'*a. n.* (Lerner).

***Acanthosis nigricans* associata a stati di insulinoresistenza**

In questo gruppo rientrano vari sottotipi di *a. n.* che possono essere riassunti come segue.

a) *A. n.* da insulinoresistenza causata da riduzione assoluta del numero dei recettori cellulari per l'ormone (tipo A).

b) *A. n.* da insulinoresistenza legata ad anticorpi diretti contro i recettori per l'ormone (tipo B).

c) *A. n.* in soggetti affetti da obesità, condizione nella quale la resistenza all'insulina dipende sia da un deficit recettoriale sia da alterazioni postrecettoriali.

È da sottolineare che l'occasionale reperto di *a. n.* associata a varie endocrinopatie (sindrome di Cushing, acromegalia, sindrome dell'ovaio policistico, etc.) può semplicemente riflettere la condizione di insulinoresistenza comunemente presente in queste patologie. È inoltre rilevante la constatazione che, pur essendo l'insulinoresistenza un aspetto centrale in molti pazienti con *a. n.*, gli stessi non sempre necessitano di una terapia insulinica e che molti non soffrono di diabete mellito; in questi casi, l'insulinoresistenza è clinicamente silente e si evidenzia soltanto quando vengono misurati i livelli ematici dell'insulina (a volte molto elevati) o quando si riscontra un deficit nella risposta metabolica alla somministrazione dell'ormone.

Circa le correlazioni patogenetiche tra *a. n.* e le diverse sindromi caratterizzate da uno stato di resistenza all'insulina è stata formulata la seguente ipotesi: l'insulina presente nel plasma in grandi quantità si legherebbe, attivandoli, ai recettori cellulari di quelle sostanze di natura peptidica che sono conosciute come fattori di crescita insulinosimili (IGFs), con conseguente aumento del metabolismo e della proliferazione cellulare, che, nel caso specifico della cute, si tradurrebbe in una condizione di iperplasia dell'epidermide, la quale costituisce, appunto, l'aspetto istopatologico principale dell' *a. n.* (Flier).

Bibliografia

Azizi E. *et al.*, *Arch. Dermatol.*, 1982, **118**, 955.
Brown J., Winkelmann R. K., *Medicine (Baltimore)*, 1968, **47**, 33.
Curth H. O., *Skin Lesions and Internal Carcinoma*, in Andrade R., Gumport S. I. *et al.* eds., *Cancer of the Skin*, 1976, Saunders, Philadelphia.
Flier J. S. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1980, **390**, 970.
Flier J. S. *et al.*, *Annu. Rev. Med.*, 1983, **34**, 145.
Flier J. S., *Arch. Dermatol.*, 1985, **121**, 193.
Garcier F., Claudy A. L., *Clin. Exp. Dermatol.*, 1985, **10**, 358.
Lerner A. B., *N. Engl. J. Med.*, 1969, **281**, 106.

ONORIO A. CARLESIMO

ACARI [v. vol. I, col. 114]

Acari di interesse allergologico

Generalità

Al sottordine *Astigmata* appartengono anche alcune famiglie di notevole importanza nel settore delle allergopatie respiratorie (famiglia *Pyroglyphidae* [genere *Dermatophagoides*: specie *D. pteronyssinus*, *D. farinae*, *D. microceras*; genere *Euroglyphus*: specie *E. maynei*, *E. longior*]; famiglia *Glyciphagidae* [genere *Glyciphagus*: specie *G. domesticus*, *G. privatus*, *G. ornatus*; genere *Lepidoglyphus*: spe-

cie *L. destructor*; genere *Blomia*: specie *B. kulagini*, *B. thori*; genere *Gohieria*: specie *G. fusca*]; famiglia *Acaridae* [genere *Acarus*: specie *A. siro*, *A. farris*; genere *Tyrophagus*: specie *T. putrescentiae*, *T. longior*]).

Questi acari provocano rinite, equivalenti asmatici e asma allergico nonché, secondo alcuni, dermatosi allergiche e orticaria (Platts-Mills *et al.*, 1988; de Weck e Todt, 1988). Gli specifici allergeni sono contenuti, in piccola quantità, nei resti degli a. venuti a morte e, in massima parte, nelle feci che, grazie alle loro dimensioni e alla loro forma, li veicolano facilmente nelle vie respiratorie. Gli a. di gran lunga più importanti per questo tipo di patologia sono, in relazione alle loro caratteristiche biologiche e al loro habitat, quelli appartenenti alla famiglia *Pyroglyphidae*, e in particolare il *Dermatophagoides pteronyssinus* (cfr. fig. 5 della voce RINITI [XIII, 1481]).

Caratteristiche morfologiche e biologiche

Gli a. di interesse allergologico hanno dimensioni microscopiche, dai 200 µm di *Euroglyphus maynei* ai 750 µm di *Glyciphagus domesticus*. Il loro peso varia tra 1,7 µg (*Euroglyphus maynei*) e 6,6 µg (*Lepidoglyphus destructor*). Non esiste una netta segmentazione tra parte anteriore e parte posteriore del corpo. L'apertura buccale è situata anteriormente. Hanno 4 paia di zampe. La riproduzione è sessuale; sono però possibili casi di partenogenesi. Questi a. hanno un *optimum* di temperatura tra i 10 e i 32 °C; essendo molto adattabili possono peraltro sopportare forti escursioni termiche. Preferiscono un tasso di umidità relativa del 60% (riferito a 22 °C). Tali caratteristiche biologiche li rendono responsabili di un intenso sviluppo nei periodi primaverile e autunnale, con conseguente peggioramento della sintomatologia, nei soggetti sensibili, in tali stagioni. Pressoché nulla risulta invece la presenza di a. ad altitudini elevate e con clima freddo. Si nutrono di forfore animali e umane (a. della famiglia *Pyroglyphidae*), ovvero di miceti e residui alimentari (a. delle famiglie *Glyciphagidae* e *Acaridae*). Producono ed espellono giornalmente dalle 10 alle 40 particelle fecali, delle dimensioni di 10-20 µm ciascuna (Chapman *et al.*, 1982; Ottoboni *et al.*, 1984).

Habitat

Le polveri domestiche contengono elevate quantità di a., in particolare della famiglia *Pyroglyphidae* e, fra questi, soprattutto di *Dermatophagoides pteronyssinus*, che, almeno in Europa, costituisce la specie allergizzante più largamente diffusa. Il *D. pteronyssinus* si ritrova, in particolare, in materassi, mobili con imbottitura, tappeti, etc. In America, invece, prevale il *Dermatophagoides farinae*. Gli a. delle famiglie *Glyciphagidae* e *Acaridae*, sono in particolare presenti nelle derrate alimentari. Possono colonizzare le polveri domestiche.

La concentrazione di a. nell'ambiente può essere valutata con differenti metodiche, microscopiche o immunochimiche. Diffusamente utilizzata è quella che impiega il dosaggio della guanina (un prodotto di escrezione degli a.) nell'ambiente. Valori di guanina > 0,6 mg/g di polvere sono considerati in grado di provocare la sintomatologia in soggetti sensibili agli a.

Al fine di ridurre o eliminare la presenza di a. nell'ambiente di soggetti sensibili, sono state impiegate numerose sostanze acaricide (esteri dell'ac. benzoico, azoto liquido, etc.), le quali agiscono tuttavia sui soli a. vivi, ma non sui loro prodotti allergenici eventualmente già presenti nell'ambiente.

Allergeni

Numerose sono le proteine degli a. in grado di causare una reazione allergica. Il primo antigene identificato e purificato dal *Dermatophagoides pteronyssinus* è stato quello che oggi viene identificato, in base alla recente nomenclatura (Marsh *et al.*, 1988), con la sigla DerP1 (P1; Ag42) e che è costituito da una glicoproteina solubile con p.m. di 24.000 d (Stewart, 1982). Attualmente esiste uno standard internazionale del DerP1, approvato dall'OMS. Successivamente è stato isolato il DerP2 (AgX). Dal *Dermatophagoides farinae*, sono stati purificati il DerF1 (Ag11-Ag6-Me1), glicoproteina con p. m. di 24.000 d, e il DerF2. Il DerP1 e il DerF1 crossreagiscono, come anche il DerP2 e il DerF2. Invece, i due antigeni del *Dermatophagoides pteronyssinus* non crossreagiscono fra di loro, né esiste una reattività crociata fra i due determinanti antigenici del *Dermatophagoides farinae* (Lind, 1986). Dal *Dermatophagoides microceras* è stato isolato il DerM1 (Ag6). Recentemente è stato possibile conoscere la composizione in aminoacidi e clonare il DerP1, mediante tecniche di DNA ricombinante (Chua *et al.*, 1988). L'uso di queste metodiche apre nuove prospettive per la produzione e la sintesi di allergeni standardizzati e/o modificati.

Bibliografia

Chapman M. D., Tovey E. R. *et al.*, *Folia Allergol. Immunol. Clin.*, 1982, **29**, 25.
Chua K. Y., Stewart G. A. *et al.*, *J. Exp. Med.*, 1988, **167**, 175.
de Weck A. L., Todt A., *Mite Allergy. A World-wide Problem*, 1988, UCB Institute of Allergy, Bruxelles.
Lind P., *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.*, 1986, **79**, 60-65.
Marsh D. G., Goodfriend L. *et al.*, *Clin. Allergy*, 1988, **18**, 201.
Nannelli R., Liguori M. *et al.*, *REDIA 1983*, **LXVI**, 1.
Ottoboni F. *et al.*, *Boll. Ist. Sieroter. Milan.*, 1984, **63**, 389.
Platts-Mills T. A. E., Bruce Mitchell E. *et al.*, *Minuti*, gennaio 1988, 31.
Stewart G. A., *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.*, 1982, **69**, 224.

ANNA ADABBO, SARA CARLESIMO
E SERGIO BONINI

ACCELERATORI DI PARTICELLE [v. vol. I, col. 132]

Acceleratori in medicina

Tra gli acceleratori di particelle impiegati in medicina, ricordiamo il tipico apparecchio a raggi X che è una macchina che accelera elettroni fino a un'energia di qualche centinaio di KeV e li dirige su un bersaglio metallico dove vengono prodotti i raggi X. Tuttavia, generalmente si classificano come *acceleratori* quelle macchine che producono fasci di radiazioni elettromagnetiche o di particelle ionizzanti di energia superiore al MeV.

In medicina, gli acceleratori sono utilizzati principalmente in radioterapia (v.). I tipi più usati sono stati il betatrone e, oggi, gli acceleratori lineari e i microtroni. Nella maggior parte dei casi, essi accelerano elettroni a energie comprese fra circa 1 MeV e 20 MeV, che vengono utilizzati direttamente o inviati su un bersaglio per produrre raggi X.

Il *betatrone* si è affermato all'inizio nel campo radioterapeutico perché per primo ha fornito quell'affidabilità di funzionamento che è necessaria in medicina. L'uso medico di queste macchine richiede, infatti, delle prestazioni ben superiori a quelle richieste dalla ricerca di fisica nucleare, dove, in origine, esse sono state progettate.

In radioterapia è necessario, ad es., disporre di un'apparecchiatura che funzioni molte ore al giorno, con utilizzazioni singole di breve durata, dell'ordine del minuto, e quindi con tempi di stabilizzazione brevi rispetto ai tempi di utilizzazione. Fino alla fine degli anni '60 il betatrone era la sola macchina che garantisse una buona affidabilità fisica.

Oggi questa macchina è quasi abbandonata perché è cresciuta l'affidabilità fisica dell'*acceleratore lineare*; inoltre, anche l'affidabilità dosimetrica e terapeutica dell'accelera-

tore lineare si è rivelata superiore a quelle del betatrone. Un punto nettamente a favore dell'acceleratore lineare rispetto al betatrone è il maggior rendimento nella produzione di raggi X, che permette di ottenere fasci più intensi e, di conseguenza, una terapia più rapida in condizioni di maggior stabilità del fascio e distanze fuoco-pelle maggiori con campi di trattamento maggiori e caratteristiche di penombra del fascio migliori.

Negli anni '70 è poi comparso il *microtrone*. Esso sfrutta il principio di accelerazione dell'acceleratore lineare, cioè la cavità risonante; il percorso degli elettroni durante il periodo di accelerazione è, però, circolare, con orbite via via crescenti e tangenti alla cavità risonante. Il microtrone, rispetto all'acceleratore lineare, presenta una maggior duttilità e una migliore definizione energetica del fascio; dato che il sistema generatore è separato dalla testata, si può pensare di utilizzare un solo generatore per più sale di terapia.

In genere, gli acceleratori utilizzati nella radioterapia corrente producono dei fasci monoenergetici di elettroni a energie prefissate a 6 o 7 valori compresi fra 2 e 20 MeV e fasci di raggi X di energia massima prefissata a un paio di valori negli intervalli fra 4 e 6 MeV e fra 10 e 20 MeV.

Esistono nel mondo anche alcuni centri dove si pratica radioterapia con fasci di neutroni, di protoni o anche di pioni. Queste particelle sono prodotte in sincrotroni dove vengono accelerati protoni a energie di numerose centinaia di MeV. L'ingombro e l'alto costo di queste macchine hanno impedito la diffusione di questo tipo di terapia, che dovrebbe presentare alcuni vantaggi rispetto alla terapia convenzionale con elettroni e raggi X.

V. RADIOTERAPIA*; RADIOTERAPIA (XIII, 36); NEUTRONI (X, 1075); PIONI E IONI PESANTI (XI, 2149); PROTONI (XII, 1558).

Bibliografia

Atti Convegno «Gli acceleratori lineari: radioprotezione, dosimetria, impiego radioterapico», Vicenza, Giugno 1980.

Bosio C., Pelliccioni M., *Impiego delle macchine acceleratrici in radioterapia, Rapp. Ist. Super. Sanità, ISS R 81/7, Giugno 1981*;

Curtis S. B., Schimmerling W., in *Proc. 3 Course in the Int. School of Radiation Damage and Protection, E. Majorana Centre*, in Thomas R. H., Peres-Mendez V. eds., *Advances in Radiation Protection and Dosimetry in Medicine*, 1980, Plenum, New York.

ALESSANDRO RINDI

ACCLIMATAZIONE [v. vol. I, col. 157]

Nel corso degli ultimi 20 anni sono state svolte indagini approfondite sulla possibilità che i viventi, e in particolare l'uomo, possano adattarsi temporaneamente e/o parzialmente a condizioni ambientali assai differenti da quelle abituali della specie (o del tutto nuove, come la microgravità, v. SPAZIALE MEDICINA, XIV, 641), oppure raggiungere una completa e stabile acclimatazione. Nell'insieme, queste ricerche hanno portato non soltanto alla migliore conoscenza dei meccanismi adattativi ai diversi livelli funzionali, ma hanno anche notevolmente ampliato i limiti fisiologici ritenuti non valicabili senza danno o addirittura incompatibili con la vita.

Ci limitiamo qui a qualche cenno sui progressi più significativi concernenti le temperature estreme; maggiore spazio sarà dedicato all'a. all'altitudine, per la quale contributi importanti provengono anche dall'esperienza di alcuni grandi scalatori.

Temperature estreme

I limiti di sopportazione, la cui conoscenza è essenziale in varie condizioni accidentali e in alcune prestazioni fisiche eccezionali, dipendono grandemente dal tempo di esposizione, dalla ventilazione e dalla protezione offerta dagli indumenti.

L'esecuzione di lavoro muscolare pesante in ambiente alla temperatura efficace (cosiddetta temperatura effettiva, v. ARIA) di 29 °C e, dopo 1 settimana, di 32 °C per un'altra settimana, porta, già in un tempo così breve a un'iniziale a. rivelata dalla progressiva diminuzione della temperatura rettale media (da 39,2 a 38,1 °C) e della frequenza cardiaca (da circa 170 a 130/min) e dal considerevole aumento della sudorazione (da 1,22 a 1,41 kg/h per soggetto di 70 kg) la quale può raggiungere 4 kg/h ed è caratterizzata da un minor contenuto di Na, Cl, K e Mg. In queste condizioni, la termolisi è quasi esclusivamente evaporativa, ma se l'umidità ambientale è elevata («clima della giungla») oppure se la perdita idroelettrolitica non è sollecitamente compensata dall'adeguata assunzione di liquido e sali, si ha il quadro del colpo di calore: è sufficiente una disidratazione del 3% del peso corporeo perché si abbiano segni di scompenso termoregolatorio, e del 5% perché si verifichi il colpo di calore (Wyndham, 1977). I relativi meccanismi fisiopatologici si trovano, aggiornati, sotto l'esponente TERMOREGOLAZIONE (XIV, 2053).

Particolarmente utile al ricupero di parte dell'acqua che evapora dai polmoni in clima desertico è la peculiare struttura delle prime vie respiratorie recentemente descritta nel cammello.

Soggetti umani esposti ripetutamente a temperature elevatissime radianti da pareti metalliche circostanti riescono a tollerare «impulsi termici» di circa 200 °C senza indumenti per 5 min (durante i quali la temperatura cutanea raggiunge i 40 °C e la sensazione urente diviene intollerabile) purché l'ambiente sia ventilato. È invece impossibile tollerare per più di 4-6 min temperature dell'aria > 58 °C, e lo è anche per soggetti acclimatati.

Nel campo opposto, l'a. al freddo presenta un esempio singolare nelle donne Ama: queste praticano la pesca subacquea in apnea nella parte meridionale del mare del Giappone e si immergono 50-60 volte in 1 h, per circa 4 h al giorno, a profondità di 6-18 m (ma talora, se assistite, fino a 24 m, nel quale caso l'apnea è di 2 min circa). La temperatura dell'acqua è intorno ai 10 °C nella stagione invernale e ai 27 °C durante la piena estate, periodo di massima attività.

Nel corso di 30-40 sec di lavoro subacqueo la frequenza cardiaca scende da oltre 100 a 60 pulsazioni al min, per tornare sui 105 dopo l'emersione, con sensibili differenze interindividuali: questa attività si svolge da 1500 anni, ma non sembra che abbia provocato adattamenti permanenti, geneticamente trasmissibili, quali, invece, avvengono progressivamente nel corso del lungo addestramento: a fronte di una perdita di circa 400 kcal (1680 kJ) in un ciclo di immersioni estive e di circa 600 (2520 kJ) in un ciclo invernale di 2/3 di durata (per cui il dispendio per il lavoro è complessivamente 1000 kcal in ambedue le stagioni), sta la variazione spontanea del metabolismo basale, che passa da una media di 36 kcal/m^2/h (150 kJ) d'estate a 43 kcal/m^2/h d'inverno nelle donne che svolgono questa attività, mentre resta pressoché invariato nelle altre. La temperatura profonda, in ambedue le stagioni, scendeva da 37 a 35 °C a ogni immersione.

Pur con un'assunzione quotidiana di 3000 kcal alimentari, queste donne non hanno uno spessore del pannicolo adiposo sottocutaneo superiore a quello delle non sommozzatrici: anzi esso diminuisce durante l'inverno; però presentano un migliore isolamento termico, probabilmente per una più efficace risposta vasomotoria. Infine, la comparsa del brivido, che normalmente avviene in immersione, nelle

donne, a 30 °C e negli uomini a 31 °C, si osserva nelle donne Ama solo a 28 °C (S. K. Hong e H. Rahn, 1967).

Acclimatazione all'altitudine

L'a. all'altitudine è stata studiata secondo due principali orientamenti: ricerca dei fenomeni responsabili dell'adattamento permanente di animali, e in particolare dell'uomo, alla vita in alta montagna e benefici ottenibili attraverso l'a. nelle scalate di vette oltre i 5500 m.

Nel primo campo sono stati chiariti o trovati meccanismi adattativi importanti. Uno di questi riguarda la funzione respiratoria del polmone e quella del sangue: l'aumento della ventilazione polmonare, specialmente a riposo, si attenua sensibilmente con il progredire dell'a., pur rimanendo superiore ai valori di livello del mare, sicché, per es., a 4000 m, la $P_{A_{O_2}}$ è intorno a 60 mmHg (8 kPa) e la $P_{A_{CO_2}}$ intorno a 30 (4 kPa), con Q.R. 0,85, mentre nel soggetto non acclimatato, a parità di Q.R., la tensione alveolare di O_2 è inferiore di oltre 10 mmHg. L'alcalosi gassosa, con pH intorno a 7, 6, porta a diminuzione del riassorbimento del bicarbonato a livello renale e conseguente riduzione della riserva alcalina, che passa da 25 a circa 12 m*M* di HCO_3^-/l; la diminuzione del potere tampone del sangue (a 5300 m è circa la metà del valore medio al suolo) provoca un corrispondente decremento della capacità lattacida, limitando grandezza e durata del lavoro muscolare esauriente. Peraltro, gli acclimatati presenterebbero un consumo di O_2 alquanto inferiore a parità di lavoro effettuato, ma sul fenomeno può interferire la maggiore abilità nell'esecuzione.

La concentrazione massima di ac. lattico nel sangue durante un lavoro esauriente, praticamente si dimezza a 4000 m rispetto al valore medio di livello del mare, che va da 14 a circa 20 m*M*/l.

Il numero degli eritrociti, l'ematocrito e la concentrazione emoglobinica aumentano quasi parallelamente nei primi 3 mesi di a. per giungere a valori massimi, rispettivamente di 8 milioni per microlitro, 63% e 17 g%. Ciò vale per soggetti nati in pianura, mentre i nativi delle regioni andine difficilmente superano 6,5 milioni di globuli rossi e gli Sherpa del Nepal i 5,2 milioni, pur presentando la nota elevazione dell'ematocrito e del contenuto emoglobinico (P. Cerretelli, 1976), fenomeni questi ultimi non osservati da G. Morpurgo *et al.* (1976). Ciò sembra dovuto alle migliori condizioni di idratazione di questo gruppo etnico ed è importante al fine di non innalzare molto la viscosità del sangue, e quindi il lavoro del cuore.

Cerretelli ha osservato che risultati analoghi si possono ottenere con l'esposizione periodica per alcune ore al giorno all'alta quota. Scano *et al.* (1956) avevano descritto un'a. respiratoria parziale nei piloti di aeroplani militari.

Le popolazioni nepalesi viventi in altura (Sherpas dell'alto Khumbu residenti a circa 4000 m) presentano caratteristiche genetiche ben distinguibili da quelle di pianura.

In particolare, le prime hanno parametri ematologici praticamente uguali alle popolazioni del piano ma l'Hb presenta una maggiore affinità per l'O_2 (mentre negli Amerindi peruviani l'affinità è minore e l'Ht elevato).

La portata circolatoria massima durante lavoro muscolare a 5800 m diminuisce del 30% circa negli acclimatati provenienti dal piano, mentre il massimo consumo di O_2, nonostante l'aumento sensibile dell'Hb (circa 21 g%), diminuisce di oltre il 40%. Ciò è stato attribuito: alla considerevole diminuzione della massa muscolare (intorno al 12%) dimostrata da U. Boutellier *et al.* (1983) mediante T.A.C. su un gruppo di partecipanti alla spedizione svizzera al Lhotse; alla diminuzione della massima differenza a-v in O_2 durante sforzo; alla cospicua diminuzione delle proteine e di essenziali attività enzimatiche nel muscolo (succinicodeidrogenasi, fosfofruttochinasi; latticodeidrogenasi), nonostante il sostanziale aumento del rapporto mitocondri/fibre. Inoltre, la respirazione di O_2 al 100% non ha portato all'incremento di V_{O_2} max prevedibile in base al forte aumento di HbO_2. Ricerche di P. L. Biget (1965) avevano dimostrato anche una diminuzione di attività dell'anidrasi carbonica eritrocitaria ad a. raggiunta, considerata utile all'adattamento respiratorio.

Un aumento del numero dei mitocondri e della mioglobina è stato osservato nel miocardio di bovini rientrati dall'alpeggio in alta montagna.

Per quanto concerne le ascensioni alle massime vette, alle informazioni contenute in SPORT, MEDICINA DELLO (*fondamenti di fisiologia dello sport*, XIV, 837) occorre aggiungere che l'esperienza dei grandi scalatori ha dimostrato preferibile un'a. breve, intorno a 2 settimane, la quale evita il raggiungimento di poliglobulie eccessive, il deterioramento dell'organismo a causa delle avversità climatiche e il cedimento psicologico per il protrarsi della tensione, fattore, quest'ultimo, assai importante per resistere alla fatica, al freddo e alle privazioni. Appare invece vantaggioso l'addestramento atletico specifico allo scopo di abbreviare il tempo di permanenza alle massime quote.

Non vanno infine dimenticate le conseguenze gravi, e in parte permanenti, che queste ascensioni da primato provocano sull'attività nervosa superiore, sia durante la prestazione (dimenticanze, errori, stato confusionale, allucinazioni e anche edema cerebrale) che dopo (deterioramento della memoria a breve termine, della motilità rapida e precisa delle dita) e sull'occhio (retinopatia emorragica).

Bibliografia

Biget P. L., *Contribution à l'étude de l'acclimatement à l'altitude*, Thèse de doctorat ès Sci. Nat., 1965, Paris.
Bioastronautics Data Book, NASA SP-3006, 1975, NASA, Washington.
Boutellier U. *et al.*, in J. R. Sutton *et al.* eds., *Hypoxia, exercise and altitude*, in *Prog. Clin. Biol. Res.*, 1983, **136**, 273.
Cerretelli P., *J. Appl. Physiol.*, 1976, **40**, 658.
Cerretelli P., di Prampero P. E., *Sport, ambiente e limite umano*, 1985, EST Mondadori, Milano.
Cerretelli P., *Rass. Int. Med. Sport*, 1986, **1** (5), 1.
Ferretti P. *et al.*, *Minerva Aerospaz.*, 1986, **18**, 39.
Hong S. K., Rahn H., *Sci. Am.*, 1967, **216** (5), 34.
Lubich T., *Rass. Int. Med. Sport*, 1986, **1** (6), 1.
Modiano G., *Boll. Fac. Sc. F.M.N.*, 1977, **1**, 91.
Morpurgo G. *et al.*, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1976, **73**, 747.
Oelz O. *et al.*, *J. Appl. Physiol.*, 1986, **60**, 1734.
Scano A., Meineri G. *et al.*, *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 1956, **32**, 1030.
Wyndham C. H., *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1977, **301**, 128.

ARISTIDE SCANO

ACE-INIBITORI: V. ANGIOTENSINA, INIBITORI DELLA*.

ACETILCOLINA [v. vol. I, col. 193]

Biochimica

Negli ultimi anni, l'acetilcolina nei tessuti o che si libera dalle terminazioni nervose è identificata e dosata con metodi gascromatografici e di spettrometria di massa, radioenzimatici o di cromatografia liquida. Questi metodi hanno soppiantato i dosaggi biologici. La sintesi dell'a. avviene nei tessuti per opera di un enzima, la colinacetiltransferasi (ChAT), partendo dalla colina e dall'acetil-CoA. La ChAT è stata purificata e sono stati ottenuti anticorpi monoclonali che hanno permesso un accurato studio della sua distribuzione. La ChAT è contenuta solo nei neuroni colinergici e, nei primati, incluso l'uomo, anche nella placenta. L'attività

della ChAT nei tessuti non è uniforme e, con l'eccezione della placenta, che non è innervata, dipende dalla densità dei neuroni colinergici. I livelli più alti di attività, dell'ordine di 3-4 nmoli/mg di proteine di a. sintetizzata sono stati trovati nelle radici spinali anteriori, nel ganglio cervicale superiore, nel nucleo caudato. Se una fibra nervosa viene interrotta, la ChAT si accumula a monte e diminuisce a valle dell'interruzione a dimostrazione che l'enzima si forma nel corpo cellulare e scorre verso le terminazioni con il flusso assoplasmatico. L'acetil-CoA per la sintesi dell'a. deriva dall'ac. piruvico che si forma dal metabolismo del glicoso. Per la sintesi basale di a. viene utilizzata la colina citoplasmatica, fornita dal meccanismo di captazione a bassa affinità presente in tutte le cellule. Per la sintesi di a. in corso di stimolazione, la colina è fornita da un sistema di captazione ad alta affinità che la trasporta dagli spazi extracellulari all'interno dei neuroni. Questo meccanismo esiste solo nei neuroni colinergici e la sua attivazione è direttamente proporzionale alla loro frequenza di scarica.

Mediante centrifugazione frazionata e microscopia elettronica è stato dimostrato che, nelle terminazioni nervose, l'a. è contenuta in organelli subcellulari, di forma vescicolare, di 300-600 Å di diametro, chiamati vescicole sinaptiche. Ciascuna vescicola contiene circa 2000 molecole di a. in soluzione leggermente iperosmotica per impedirne il collasso sotto le forze della tensione superficiale. La ChAT è legata alle vescicole: pertanto la sintesi dell'a. avviene nella stessa struttura nella quale è successivamente accumulata. La sintesi dell'a. è inibita da falsi precursori, quali le mostarde della colina, da inibitori della ChAT (derivati naftilvinilpiridinici) o da inibitori della captazione della colina, quali l'emicolinio: essa può essere stimolata, in condizioni particolari, dalla somministrazione di grandi quantità di colina.

La depolarizzazione delle terminazioni nervose colinergiche per opera degli stimoli nervosi causa liberazione di a. mediante un meccanismo di exocitosi calciodipendente. La liberazione dei pacchetti di a. contenuti nelle vescicole è definita *quantale*. Nelle terminazioni nervose a riposo è stata dimostrata anche una liberazione non quantale e non calciodipendente di a. citosolica, la cui funzione fisiologica non è nota. L'a. uscita dalle terminazioni nello spazio intersinaptico può: *a*) legarsi a specifici recettori pre- o postsinaptici; *b*) essere allontanata per diffusione nei liquidi extracellulari; *c*) essere inattivata dalle colinesterasi prima o dopo aver preso contatto con i recettori. Le colinesterasi sono definite con il nome del substrato per il quale hanno maggiore affinità, ad es. acetil-, butirril-, propionilcolinesterasi. L'acetilcolinesterasi (AChE) è stata identificata nel tessuto nervoso, nelle fibre muscolari striate e nelle emazie ed è deputata all'inattivazione dell'a. Le altre colinesterasi sono presenti in tutti i tessuti e nel plasma. L'idrolisi dell'a. per opera della AChE è una reazione molto rapida, tanto che 3×10^5 molecole per minuto sono scisse in ac. acetico e colina da ciascun punto attivo di una preparazione purificata di enzima. La localizzazione dell'AChE sulle membrane pre- e postsinaptiche permette pertanto quella rapida inattivazione dell'a. che già Dale, nel 1914, aveva considerato il presupposto della trasmissione colinergica. L'inibizione dell'AChE causa un accumulo di a. nei terminali nervosi e negli spazi intersinaptici con conseguente persistenza delle modificazioni recettoriali indotte dall'a. fino alla comparsa di gravi fenomeni tossici. Si conoscono inibitori reversibili e irreversibili delle colinesterasi (v. ANTICOLINESTERASICI FARMACI).

Uno schema del ciclo dell'a. è illustrato nella fig. 1.

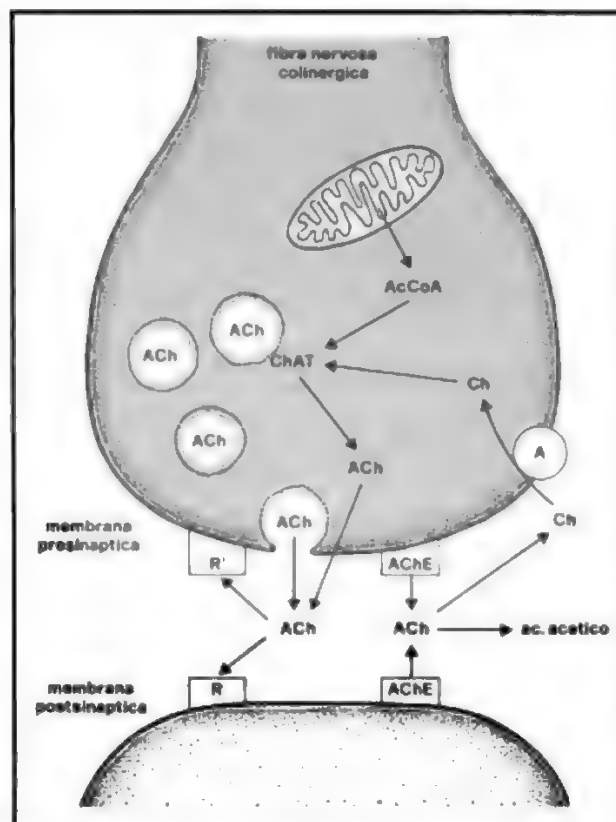



Fig. 1. Schema del ciclo dell'a.: AcCoA) acetilcoenzima A; ACh) acetilcolina; AChE) acetilcolinesterasi; Ch) colina; R) recettore colinergico postsinaptico; R') recettore colinergico presinaptico; ChAT) colinacetiltransferasi; A) captazione ad alta affinità della colina.

Fisiologia

Recenti ricerche di immunoistochimica hanno dimostrato che alcuni neuroni colinergici periferici contengono anche polipeptidi, quali VIP (*Vasoactive Intestinal Polypeptide*), neurotensina, enkefaline, che sono coliberati con l'a. e ne modulano l'azione a livello dei recettori.

I neuroni colinergici del cervello, localizzati solo di recente, con l'uso di anticorpi monoclonali per la ChAT e tecniche immunoistochimiche, si trovano nei siti seguenti.

1) In un complesso di nuclei, situati nel proencefalo, dei quali i più importanti sono il nucleo basale magnocellulare di Meynert, il nucleo della banda diagonale e quello del setto mediale. Da essi originano fibre che raggiungono la corteccia e l'ippocampo. Questi nuclei vanno incontro a degenerazione nel corso della demenza senile di Alzheimer: alla progressiva scomparsa dei neuroni colinergici è attribuita la riduzione delle funzioni cognitive che caratterizza questa forma di demenza.

2) Nel complesso caudato-*putamen*; l'iperattività di questi neuroni colinergici intrinseci, dovuta alla riduzione del controllo inibitorio dopaminergico, è la causa della sintomatologia extrapiramidale del morbo di Parkinson.

3) Nella parte rostrale del ponte, nei peduncoli cerebellari superiori, nella formazione reticolare bulbopontina, nel nucleo rosso, nei nuclei vestibolari e nel complesso olivare. Il loro ruolo non è ancora stato definito. Lo studio degli effetti neurochimici e comportamentali della distru-

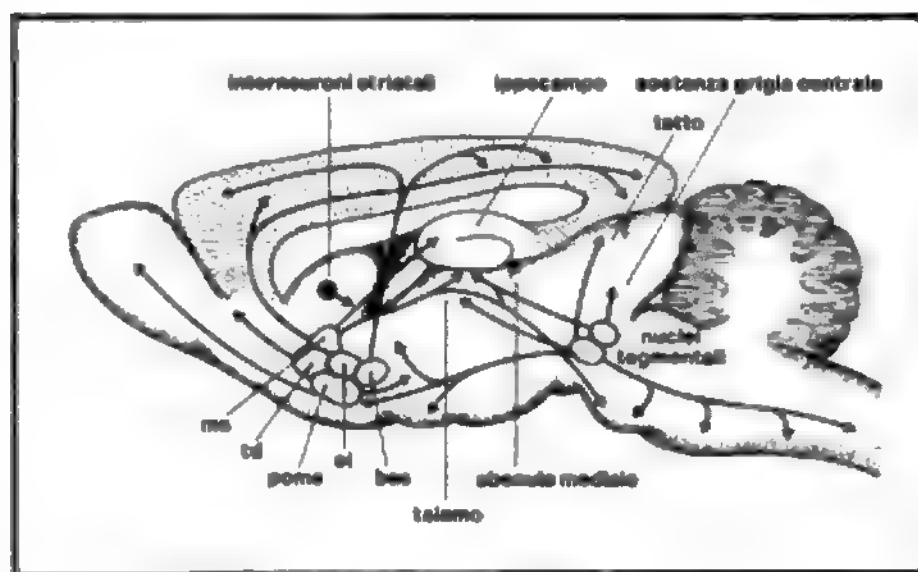



Fig. 2. Schema delle vie colinergiche cerebrali nel ratto: bas) nucleo basale magnocellulare; ms) nucleo mediale del setto; poma) area preottica magnocellulare; si) sostanza innominata; td) nuclei della banda diagonale. (*Da L. L. Butcher, modificata e ridisegnata*).

zione delle vie colinergiche, della liberazione di a. dalle diverse regioni cerebrali, ricerche elettrofisiologiche e di farmacologia clinica hanno permesso di dimostrare il ruolo dell'a. nei meccanismi dell'attenzione, della memoria recente, del sonno e della regolazione del movimento. La fig. 2 illustra le vie colinergiche del S.N.C. di ratto, ma la stessa disposizione si ritrova in tutti i mammiferi.

Le azioni periferiche e centrali causate dall'a. sono mediate da recettori muscarinici e nicotinici.

Grazie alla presenza di grandi quantità di recettori nicotinici negli organi elettrici di pesci dei generi *Torpedo* o *Electrophorus*, la struttura molecolare di questo recettore è stata la prima a essere definita nell'ultimo decennio: esso è costituito da 4 subunità di natura polipeptidica, di p. m. 90.000 circa, disposte in maniera quasi pentamerica attorno al canale ionico, ed è immerso nel doppio strato fosfolipidico della membrana cellulare. I geni delle 4 subunità sono stati clonati ed è stata stabilita la loro sequenza aminoacidica. Il recettore nicotinico traduce il legame dell'a. in rapido aumento e successiva diminuzione della permeabilità della membrana postsinaptica al passaggio di cationi (depolarizzazione). Lo studio dei recettori nicotinici della giunzione neuromuscolare ha permesso di chiarire che la miastenia grave è una malattia di natura autoimmunitaria caratterizzata dalla riduzione del numero dei recettori dovuta alla presenza di autoanticorpi contro i recettori nicotinici nel siero dei soggetti che ne sono affetti.

I recettori muscarinici sono stati suddivisi negli ultimi anni in 3 o forse 4 sottotipi, chiamati M1, M2, M3, in base alla loro affinità per diversi agonisti e antagonisti. Essi mediano molte risposte cellulari, quali: inibizione dell'adenilatociclasi, stimolazione della guanilatociclasi e del metabolismo del fosfatidilinositolo, apertura dei canali del potassio nel cuore, e loro chiusura nei gangli, apertura di canali per il calcio. I recettori muscarinici sono stati estratti e purificati dal cervello di maiale e sono costituiti da una proteina di p. m. 70.000. Dalla loro clonazione e dall'analisi della sequenza del DNA è stata ottenuta la catena aminoacidica ed è stata dimostrata una differenza molecolare fra i 4 sottotipi.

Bibliografia

Dowdall M. J., Hawthorne J. N., *Cellular and Molecular Basis of Cholinergic Function*, 1987, Horwood, Chichester.
Drachman D. B., *Annu. Rev. Neurosci.*, 1981, **4**, 195.
Genazzani E., Giotti A. *et al.*, *Trattato di farmacologia e chemioterapia*, 1986, 2 ed., USES, Firenze.
Hanin I. ed., *Dynamic of Cholinergic Function*, 1986, Plenum, New York.
Kubo T. *et al.*, *Nature*, 1986, **323**, 411.
McCarthy *et al.*, *Annu. Rev. Neurosci.*, 1986, **9**, 383.
Pepeu G., *Trends Pharmacol. Sci.*, 1983, **4**, 416.
Singh M. M., Warburton D. M., Lal H., *Central Cholinergic Mechanisms and Adaptive Dysfunctions*, 1985, Plenum, New York.

GIANCARLO PEPEU

ACETILSALICILICO ACIDO [v. vol. I, col. 203]

Come è noto l'ac. acetilsalicilico è dotato di una spiccata azione antiaggregante sia *in vivo* che *in vitro*. Esso agisce inibendo la ciclossigenasi piastrinica, bloccando così la sintesi dei diversi metaboliti dell'ac. arachidonico che si formano per questa via enzimatica, in particolare la formazione degli endoperossidi (PGG_2 e PGH_2) e del trombossano A_2, potenti agenti aggreganti. L'inibizione della ciclossigenasi è dovuta al gruppo acetilico dell'ac. a., è irreversibile e richiede la sintesi *ex novo* dell'enzima. Per la trattazione dell'azione antiaggregante piastrinica dell'ac. a. si rinvia alla voce PIASTRINICI ANTIAGGREGANTI (XI, 1910).

L'ac. a. si è dimostrato efficace, in dosaggi di 300 mg/*die*, in diverse sperimentazioni cliniche controllate nella prevenzione degli attacchi ischemici cerebrali (TIA) e dell'infarto ischemico cerebrale (v. ENCEFALOPATIE VASCOLARI*).

Egualmente efficace (alla dose di 300 mg/*die*) è risultato nella prevenzione dell'infarto miocardico quando somministrato in pazienti con angina instabile. Meno documentata è invece l'efficacia dell'ac. a. nella prevenzione secondaria dell'infarto miocardico e della mortalità coronarica (v. INFARTO MIOCARDICO*).

L'ac. a. (e i salicilici in genere) è stato coinvolto nell'etiopatogenesi della sindrome di Reye (malattia caratterizzata da edema cerebrale acuto e da degenerazione grassa dei visceri, che colpisce soprattutto i bambini). A tal proposito si ricorda che le autorità sanitarie del Regno Unito hanno disposto, nel 1986, il ritiro dal commercio delle preparazioni pediatriche di ac. a. Per più ampia informazione, si rinvia a REYE, SINDROME DI (XIII, 1261).

Per l'impiego dell'ac. a. come antinfiammatorio, si rinvia alla voce ANTINFIAMMATORI NON STEROIDEI*.

Bibliografia

Calvani M., Ghiselli D., *Pediatr. Oggi*, 1983, **3**, 7.
Goodman & Gilman, *Le basi farmacologiche della terapia*, 1987, Zanichelli, Bologna.
Hart R. J., Huskisson E. C., *Drugs*, 1984, **27**, 232-255, *bibl.*
Oates J. A. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1988, **319**, 689-698; 761-767.

RED.

ACETONICI CORPI [v. vol. I, col. 208]

Piccole quantità di corpi acetonici (ac. acetacetico, ac. β-idrossibutirrico, acetone) sono dimostrabili nel plasma del soggetto normale. Esse presentano anche modeste variazioni circadiane con un massimo intorno alla mezzanotte. Concentrazioni elevate sono invece rilevabili durante il digiuno protratto, l'alimentazione a elevato contenuto in grassi, e specialmente in disordini metabolici, quali il diabete mellito insulinoprivo e le malattie dell'infanzia che si accompagnano a ipoglicemia da alterata liberazione epatica di glicoso (glicogenosi tipo I, III e VI, altri rari difetti enzimatici, ipoglicemia chetotica del bambino). Livelli apprezzabili si riscontrano nello sforzo fisico, nell'ultima parte della gravidanza e ancor più durante il parto, e nei primi mesi della vita neonatale.

Nelle condizioni di ridotta disponibilità o di alterata utilizzazione del glicoso la lipolisi, favorita dagli ormoni GH, glucagone, cortisolo, catecolamine e soprattutto dai bassi

livelli insulinemici, mobilizza dal tessuto adiposo larghe quantità di acidi grassi non esterificati, precursori dei c. a. Sono questi ultimi il substrato alternativo al glicoso per i tessuti periferici, specialmente nervoso e cardiaco, svolgendo così un ruolo di vitale importanza.

Il fegato è la sede di produzione dei corpi chetonici.

È opportuno ricordare che nell'epatocita gli acidi grassi a lunga catena attraversano la membrana mitocondriale interna, per andare incontro alla betaossidazione, solo se esterificati alla carnitina. L'enzima che catalizza la formazione di acilcarnitina è inibito da alti livelli di malonil-CoA, le cui concentrazioni appaiono correlate alla disponibilità di glicoso, derivante, a sua volta, dai depositi di glicogeno. Il venir meno di questo substrato è quindi il segnale intraepatico che dà inizio alla chetogenesi, tramite la riduzione delle concentrazioni di malonil-CoA. È recente, inoltre, il riconoscimento di una compartimentazione all'interno del lobulo epatico delle funzioni di betaossidazione degli acidi grassi, che è prevalente in sede periportale, e chetogenetica, che è prevalente negli epatociti posti in sede pericentrale.

Una quota dei c. a. circolanti può essere prodotta anche dal rene e dal tessuto muscolare scheletrico per deacilazione diretta dell'acetil-CoA.

La funzione chetogenetica, correlata all'entità dell'afflusso di acidi grassi al fegato, è modulata dagli ormoni controinsulari, che ne possono aumentare la conversione in c. a.; sembra particolarmente importante, al riguardo, il rapporto insulina-glucagone nel sangue portale.

I c. a. passano quindi dagli epatociti nel sangue circolante e da questo nei tessuti periferici, attraversando, per diffusione, le membrane plasmatica e mitocondriale come acidi indissociati; la loro concentrazione nei tessuti è linearmente correlata alla concentrazione plasmatica. Questo processo appare influenzato, secondo recenti ricerche, dal pH extracellulare e dalla concentrazione dei bicarbonati.

La prima tappa nell'utilizzazione da parte dei tessuti extraepatici è costituita dalla conversione dell'acetacetato in acetacetil-CoA, mentre il 3-idrossibutirrato viene prima convertito in acetacetato. La reazione è catalizzata da due enzimi: la 3-oxoacido-CoA-transferasi, presente nei mitocondri, e l'acetacetil-CoA-sintetasi, presente nel citosol e, in quantità molto inferiori al primo, nei mitocondri. L'acetacetil-CoA-tiolasi converte, infine, l'acetacetil-CoA in 2 molecole di acetil-CoA, che viene quindi utilizzato nel ciclo degli acidi tricarbossilici (tab. I).

Lo studio con c. a. marcati con ^{14}C ha dimostrato che la maggior parte del ^{14}C iniettato viene rilevato nell'aria espirata come $^{14}CO_2$, ma piccole quantità vengono anche incorporate in lipidi e proteine.

L'ossidazione non costituisce quindi il solo destino metabolico dei c.a. Nel citosol l'acetacetil-CoA può essere infatti utilizzato per formare idrossimetilglutaril-CoA per la sintesi di steroli o butirril-CoA per la sintesi di acidi grassi. Il carbonio dell'acetil-CoA può essere infine utilizzato per la sintesi di aminoacidi.

TAB. I. METABOLIZZAZIONE DEI CORPI ACETONICI NEI TESSUTI PERIFERICI

3-idrossibutirrato + NAD$^+$ $\overset{(1)}{\rightleftharpoons}$ acetacetato + NADH + H$^+$

acetacetato + succinil-CoA $\overset{(2)}{\rightleftharpoons}$ acetacetil-CoA + succinato

acetacetato + ATP + CoA $\overset{(3)}{\rightleftharpoons}$ acetacetil-CoA + AMP + pirofosfato

acetacetil-CoA + CoA $\overset{(4)}{\rightleftharpoons}$ 2-acetil-CoA

(1) idrossibutirratodeidrogenasi; (2) 3-oxoacido-CoA-transferasi; (3) acetacetil-CoA-sintetasi; (4) acetacetil-CoA-tiolasi.

Vari tessuti posseggono gli enzimi necessari per metabolizzare l'acetacetato e il β-idrossibutirrato. Le concentrazioni più elevate sono presenti nel rene, nel cuore e nelle ghiandole surrenali. Sensibili livelli di attività sono riscontrabili anche nelle ghiandole parotidee e sottomascellari, nelle ghiandole mammarie e nel cervello. Il fegato, invece, non è in grado di metabolizzare i c. a. che produce, essendo pressoché assente in esso la transferasi che attiva l'acetacetato in acetacetil-CoA.

In condizioni normali il tessuto miocardico utilizza acidi grassi non esterificati e glicoso. Nelle condizioni di iperchetonemia, invece, metabolizza preferenzialmente c. a., in quantità elevate a causa della continua attività. Per lo stesso motivo anche il diaframma può utilizzarne quantità notevoli. I muscoli scheletrici, pur possedendo in basse concentrazioni gli enzimi deputati alla degradazione dei c. a., costituiscono, per la loro massa, un'importante sede di utilizzazione periferica. Nella chetosi, fino al 30% dei c. a. circolanti viene ossidato nel rene. Questi vengono largamente utilizzati anche dal tessuto nervoso, non solo per la respirazione cellulare in caso di carenza di glicoso, ma anche per la sintesi di steroli, fosfolipidi e acidi grassi, specie nel cervello del neonato e del bambino.

Ossidazione e lipogenesi costituiscono il destino metabolico dei corpi chetonici nel tessuto adiposo, a livello del quale essi esercitano anche un sensibile effetto inibitorio sulla lipolisi.

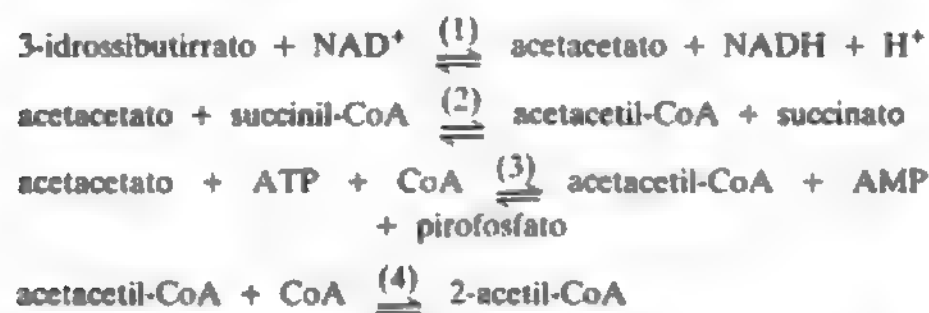
Regolando la liberazione di acidi grassi e il loro afflusso al fegato, i c. a. svolgono quindi un ruolo di controllo sulla propria produzione, tanto più importante quando si consideri che nella grave iperchetonemia l'utilizzazione periferica diminuisce per l'incapacità dei tessuti di metabolizzare il β-idrossibutirrato in carenza di NAD$^+$. Essi sono utilizzati, inoltre, dal surrene per la steroidogenesi, dalle ghiandole salivari, dall'epitelio intestinale e dalla ghiandola mammaria, anche per la sintesi del latte durante l'allattamento.

Mentre il metabolismo dell'ac. acetacetico e β-idrossibutirrico è stato oggetto di estese ricerche, poco numerosi sono gli studi riguardanti l'acetone. Esso deriva dall'ac. acetacetico per decarbossilazione spontanea, non enzimatica. La sua formazione comporta la rimozione dal circolo di una elevata quota di H$^+$ (ac. acetacetico + H$^+$ = acetone + CO_2), contribuendo al mantenimento dell'equilibrio acido-base. Infatti, nella chetosi diabetica oltre il 50% dell'ac. acetacetico viene convertito in acetone, le cui concentrazioni plasmatiche superano quelle del chetoacido; inoltre, essendo un composto neutro, esso non contribuisce alle alterazioni dell'equilibrio acido-base ed elettrolitiche della chetosi. Viene escreto con l'aria espirata e le urine; tuttavia, fino al 20% può essere metabolizzato a piruvato o ad acetato e formiato.

Quanto sopra esposto dimostra che i c. a., considerati finora prodotti di degradazione di scarsa importanza fisiologica, svolgono invece un importante ruolo nel metabolismo energetico.

Bibliografia

Fafournoux P., Demigné C., Remesy C., *Am. J. Physiol.*, 1987, **252**, G200.
Fery F., Balasse E. O., *Diabetes*, 1985, **34**, 326.
Nosadini R., Avogaro A. *et al.*, *Am. J. Physiol.*, 1985, **249**, E131.
Olson M. J., Thurman R. G., *Arch. Biochem. Biophys.*, 1985, **253**, 26.

GIUSEPPE ALIBERTI

ACICLOVIR

F. *acyclovir.* - I. *acyclovir.* - T. *Azyklovir.* - S. *aciclovir.*

Caratteristiche chimiche, meccanismo e spettro d'azione

L'aciclovir (9-[2-idrossietossimetil]guanina) è un analogo nucleosidico purinico (N.R.: Cycloviran; Zovirax). Il suo meccanismo d'azione antivirale consiste nell'interazione diretta del farmaco con la DNA-polimerasi virale e nell'incorporazione, dopo attivazione da parte di enzimi virali e cellulari (chinasi), nel DNA in replicazione con conseguente blocco della fase replicativa del virus. In considerazione della maggiore affinità della chinasi virale per il farmaco rispetto alle chinasi cellulari, l'a. appare assai più selettivo nella sua azione rispetto ad altri farmaci dello stesso gruppo (vidarabina, idossiuridina).

La sua attività è diretta principalmente contro il virus dell'*herpes simplex* e il virus varicella-zoster. L'a. appare assai poco efficace, a dosi non tossiche per le cellule animali, nei confronti di altri virus erpetici (citomegalovirus, virus di Epstein-Barr).

Il ganciclovir (anche noto come DHPG) è un antivirale strutturalmente correlato con l'a. A differenza di quest'ultimo ha una certa attività contro il citomegalovirus (v. CITOMEGALICA MALATTIA*).

Il farmaco è eliminato per il 70% in forma immodificata con le urine. La vita media è pari a 2,5 h. In ambiente iperosmolare tende a precipitare in forma di cristalli.

Indicazioni

L'a. viene impiegato principalmente in corso di infezioni da *herpes simplex* (il tipo 1 è più sensibile; per il tipo 2 sono richieste concentrazioni più elevate) e varicella-zoster (localizzate e sistemiche) in pazienti immunocompromessi e nella terapia e profilassi delle ricorrenze dell'infezione da *herpes simplex* nel soggetto non immunocompromesso. L'a. si è dimostrato efficace nell'*herpes genitalis* iniziale, molto meno in quello ricorrente; ha dato risultati incoraggianti nella soppressione dell'attivazione dell'*herpes simplex* nei pazienti con trapianto di midollo osseo. L'a. è anche efficace nel trattamento delle cheratiti erpetiche. Le esperienze svedesi (Sködenberg *et al.*, 1984) e americane (Whitley *et al.*, 1986) depongono per una notevole efficacia dell'a. nell'encefalite erpetica, nettamente superiore a quella riscontrata con la vidarabina.

Sono in corso esperienze cliniche per verificare l'attività dell'a. associato alla zidovudina (v.) nel trattamento della sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS).

Modalità di somministrazione e dosi usuali

L'a. è disponibile per la somministrazione e. v., orale e topica (cutanea e oftalmica).

La preparazione e. v., da impiegare in caso di infezioni disseminate e sistemiche, prevede la somministrazione di 5-10 mg/kg, 3 volte al giorno (ogni 8 h) per 5-10 giorni (a seconda della gravità del quadro clinico e della situazione immunologica del paziente). Tale dosaggio deve essere modificato in caso di insufficiente funzionalità renale o in pazienti sottoposti a dialisi. Il farmaco deve essere somministrato molto lentamente.

La preparazione orale, alla dose di 400 mg per 5 volte al dì (dose massima 2500 mg), trova impiego soprattutto nella terapia dell'*herpes genitalis* iniziale e anche nella profilassi delle ricorrenze erpetiche genitali gravi. Va sottolineato che la terapia, in questi ultimi casi, deve seguire un regime posologico adeguato al caso.

La crema (3%) e la pomata oftalmica (5%) sono prescritte rispettivamente nel trattamento topico delle infezioni erpetiche mucocutanee di media gravità, in cui non si appalesi la possibilità di disseminazione, e nelle cheratiti da *herpes simplex* e da varicella-zoster.

Effetti collaterali

L'a. è attualmente il meno tossico dei farmaci antivirali: gli effetti collaterali sono collegati alla via di somministrazione. Quelli legati all'uso dell'a. per via e.v. sono principalmente a carico del rene. Per l'insolubilità della sostanza in ambiente iperosmolare, si possono osservare quadri di necrosi tubulare acuta da precipitazione di cristalli di a. nei tubuli distali con conseguente insufficienza renale acuta. Per evitare quest'inconveniente si raccomanda di controllare i livelli della creatinina plasmatica in corso di terapia e di mantenere un adeguato livello di idratazione del paziente. Effetti tossici sono stati descritti anche a carico del midollo osseo (si raccomanda di controllare l'emometria in corso di terapia) e raramente del fegato.

Bibliografia

AHFS, *Drug Information 87*, 1987, American Society Hospital Pharmacists, Bethesda.
King D. H., Galasso G. J. eds., *Proceedings of a Symposium on Acyclovir*, in *Am. J. Med.*, 1982, July 20, pp. 1-392.
O'Brien J. J., Campoli-Richards D. M., *Drugs*, 1989, **37**, 233.
Sködenberg B. *et al.*, *Lancet*, 1984, **2**, 707.
Wade J. C., Newton G. *et al.*, *Ann. Intern. Med.*, 1982, **96**, 265.
Whitley R. J. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1986, **314**, 144.

RED.

ACIDO-BASE EQUILIBRIO [v. vol. I, col. 229]

SOMMARIO

Generalità

Grazie alla recente realizzazione di microelettrodi e alla sintesi di una vasta gamma di composti con gruppi dissociabili in un intervallo di pH prossimo alla neutralità, è oggi possibile misurare il pH a livello intracellulare (pHi) e liquorale e studiarne le variazioni.

Il pHi coordina le diverse attività cellulari controllando i sistemi enzimatici e viene mantenuto costante a un valore lievemente alcalino, nonostante la produzione di cataboliti prevalentemente acidi, dall'azione di meccanismi di trasporto di equivalenti acido-base attraverso le membrane. La relativa stabilità della concentrazione idrogenionica è fondamentale per l'omeostasi cellulare.

Modificazioni del pHi vengono prodotte attivamente in particolari circostanze, con effetti fisiologici considerevoli. Ne sono esempi: la chemiotassi, le modificazioni citoscheletriche, la maturazione e l'attivazione degli spermatozoi, la stimolazione mitogena di numerose linee cellulari.

Ulteriori studi sono stati effettuati sul pH liquorale e sul suo ruolo nella regolazione della ventilazione polmonare.

È essenziale sottolineare come l'apporto di particolari sali minerali tramite l'alimentazione sia necessario per il mantenimento dell'equilibrio acido-base. Benché l'organismo possa variare, entro certi limiti, la concentrazione di particolari costituenti attraverso l'emuntorio renale, l'apporto alimentare dei cosiddetti elementi principali (sodio, cloro, magnesio, potassio, fosforo e calcio) è indispensabile per l'omeostasi dell'organismo.

V. anche: IDROGENIONICA CONCENTRAZIONE.

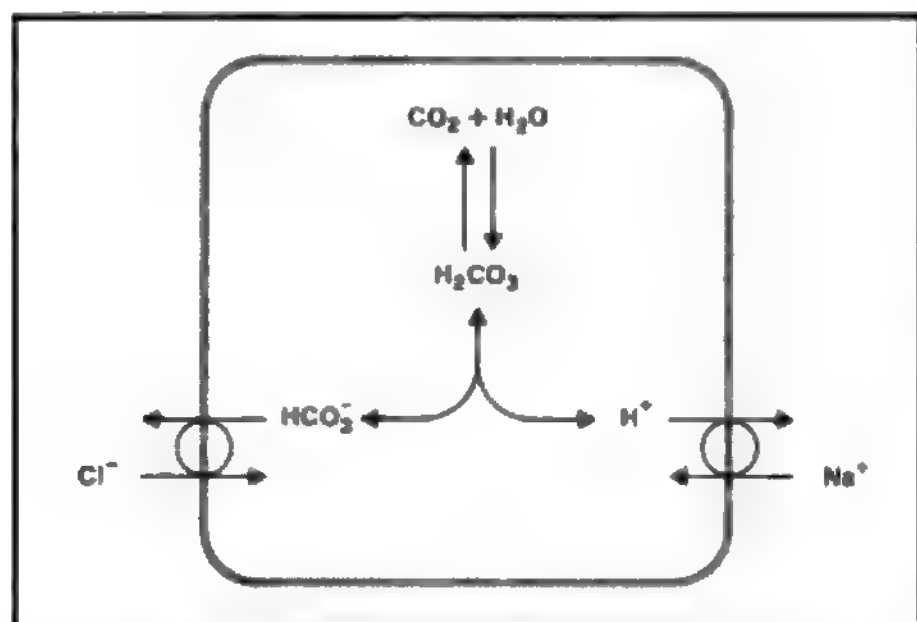



Fig. 1. Regolazione del pHi mediante scambio Na^+/H^+ e/o HCO_3^-/Cl^-.

Regolazione del pHi nei muscoli

Vi sono 2 meccanismi principali che operano nella regolazione del pHi del muscolo: lo scambio Na^+/H^+ e quello HCO_3^-/Cl^-.

Il primo sistema è più efficace e si basa sull'elevato gradiente di concentrazione transmembranario del sodio. A ogni diminuzione del pHi si ha la fuoriuscita di H^+ compensata dall'entrata di Na^+, secondo il rapporto stechiometrico di 1:1.

Il secondo sistema è regolato dal gradiente di concentrazione tra ione cloro e ione bicarbonato. In condizioni stazionarie si ha afflusso di Cl^- e deflusso di HCO_3 con conseguente diminuzione del pHi, per spostamento dell'equilibrio dell'ac. carbonico. Viene quindi stimolata la risposta del meccanismo precedente con una maggiore attività dello scambio Na^+/H^+ (fig. 1).

Quando si producono severi abbassamenti del pHi, grazie all'inversione del gradiente per il bicarbonato, il precedente meccanismo può funzionare in senso inverso, e contribuire all'estrusione di acidi. Viceversa, in condizioni di alcalosi intracellulare, mentre lo scambio Na^+/H^+ rallenta o cessa, è la fuoriuscita di HCO_3^- che riequilibra il pHi.

Recenti studi hanno dimostrato che nel muscolo cardiaco anche lo scambio Na^+/Ca^{2+} è coinvolto nel sistema che regola la variazione della concentrazione idrogenionica.

Regolazione del pHi nelle cellule epiteliali

Il trasporto di ioni nelle cellule epiteliali si svolge attraverso:

1) trasportatori specializzati (sistemi di scambio ionico HCO_3^-/Cl^- e Na^+/H^+) regolati dal pHi e determinanti ai fini del suo mantenimento. Sono i più importanti e agiscono similmente a quelli presenti nel muscolo;

2) trasportatori di H^+ (ad es., scambiatori H^+/K^+ nella mucosa gastrica, pompa elettrogena di H^+ nel tubulo renale, etc.). Queste pompe sono indipendenti dal pHi e grazie all'energia ricavata dall'idrolisi dell'ATP possono trasportare H^+ contro gradienti di concentrazione anche molto elevati.

Le cellule epiteliali hanno la caratteristica di utilizzare sistemi di trasporto differenti e distinti nei versanti apicale e basale. Questa polarità consente, oltre alla regolazione del pHi, anche la secrezione di equivalenti acido-base. Ad es., nel tubulo prossimale renale, alla fuoriuscita basale di HCO_3^- segue un'ulteriore dissociazione dell'ac. carbonico, con conseguente abbassamento del pHi e attivazione dello scambio Na^+/H^+, con escrezione di idrogenioni nel lume tubulare.

pHi e fattori di crescita

È di questi anni la dimostrazione che i mitogeni (sostanze in grado di stimolare la mitosi cellulare) e alcuni ormoni, legandosi a specifici recettori, provocano un temporaneo innalzamento del pHi, modificando la soglia di attivazione della pompa Na^+/H^+.

Per interazione del fattore di crescita con il recettore viene attivata la fosfolipasi C, che scinde il fosfatidilinositolo in 2 «secondi messaggeri»: il diacilglicerolo e l'inositolo trifosfato.

Il diacilglicerolo attiva principalmente la proteinchinasi C associata alla membrana che fosforila la pompa Na^+/H^+ aumentandone l'affinità per l'H^+ citoplasmatico, mentre l'inositolo-1,4,5-trifosfato causa la mobilizzazione specifica del calcio dal reticolo endoplasmatico (fig. 2).

Il calcio, a sua volta, attiva la fosfolipasi A_2, ma ancora non è chiaro il ruolo svolto dal Ca^{2+} e dal complesso Ca-calmodulina in questo meccanismo di regolazione del pHi.

In ogni caso, il temporaneo innalzamento del pHi ha un ruolo importante nel meccanismo d'azione dei fattori di crescita e di alcuni ormoni, in quanto l'inizio della sintesi proteica è estremamente sensibile al pH. Al di sotto di un

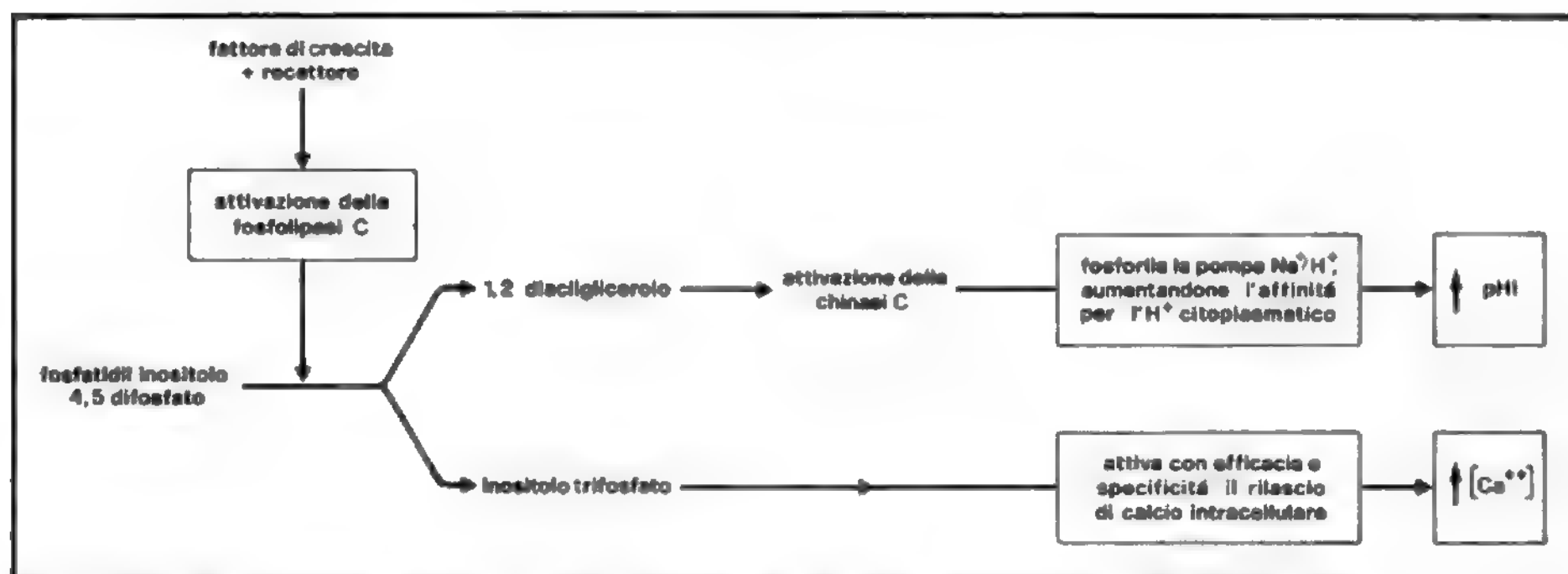



Fig. 2. Schema del meccanismo d'azione del fattore di crescita sul pHi e sulla concentrazione di Ca^{2+} intracellulare.

valore critico (pH ~7,2) questa via biosintetica è infatti talmente rallentata che diviene limitante per la proliferazione cellulare.

Regolazione del pH nel liquido cefalorachidiano

Il mantenimento dell'e. a.-b. nel liquido cefalorachidiano si attua attraverso complessi meccanismi dipendenti dalla pressione parziale dell'anidride carbonica (PCO_2), dai movimenti degli ioni attraverso la barriera ematoencefalica e dalle attività metaboliche cerebrali. In questo contesto assume grande importanza la variazione della concentrazione idrogenionica nel liquido interstiziale cerebrale che, direttamente e/o regolando la formazione di particolari aminoacidi neurotrasmettitori, determina la risposta ventilatoria con meccanismo centrale.

Ruolo della PCO_2

L'anidride carbonica, liberamente diffusibile attraverso la barriera ematoencefalica, contribuisce alla regolazione della concentrazione idrogenionica, e quindi del pH, tramite la reazione seguente, catalizzata dall'anidrasi carbonica:

$$H_2O + CO_2 \rightleftharpoons H_2CO_3 \rightleftharpoons HCO_3^- + H^+$$

Nel liquor la concentrazione della CO_2 dipende dalla pressione parziale dell'anidride carbonica nel sangue arterioso ($PaCO_2$) e dalla produzione cerebrale di CO_2, in relazione al flusso ematico locale.

Ogni aumento della $PaCO_2$ sposta la reazione a destra, aumentando la concentrazione di bicarbonato e diminuendo il pH, con una conseguente vasodilatazione cerebrale che limita le variazioni della PCO_2 e del pH. Effetti opposti si rilevano per diminuzioni della $PaCO_2$.

Ruolo delle pompe ioniche

Variazioni della concentrazione di ioni, quali Na^+ e Cl^- (che sono i due principali ioni del liquido cefalorachidiano) consentono il mantenimento dell'elettroneutralità anche in seguito a variazioni della $[H^+]$. Lo scambio di ioni tra sangue, cervello e liquido cefalorachidiano si realizza solo tramite l'intervento di meccanismi di trasporto. Sono 4 i principali meccanismi:

1) Na^+/K^+-ATPasi; 2) scambio Na^+/H^+; 3) trasporto accoppiato Na^+-Cl^-; 4) scambio di anioni.

La Na^+/K^+-ATPasi si trova sul lato ventricolare dei plessi corioidei e, grazie all'energia ricavata dall'idrolisi dell'ATP, pompa 3 Na^+ nel liquor mentre 2 K^+ penetrano nella cellula.

Il gradiente per il sodio così prodotto attiva lo scambio Na^+/H^+ situato sul versante ematico. Contemporaneamente viene richiamata acqua per mantenere l'osmolarità (fig. 3).

Il risultato finale è la produzione di bicarbonato e il passaggio di Na^+ dal sangue al liquor.

Anche per il trasporto accoppiato Na^+-Cl^- viene utilizzato il gradiente per il sodio generato dalla Na^+/K^+-ATPasi (fig. 4).

La regolazione della concentrazione di HCO_3^- nel liquido cefalorachidiano avviene tramite scambio con Cl^-, in modo tale che si ha fuoriuscita di bicarbonato ed entrata di cloro (fig. 4).

Un incremento della concentrazione ematica di HCO_3^-, quale si osserva nell'ipercapnia e nell'alcalosi metabolica, può invertire questo scambio.

Ruolo delle attività metaboliche cerebrali

Il cervello interviene nella regolazione dell'e. a.-b. del liquido cefalorachidiano tramite la produzione di ac. lattico, ammoniaca e alcuni aminoacidi.

Benché il livello del lattato nel liquido cefalorachidiano sia basso rispetto ad altri ioni (~2 m*M*), il suo aumento durante ipossia e ipocapnia è importante nella regolazione del pH liquorale. Lo sviluppo di acidosi lattica in condizioni di ipossia è facilmente comprensibile, dato l'aumento della glicolisi anaerobia.

Nell'ipocapnia ($PCO_2 < 20$ Torr) entrano in causa meccanismi più complessi, che possono essere descritti con una serie di fenomeni tra loro interdipendenti:

1) alla diminuzione della PCO_2 segue una riduzione del flusso ematico cerebrale con inadeguata perfusione tessutale e ipossia;

2) l'abbassamento del pH ematico determina uno spostamento della curva di dissociazione dell'emoglobina a sinistra (effetto Bohr), riducendo la cessione di ossigeno ai tessuti;

3) la CO_2 esercita un effetto diretto sui prodotti intermedi del ciclo di Krebs, con attivazione della fosfofruttochinasi e conseguente accumulo di ac. lattico.

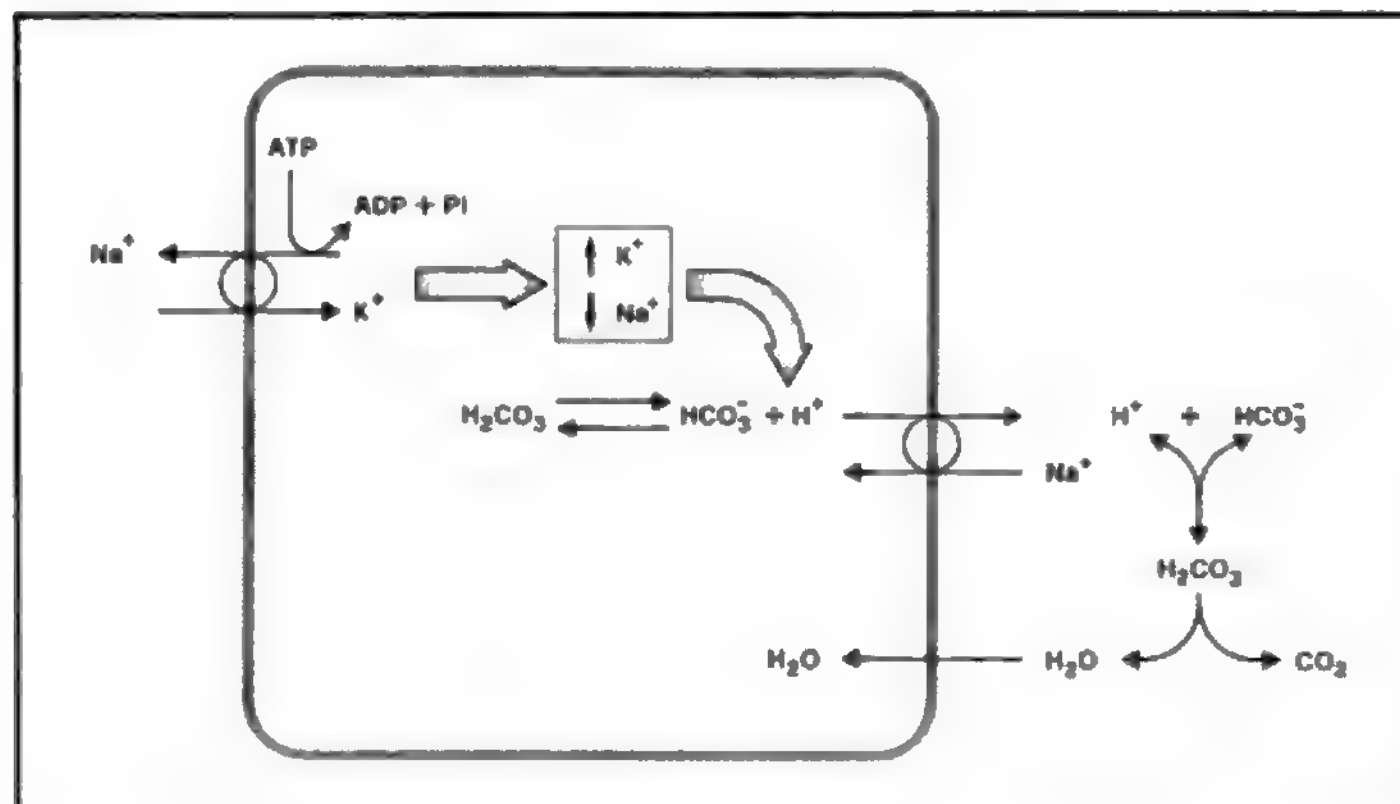



Fig. 3. Azione della Na^+/K^+-ATPasi nella regolazione del pH liquorale.

Fig. 4. Azione della Na^+/K^+-ATPasi sul trasporto accoppiato Na^+-Cl^- e scambio di anioni tra sangue e liquor.

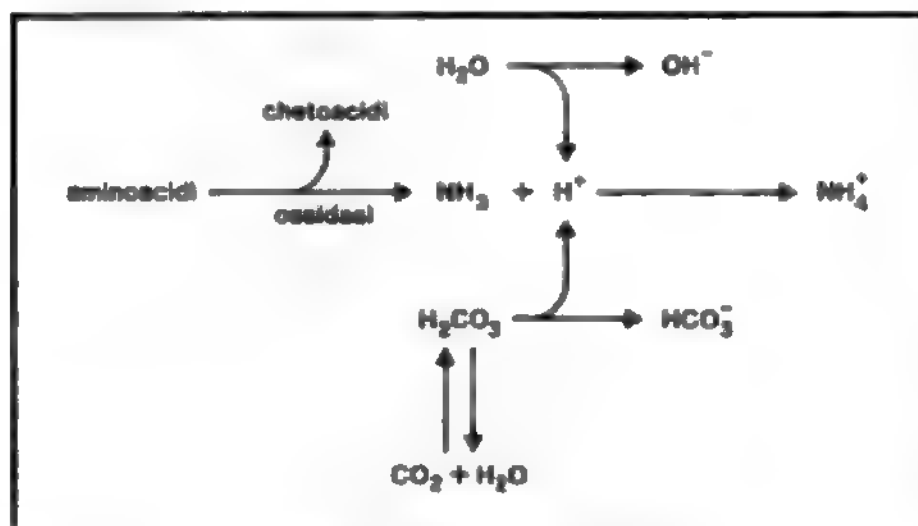
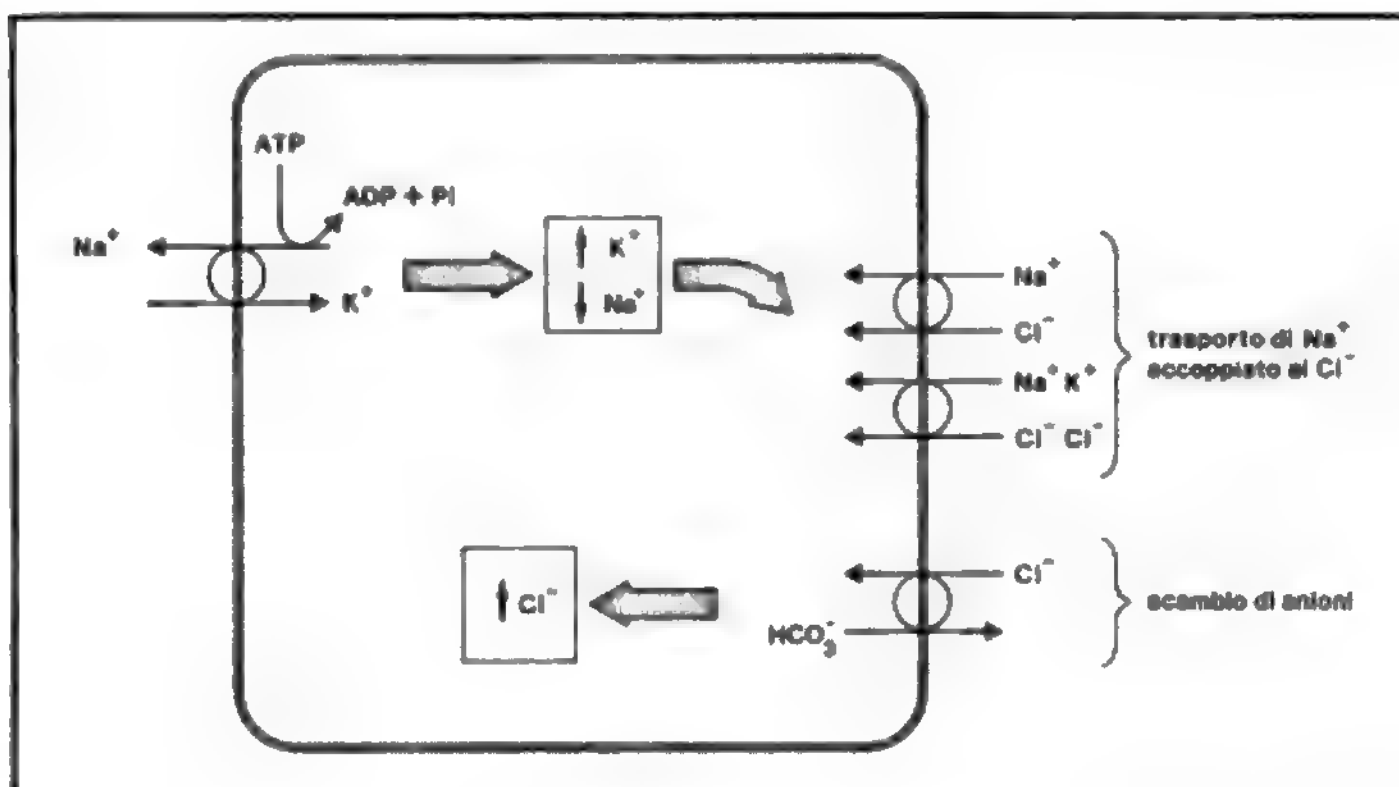



Fig. 5. L'ammoniaca nell'e. a.-b. del liquor.

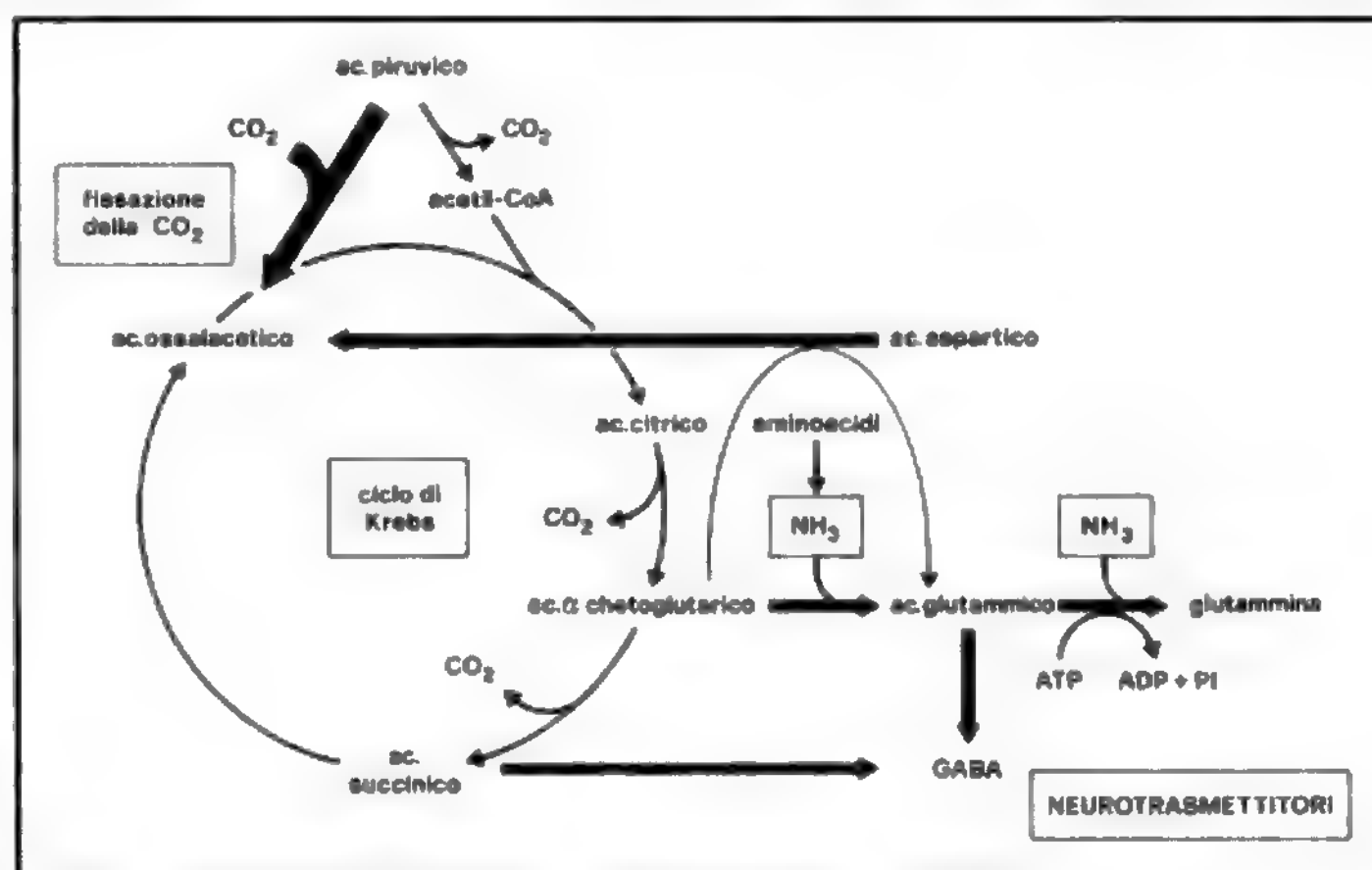
In condizioni di ipossia o di alcalosi respiratoria, l'aumento della concentrazione liquorale di ac. lattico, che al pH fisiologico è completamente dissociato (pK = 3,8), influenza l'equilibrio acido carbonico-bicarbonato causando una diminuzione dello ione bicarbonato.

Nell'ipercapnia, causata dall'acidosi respiratoria, la diminuzione del lattato non ha effetti rilevanti data la sua bassa concentrazione nel liquido cefalorachidiano. L'ipercapnia fa aumentare la concentrazione dell'ammoniaca nel cervello sia stimolandone l'assunzione dal sangue che per sintesi endogena. L'ammoniaca sottrae H^+ dal mezzo, e di conseguenza aumenta il bicarbonato per evitare un aumento della $[OH^-]$ e quindi del pH (fig. 5).

Contemporaneamente viene stimolato il centro ventilatorio mentre i meccanismi omeostatici riducono la concentrazione idrogenionica.

L'ammoniaca rientra inoltre in un delicato equilibrio tra CO_2, prodotti intermedi del ciclo di Krebs e particolari aminoacidi con funzioni specifiche di neurotrasmettitori (fig. 6).

In condizioni di ipercapnia lo spostamento dell'equilibrio aumenta la concentrazione di glutammina e GABA (acido gammaminobutirrico) come mostrato in fig. 6. Il GABA è un neurotrasmettitore che deprime il centro ventilatorio;

Fig. 6. Ruolo dell'ammoniaca e dell'anidride carbonica nelle attività metaboliche cerebrali.

l'aumento della sua concentrazione nell'acidosi potrebbe agire come servomeccanismo per contrastare l'effetto stimolante sulla ventilazione esercitato dall'eccesso di H^+ e dall'ammoniaca.

In condizioni di ipocapnia lo stesso meccanismo produce un aumento di ac. glutammico, con azione stimolante sul centro respiratorio.

Equilibrio acido-base e stimolo respiratorio centrale

Le variazioni della concentrazione di ioni idrogeno, ammoniaca, e aminoacidi neurotrasmettitori nel liquido interstiziale cerebrale modulano la risposta ventilatoria, agendo su speciali «siti» del S.N.C. non ancora localizzati.

In base alle ipotesi più recenti, la regolazione centrale della ventilazione si correla anche allo stato di dissociazione dell'imidazolo presente nei residui di istidina delle proteine, cioè al rapporto tra la concentrazione dell'imidazolo indissociato e quella dell'imidazolo totale.

Quest'ipotesi integra l'omeostasi acido-base con le funzioni fondamentali della cellula, suggerendo che, nel regno animale, il pH intra- ed extracellulare e le relazioni tra pH e temperatura sono determinati dal grado di dissociazione dell'imidazolo contenuto nelle proteine. In questo contesto, l'e. a.-b. e lo stimolo ventilatorio centrale divengono funzioni della regolazione del grado di dissociazione della catena laterale dell'istidina (pK = 6,0).

Bibliografia

Boron W. F., Busa W. B. *et al.*, *Annu. Rev. Physiol.*, 1986, **48**, 347.
Kazemi H., Johnson D. C., *Physiol. Rev.*, 1986, **66**, 953.

CARLO CANNELLA E PAOLA MARAN

ACIDOSI CRONICA IDIOPATICA: V. ACIDOSI TUBULARE RENALE*.

ACIDOSI E ALCALOSI [v. vol. I, col. 251]

Generalità

Per una corretta diagnosi delle alterazioni dell'equilibrio acido-base e quindi di acidosi o di alcalosi è di fondamentale importanza la conoscenza di alcune nozioni fondamentali. Il *pH plasmatico* del sangue arterioso è, normalmente, 7,41 con oscillazioni comprese fra 7,38 e 7,44; quello del sangue venoso è 7,38 (con oscillazioni analoghe), quello dei globuli rossi è 7,36.

Il pH si misura determinando le variazioni di potenziale di un elettrodo calibrato e immerso nel plasma (V. IDROGENIONICA CONCENTRAZIONE), oppure derivando il suo valore dall'equazione di Henderson-Hasselbach, che precisa il rapporto tra bicarbonatemia (HCO_3^-) e anidride carbonica (CO_2).

La *bicarbonatemia* normale è 19,9-28,5 mmol/l; essa può determinarsi attraverso la cosiddetta «riserva alcalina», oppure attraverso la valutazione della cosiddetta «base tampone» (*buffer base*: BB), cioè la concentrazione di anioni tampone nel sangue.

L'*anidride carbonica* (CO_2) si determina direttamente nel sangue arterioso: $PaCO_2$ è, in media, di 40 mmHg; quella venosa è di 45 mmHg. Si può determinare direttamente con speciali elettrodi a membrana, oppure come CO_2 totale col metodo manometrico di Van Slyke o con strumenti particolari in mmol/l.

Tenendo presenti le già ricordate principali alterazioni dell'equilibrio acido-base e i relativi meccanismi di compenso, la conoscenza di almeno due dei tre valori sopra ricordati: pH, HCO_3^-, $PaCO_2$, consente un primo orientamento diagnostico, come risulta dallo schema seguente:

pH ematico	HCO_3^-	$PaCO_2$	Diagnosi
−	+	+	acidosi respiratoria
−	−	−	acidosi metabolica
− −	−	+	acidosi mista
+	−	−	alcalosi respiratoria
+	+	+	alcalosi metabolica
+ +	+	−	alcalosi mista

Comunque, per meglio caratterizzare l'alterazione è opportuno conoscere altri indici del sangue arterioso: la pressione parziale di ossigeno (PaO_2), la saturazione in ossigeno dell'emoglobina (SaO_2), il contenuto in ossigeno del sangue (CaO_2), gli elettroliti plasmatici Na^+, K^+, Cl^-, $PO_4^=$ ed eventualmente il pH e gli elettroliti urinari.

La PaO_2 normale è, in media, di 95 mmHg e può essere determinata mediante appositi elettrodi a membrana. La SaO_2 è normalmente del 98% e può essere calcolata dalla curva di dissociazione dell'Hb in base al valore della $PaCO_2$. Il contenuto (o capacità) in ossigeno del sangue CaO_2 è normalmente di circa 19 ml/dl e può essere determinato mediante il metodo di Van Slyke. Gli elettroliti nel plasma e nell'urina si determinano mediante i comuni metodi analitici.

Diagnosi delle alterazioni dell'equilibrio acido-base

Acidosi respiratoria

Nell'acidosi respiratoria il pH ematico è inferiore a 7,35, la $PaCO_2$ supera 34 mmHg, la bicarbonatemia supera 25 mmol/l; inoltre, si rileva ipocloremia per passaggio entro le cellule, iperfosfatemia per fuoriuscita dalle cellule, ipolattacidemia e ipopotassiemia variabili. Nelle forme acute la diminuzione del pH ematico prevale sull'aumento della bicarbonatemia, mentre nelle forme croniche il compenso renale determina il fenomeno inverso.

Acidosi metabolica

Nell'acidosi metabolica si rileva una diminuzione del pH ematico al di sotto di 7,37, una diminuzione della $PaCO_2$ sotto 38 mmHg e una diminuzione della bicarbonatemia sotto 21 mmol/l. Il compenso respiratorio, che si attua mediante l'iperventilazione, tende a normalizzare il rapporto bicarbonati/ac. carbonico, mentre il compenso renale provoca un'aumentata escrezione di fosfati e di ammonio, e quindi di idrogenioni. Il rapporto fra sodio da una parte e cloro e bicarbonati dall'altra (*anion gap*), normalmente intorno a 10 mEq/l, aumenta se l'acidosi è dovuta ad aumentata produzione di acidi o a insufficienza renale.

Alcalosi respiratoria

L'alcalosi respiratoria è, di regola, conseguenza di un'iperventilazione alveolare che provoca un'aumentata eliminazione di anidride carbonica. Nell'alcalosi respiratoria il pH ematico supera 7,41, la $PaCO_2$ è inferiore a 36 mmHg, la bicarbonatemia a 24 mmol/l. Nella forma non compensata il pH raggiunge valori molto elevati, oltre 7,50 e la bicarbonatemia si riduce di poco; il compenso renale avviene mediante un aumento dell'escrezione di bicarbonati e potassio e la diminuzione dell'escrezione di idrogenioni, cloro e ammonio: pertanto, il pH sarà poco elevato e la bicarbonatemia molto diminuita. Questo avviene anche per il compenso metabolico che comporta un ingresso nelle cellule di bicarbonati e di potassio con fuoriuscita di idrogenioni e cloro.

Alcalosi metabolica

L'alcalosi metabolica, che talora avviene per eccessiva somministrazione di bicarbonati, ma più spesso per deplezione

di idrogenioni e potassio con meccanismi vari, è caratterizzata da un aumento del pH ematico oltre 7,41, della $PaCO_2$ oltre 40 mmHg e della bicarbonatemia oltre 25 mmol/l. In caso di eccesso di bicarbonati il pH urinario può divenire alcalino.

Alterazioni miste

Talvolta le alterazioni dell'equilibrio acido-base sono miste, sia per l'instaurarsi di meccanismi compensatori, sia per il manifestarsi contemporaneo di alterazioni respiratorie o metaboliche che agiscono indipendentemente fra loro. Ne possono risultare alterazioni sia nello stesso senso che in senso opposto.

Nelle acidosi miste, respiratoria e metabolica, si ha pH fortemente diminuito, $PaCO_2$ aumentata, bicarbonatemia diminuita. Nelle alcalosi miste, respiratoria e metabolica, si ha aumento del pH ematico e della bicarbonatemia, con diminuzione della $PaCO_2$.

Nelle forme miste di acidosi respiratoria e alcalosi metabolica si ha pH normale e $PaCO_2$ aumentata. Nella forma mista di acidosi metabolica e alcalosi respiratoria il pH rimane normale, ma la $PaCO_2$ è diminuita.

Bibliografia

Bubose Th., *Med. Clin. North Am.*, 1983, **67**, 799.
Keehny W. D., *Med. Clin. North Am.*, 1983, **67**, 915.
Lashi M. E., *Med. Clin. North Am.*, 1983, **67**, 771.
Maxwell M. H., Kleeman C. R., *Clinical Disorders of Fluid and Electrolyte Metabolism*, 1979, McGraw-Hill, New York.
Nattie E. E., *Gas Exchange in Acid-Base Disturbances*, in *Handbook of Physiology*, vol. 4, Am. Physiol. Soc., Bethesda, 1987, p. 421.
Park R., Arieff A. I., *Adv. Intern. Med.*, 1980, **25**, 33.

GIOVANNI GIGLI

ACIDOSI TUBULARE RENALE

F. *acidose tubulaire rénale*. - I. *renal tubular acidosis*. - T. *renalis tubuläre Acidosis*. - S. *acidosis tubular renal*.

L'acidosi tubulare renale (ATR) (termine che modernamente sostituisce quello di *acidosi renale cronica idiopatica*) è una sindrome caratterizzata, sul piano metabolico, da acidosi metabolica ipercloremica e urine alcaline, conseguenti a difetti a carico del tubulo renale, e filtrazione glomerulare non alterata all'inizio. Attualmente se ne distinguono 4 tipi, alcuni dei quali ulteriormente suddivisibili in base ai meccanismi patogenetici implicati (tab. I).

Acidosi tubulare renale di tipo I, o distale primaria

Compare sporadicamente nella maggioranza dei casi, ma può trasmettersi con carattere autosomico dominante. La patogenesi dell'alterato meccanismo di acidificazione nel tubulo distale non è stata ancora ben definita: oltre al difetto di secrezione degli ioni H^+ sono state formulate altre ipotesi, quali un'aumentata retrodiffusione (per eccessiva permeabilità) di H^+, H_2CO_3 o CO_2, un'alterata sintesi intracellulare di HCO_3^- per deficienza di anidrasi carbonica, una riduzione della differenza di potenziale elettrico transepiteliale nel nefrone distale e infine un danno strutturale nella stessa sede (Brenner e Rector). Il riassorbimento del sodio, dapprima ridotto nel tubulo prossimale, poi si normalizza, ma permane ridotto nel tubulo distale (Rodriguez-Soriano *et al.*). Inoltre anche il tubulo prossimale è risultato compromesso frequentemente nei primi anni; una maggiore quantità di bicarbonato perviene al tubulo distale e viene quindi eliminata.

I test di acidificazione con cloruro di ammonio, o meglio con arginina-HCl, non inducono un abbassamento del pH inferiore a 5,4 né un aumento dell'aciduria. La prova da carico con bicarbonato fornisce pertanto una risposta normale, ma la pCO_2 urinaria non supera quella del sangue più di 20-30 mmHg durante la diuresi alcalina.

È stata segnalata l'associazione con la sordità. La prognosi è migliore allorché la terapia è iniziata precocemente: la nefrocalcinosi può essere prevenuta o la sua progressione ritardata (Rodriguez-Soriano *et al.*).

La terapia alcalina mira a compensare l'acidosi metabolica e a normalizzare il tasso sierico dei bicarbonati; l'escrezione urinaria di calcio si normalizza e può costituire un indice della adeguatezza della terapia; l'ipocitraturia (caratteristica della forma distale di ATR) si riduce, l'accrescimento riprende, ma la poliuria persiste.

La posologia del bicarbonato di sodio, più elevata nel lattante (da 2 a 14 mEq/kg/*die*), varia nell'adulto da 1 a 2 mEq/kg/*die*: si può agevolmente calcolare sommando 2 mEq alla quantità di bicarbonati urinari; successivamente la posologia viene diminuita con il ridursi delle perdite dei bicarbonati; se l'ipopotassiemia è al di sotto di 2,5 mEq/l si può utilizzare la soluzione di Shohl, di gusto più gradevole, composta da ac. citrico 140 g, e da citrato di sodio e potassio per un totale di 98 g/l d'acqua, (Rodriguez-Soriano *et al.*). Ogni millilitro di tale soluzione fornisce 1 mEq di bicarbonato dopo la conversione epatica del citrato in HCO_3^-.

Acidosi tubulare renale di tipo II, o prossimale primaria

L'etiopatogenesi è ancora ignota: il riassorbimento di bicarbonati nel tubulo prossimale è difettoso, sicché una perdita renale di HCO_3^- si può rilevare a normali concentrazioni plasmatiche. Si differenzia dal tipo I perché l'acidosi è più modica; durante la prova da carico con cloruro d'am-

TAB. I. DIAGNOSI DIFFERENZIALE TRA I VARI TIPI DI ACIDOSI TUBULARE RENALE

	tipo I	tipo II	tipo III	tipo IV
Ritardo dell'accrescimento	+ + +	+ +	+ +	+ + +
Nefrocalcinosi	frequente	rara	±	rara
HCO_3^- mEq/l	< 16	> 16-18	< 16	< 19
Potassiemia	diminuita	diminuita	diminuita	aumentata
Bicarbonaturia	+	+ + +	+ +	+
Ipocitraturia	+ + +	±	±	±
Potassiuria	aumentata	aumentata	aumentata	diminuita
Glicosuria e aminoaciduria	assenti	presenti	+	±
Test di acidificazione: pH urine	> 6	< 5,4	> 6	≤ 5,8
Alcaliterapia mEq/kg/*die*	2-4	2-14	2-14	2-3 5-15 (sottotipo 5°)
Risposta alla alcaliterapia	buona	scarsa	±	buona

monio il pH urinario scende normalmente al di sotto di 5,4. L'abbondante perdita urinaria di bicarbonato è denunciata dalla prova da carico di questo sale; il tasso sierico di HCO_3^- oscilla tra i 16 e i 18 mEq/l e il trasporto massimo del bicarbonato è diminuito. L'escrezione urinaria di citrati è in genere normale e l'ipercalciuria è modesta; ciò giustificherebbe la ridotta frequenza di calcolosi renale. La ipopotassiemia è più marcata rispetto all'ATR di tipo I; infine la terapia alcalina consegue mediocri risultati.

Accanto a questi due tipi classici di ATR primarie sono state descritte numerose forme secondarie: un'ATR del tipo I può insorgere nel decorso di svariate malattie, soprattutto renali, necrosi tubulare acuta, trapianto renale intossicazione da anfotericina o Vit. D, ipercalciuria idiopatica, ipergammaglobulinemia; analogamente un'ATR del tipo II è stata descritta nelle sindromi nefrosiche, in seguito a trapianto renale, o a intossicazione da metalli pesanti, nelle sindromi di Fanconi e di Lowe.

Acidosi tubulare renale di tipo III, o ibrida

Riassume le caratteristiche dei primi due tipi potendo essere considerata un sottotipo del tipo I con modica alterazione nel riassorbimento dei bicarbonati; il difetto è transitorio.

Acidosi tubulare renale di tipo IV

È un disordine eterogeneo di frequente osservazione; è una forma di ATR secondaria che compare negli stati morbosi in cui si determini una deficienza di aldosterone, oppure una ridotta risposta tubulare a quest'ormone: morbo di Addison, ipoaldosteronismo primario, iperplasia congenita dei surreni, dopo surrenectomia e talora nella nefrosclerosi, pielonefrite e trombosi della vena renale. La carenza di aldosterone determina un'alterazione del meccanismo di acidificazione renale e di conseguenza una ritenzione di ioni H^+ e potassio; pertanto questo tipo si caratterizza per l'iperpotassiemia e la frequente iporeninemia, a differenza degli altri tipi in cui vi è un'ipopotassiemia.

Il tipo IV si suddivide in 5 sottotipi (McSherry): 1°) conseguente a ipoaldosteronismo primario senza nefropatia; 2° e 3°) secondari a ipoaldosteronismo iporeninico con ridotta risposta tubulare all'aldosterone; 4°) meglio noto come pseudoipoaldosteronismo, è caratterizzato da tassi sierici dell'aldosterone e dell'attività reninica plasmatica aumentati, con risposta renale a questo ormone assente, e conseguente perdita di sali; 5°) compare nel lattante e regredisce spontaneamente tra i 3 e i 5 anni, essendo probabilmente da addebitare a immaturità dei tubuli renali.

Quest'ultima forma è stata osservata in neonati affetti da trombosi della vena renale o nefropatia cistica (Alon *et al.*); l'aldosterone e l'attività reninica plasmatica sono normali o scarsamente aumentati; i tubuli contorti distali e i dotti collettori rispondono parzialmente all'aldosterone, per cui l'escrezione dell'idrogeno e del potassio è ridotta; la natriuresi è normale. Per la prova di acidificazione si utilizza la furosemide e la risposta è normale (Stine e Linshaw); necessita una diagnosi precoce nel 1° anno di vita.

Nel tipo IV l'iperpotassiemia impone una riduzione del potassio nella dieta, l'uso di diuretici tiazidici e dell'ansa e delle resine a scambio di cationi. Il bicarbonato di sodio, in dosi ridotte, 2 mEq/kg/*die*, è richiesto solamente in alcuni casi. I mineralcorticoidi sono indicati nei casi in cui il tipo IV si associ al morbo di Addison, ai vari deficit enzimatici delle 18- e 21-idrossilasi e 18-deidrogenasi, negli stati uremici con ipoaldosteronismo e iporeninemia.

La Vit. D e i suoi metaboliti e il calcio sono utilizzati esclusivamente nei casi di grave osteomalacia; vanno sospesi allorché l'acidosi è compensata in quanto questi medicamenti aggravano la nefrocalcinosi.

Bibliografia

Alon U. *et al.*, *J. Pediatr.*, 1984, **104**, 855.
Brenner and Rector, *The Kidney*, 1986, Saunders, Philadelphia.
Chan J. C., *J. Pediatr.*, 1983, **102**, 327.
McSherry E., *Kidney Int.*, 1981, **20**, 799.
Nash M. A. *et al.*, *J. Pediatr.*, 1972, **80**, 738.
Rodriguez-Soriano J. *et al.*, *J. Pediatr.*, 1982, **101**, 669.
Rodriguez-Soriano J. *et al.*, *Int. J. Pediatr. Nephrol.*, 1985, **6**, 71.
Stine K. C., Linshaw M. A., *J. Pediatr.*, 1985, **107**, 559.

GUGLIELMO PASSARO

ACINETOBACTER GENERE

Batteriologia

Si tratta di un genere la cui posizione tassonomica, nonché la differenziazione in specie e biotipi, appare ancora lontana dall'essere definita, raggruppando esso stipiti accomunati tra loro sostanzialmente dalla negatività di numerose caratteristiche, denominati in passato con etichette diverse.

I batteri del genere *Acinetobacter* (batteri non mobili) sono ora collocati nella sezione 4 del I Vol. del Bergey's Manual (1984), relativa ai «cocchi e batteri gramnegativi aerobi» e precisamente nella famiglia *Neisseriaceae*, della quale rappresentano il genere III; tale attribuzione è spiegabile per la loro morfologia che, pur nella notevole tendenza al pleiomorfismo, è riportabile di fondo a quella di coccobatteri gramnegativi, spesso appaiati a simulare l'aspetto microscopico delle neisserie.

Questi microrganismi, prevalentemente a forma diplococcica nelle colture in terreno solido (1-1,5 × 0,6-0,8 μm), assumono invece morfologia di tozzi bastoncelli (1,5-2,5 × 0,9-1,6 μm) nei preparati microscopici da colture liquide. Non sono flagellati e risultano pertanto immobili, sono spesso dotati di fimbrie e di capsule, non formano spore. Sono di semplice coltivazione sugli ordinari terreni di coltura e crescono anche su terreni selettivi quali il MacConkey e taluni stipiti anche sull'agar desossicolato-citrato. Le colonie, piccole (1 mm circa di diametro), lisce, convesse, non sono pigmentate; nella crescita in agar-sangue solo alcuni ceppi risultano emolitici per l'azione di una fosfolipasi.

Si comportano da aerobi stretti per il tipo di metabolismo che è respiratorio, utilizzando obbligatoriamente l'ossigeno quale accettore finale di elettroni. Mentre tutti gli stipiti sono in grado di crescere in un *range* di temperatura variabile tra i 20 e i 30 °C, la maggior parte riconosce quella di 35 °C come temperatura ottimale. I membri del g. *A.* sono sempre ossidasinegativi, mancando di citocromo c, mentre sono provvisti di catalasi; essi non riducono di solito i nitrati a nitriti. Presentano buona capacità di sviluppo in terreni sintetici semplici contenenti singole sorgenti carboniose (acetato, piruvato, lattato, malato, etanolo, etc.) e sali di ammonio come fonte di N mentre, tranne alcuni stipiti, non utilizzano i carboidrati quali sorgenti di C. Proprio nei riguardi di vari zuccheri si basava fino a tempo relativamente recente la suddivisione degli stipiti di *Acinetobacter* in due gruppi e cioè quello degli assolutamente inerti (non fermentanti e non ossidanti) e un altro costituito da organismi (non fermentanti, ma ossidanti) capaci di acidificare tali substrati (glicoso, galattoso, arabinoso e anche lattoso purché a elevata concentrazione); in realtà l'attacco di questi zuccheri non rappresenta un evento di degradazione ossidativa completa, ma solo il risultato dell'attività ossibiontica di singoli enzimi (aldosodeidrogenasi), che trasformano il carboidrato semplice nel rispettivo acido, con viraggio di un opportuno indicatore nel terreno.

Questi microrganismi sono ampiamente diffusi in natura, ritrovandosi come costituenti quantitativamente importanti

rispetto a tutta la flora aerobia eterotrofa nelle acque superficiali e sotterranee, nel suolo e nei liquami fognari; sono altresì presenti come commensali sulla cute umana, specialmente di determinati distretti e in mucose come quella vaginale.

Dal punto di vista genetico studi assai recenti hanno dimostrato la possibilità di eventi di trasformazione e di coniugazione, con trasferimento di plasmidi e anche di tratti del cromosoma, sia intra- che extraspecifica (ad es. con *Pseudomonas*).

Per quanto concerne la composizione antigenica sono stati identificati 28 diversi antigeni capsulari di natura polisaccaridica nel gruppo degli stipiti acidificanti gli zuccheri, rispetto a una differente serie di antigeni riscontrati in quelli non acidificanti. Alcune comunanze antigeniche, verificate a mezzo di immunofluorescenza, sono state osservate con certi streptococchi (gruppi B e G), con clamidie e con pneumococco tipo XX.

Molte delle proprietà sin qui esposte sono alla base delle diverse attribuzioni tassonomiche e di nomenclatura cui tali microrganismi sono stati sottoposti in passato: così per i ceppi acidificanti è stato usato il termine di *Herellea vaginicola* in riferimento a un preciso habitat umano, oppure di *Moraxella glucidolytica* (*Moraxella* è però ossidasipositiva) e anche di *Bacterium anitratum* (incapace di ridurre i nitrati), di *Achromobacter anitratus*, etc., mentre per quelli non acidificanti gli zuccheri sono stati usati termini quali *Mima polymorpha* (che può mimare la morfologia delle neisserie), *Moraxella lwoffi*, *Achromobacter lwoffi*, etc.

Al momento attuale il g. *A.* (Brisou e Prévot, 1954) è considerato costituito da un'unica specie che è denominata *A. calcoaceticus* in analogia col termine di *Micrococcus calcoaceticus* impiegato la prima volta, per tale microrganismo, da Beijerinck nel 1911. In questa specie è riconosciuta l'esistenza di due *clusters*, degli acidificanti e non, ma non è ritenuto che sulla base di una singola proprietà biochimica (acidificazione del glicoso) si possa ammettere per essi la dignità di specie autonoma. Anche l'impiego dei più moderni criteri genetici, che sono risultati risolutivi per la classificazione tassonomica di altri microrganismi, non ha portato a un risultato univoco nell'ambito del g. *A.*, bensì alla distinzione di 6 sottogruppi con diversa omologia del DNA.

Importanza in patologia e diagnostica

I membri del g. *A.*, che sembravano destinati a rimanere poco più di una curiosità biologica, sono pervenuti invece a rivestire un ruolo relativamente importante con l'esplosione, negli ultimi decenni, del fenomeno della patologia opportunistica. La loro ubiquitarietà e la lunga sopravvivenza ambientale, come pure l'assai largo spettro di resistenza ai chemioantibiotici (di elevato livello alle varie penicilline, salvo la carbenicillina, alla streptomicina, al cloramfenicolo, alle cefalosporine) specialmente negli stipiti a circolazione intraospedaliera, hanno fatto sì che questi microrganismi si siano imposti come agenti di infezioni più o meno gravi in sede nosocomiale.

Pazienti ad alto rischio come i dializzati, gli emopatici, i cancerosi, i prematuri, gli ustionati, i rianimati, i trapiantati e gli immunodepressi in genere possono infatti andare incontro a infezioni di varie sedi da parte di *Acinetobacter* facilmente impiantato con lo strumentario medicochirurgico usato a scopi diagnostici e terapeutici (sondini, endoscopi, cateteri, umidificatori, etc.).

Tra i vari processi morbosi riferibili ad *Acinetobacter* sono possibili forme localizzate e sistemiche quali setticemie, meningiti, endocarditi, cistiti e infezioni genitourinarie in genere, polmoniti e pleuriti, empiemi, ascessi polmonari e cerebrali, etc. che, per frequenza, vengono a essere valutabili nel loro insieme in percentuale tutt'altro che trascurabile nelle varie casistiche ospedaliere. L'isolamento laboratoristico di questo agente in indagini condotte in differenti ambienti chirurgici, come anche da materiali patologici vari (urine, sangue, espettorato, essudati, etc.), risulta infatti collocarsi mediamente nell'ordine del 2-3% e comunque sullo stesso piano di quello di altri batteri gram-negativi quali *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Serratia*, etc.; è stata anche segnalata una maggiore incidenza delle infezioni da *Acinetobacter* nella stagione estiva.

Non sussistono particolari problemi per l'isolamento che può ottenersi nei terreni batteriologici di routine (agar-sangue, TSA, MacConkey, etc.); anche l'identificazione non è difficoltosa ove si tengano presenti l'aspetto morfologico descritto e la sostanziale negatività delle caratteristiche biochimiche più diverse. A questo scopo si prestano particolarmente alcuni sistemi di batterie a test multipli, quale l'API 20E che permette anche la differenziazione tra il biotipo acidificante gli zuccheri (*A. calcoaceticus* var. *anitratus*) e quello inerte (*A. calcoaceticus* var. *lwoffi*).

Il farmaco di prima scelta nelle infezioni da *Acinetobacter* è l'imipenem, seguito dalla tobramicina e amikacina, dalla carbenicillina e dalla ticarcillina.

Bibliografia

Andreoni O., Andreoni S., *Acinetobacter*, 1982, Ed. ESSEX (Italia), Milano.
Ensley B. D., Finnerty W. R., *J. Bacteriol.*, 1980, **142**, 859.
Henriksen S. D., *Annu. Rev. Microbiol.*, 1976, **30**, 63.
Juni E., «*Genus Acinetobacter*», in *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology* I, 1984, Williams & Wilkins, Baltimore, 303-307.
Ortona L., Pizzigallo E. *et al.*, *G. Mal. Inf. Parassit.*, 1981, **33**, 672.
Russo G. *et al.*, *G. Batteriol. Virol. Immunol.*, 1981, **74**, 61.

GIUSEPPE ARMANI

ACNE VOLGARE [v. vol. 1, col. 274]

Terapia

Non esiste un'unica terapia valida per ogni caso di acne volgare. Ciò nonostante, è spesso possibile modificare il corso dell'affezione, anche se i risultati vengono raggiunti gradualmente. La terapia deve essere continuata per lungo tempo, poiché riesce in genere a tenere sotto controllo le manifestazioni acneiche, ma non a guarirle completamente.

Misure igienicodietetiche

In passato l'adozione di un'adeguata dieta è stata considerata un elemento terapeutico importante. Attualmente si ritiene, invece, che non vi siano prove certe che un particolare regime dietetico possa modificare il corso e la gravità dell'a. v. Comunque, una dieta equilibrata può essere sempre consigliata e se il paziente è convinto della relazione tra alcuni cibi (cioccolata, spezie, insaccati) e peggioramento del quadro clinico può essere utile, se non altro sul piano psicologico, che egli li eviti.

È importante informare i pazienti su alcuni fattori che possono modificare negativamente il decorso dell' a. v. La spremitura delle lesioni, ad es., contribuendo alla rottura dei follicoli piliferi, tende a peggiorare le manifestazioni acneiche. Lo stress influenza negativamente l'affezione, forse in via indiretta, attraverso un aumento della manipolazione delle lesioni. Anche l'uso di alcuni cosmetici, in particolare di quelli più grassi, tende ad aggravare il quadro clinico. Infine, l'eccessiva idratazione dello strato corneo

cutaneo, quale può aversi per lavoro in ambiente caldo-umido o soggiorno ai tropici, causando un'ostruzione dell'ostio infundibolare dell'unità pilosebacea, può anch'essa provocare un peggioramento dell'acne.

Terapia locale

Alcune sostanze ad azione cheratolitica e antisettica, come solfo, ac. salicilico e resorcina, molto in uso in passato, sono attualmente superate da farmaci con azione più netta. Tra questi il più usato è il *benzoilperossido*. Questa sostanza possiede un'azione comedolitica e una antibatterica. Si usa in lozioni, gel o creme alla concentrazione del 2,5, del 5 o del 10%. Può avere azione irritante e produrre secchezza della cute.

Molto usato per la terapia locale è anche l'*ac. retinoico* o *Vit. A acida*, che possiede solo azione comedolitica, e non antibatterica. È più potente del benzoilperossido e quindi spesso più irritante, soprattutto nelle persone con carnagione chiara. Particolare attenzione va posta nell'esposizione solare durante la terapia, poiché questa può aggravare l'effetto irritante della sostanza.

Un terzo gruppo di sostanze molto usate nella terapia topica dell' a. v. è costituito dagli *antibiotici*. Essi agiscono attraverso una riduzione della carica batterica e sono abbastanza efficaci. I più impiegati sono l'eritromicina e la clindamicina, meno la tetraciclina e il cloramfenicolo. Si usano sotto forma di creme o lozioni con concentrazioni variabili dall'1 al 4%.

I farmaci per uso topico sono talvolta usati in varia combinazione (eritromicina-ac. retinoico, clindamicina-benzoilperossido, ac. retinoico-benzoilperossido, etc.) anche se a tutt'oggi mancano studi che dimostrino chiaramente la superiorità di tali associazioni.

Di recente sarebbero stati ottenuti buoni effetti locali con l'ac. azelaico e con l'etil-lattato, ma sono necessari studi più ampi per stabilirne l'esatto valore.

L'introduzione all'interno delle manifestazioni nodulari e cistiche di *cortisonici*, di regola diluiti, può dare rapidi miglioramenti delle singole lesioni acneiche, anche se frequentemente residua un'atrofia locale, in genere temporanea.

Oltre che delle sostanze medicamentose sopra indicate, la terapia locale dell' a. v. può avvalersi di particolari *trattamenti chirurgici* e *fisici*, i quali richiedono di regola buona abilità da parte dell'operatore e in genere si affiancano alla terapia farmacologica senza sostituirla.

L'espulsione strumentale di comedoni chiusi e aperti, l'incisione chirurgica e il drenaggio di pustole e cisti tendono a migliorare il quadro acneico soprattutto eliminando le singole lesioni. Tali procedure vanno eseguite a regola d'arte e pertanto non devono essere affidate al paziente stesso.

Il criomassaggio, molto usato in tempi passati, si esegue massaggiando la cute, per un tempo variabile, con neve carbonica mescolata ad acetone (e spesso anche a solfo) oppure con azoto liquido. Si producono eritema e desquamazione, ma le lesioni tendono alla risoluzione.

L'esposizione della cute colpita ai raggi U.V. (del sole o di sorgenti artificiali) produce un miglioramento delle lesioni acneiche, anche in questo caso probabilmente producendo eritema e desquamazione. La maggior parte dei pazienti con a. v. nota del resto un miglioramento spontaneo della malattia durante il periodo estivo. La terapia attinica può essere eseguita anche dal paziente stesso a domicilio purché venga informato della necessità di proteggere gli occhi e di evitare tempi di esposizione troppo lunghi o distanze troppo ravvicinate.

Terapia generale

1. *Antibiotici*. – Tetraciclina, eritromicina e clindamicina hanno un'evidente azione sull'a. v. Si ritiene che essi inibiscano le lipasi batteriche diminuendo così la concentrazione degli acidi grassi liberi. La tetraciclina si usa in dosi di 0,25-1 g al giorno. Controindicata in gravidanza e nei bambini sotto i 12 anni per i noti rischi dentari e ossei, deve essere evitata in presenza di alterazioni renali. Può, raramente, dare problemi intestinali e, talvolta, vaginiti da candida. È stata segnalata la possibilità che si sviluppino follicoliti da germi gramnegativi, soprattutto attorno al naso.

La terapia si inizia in genere con 1 g di tetraciclina per poi raggiungere, appena i risultati lo permettono, una dose di mantenimento di 250 mg che può essere continuata per molti mesi. È preferibile la somministrazione a stomaco vuoto per facilitare l'assorbimento del farmaco. In alternativa alle tetracicline classiche, e in dosi proporzionalmente minori (100-200 mg/*die* in 1 o 2 somministrazioni), possono essere impiegate la doxiciclina o la minociclina.

L'eritromicina si usa nello stesso modo e con gli stessi dosaggi e dà in genere uguali risultati.

2. *Estrogeni*. – Gli estrogeni diminuiscono la produzione di sebo. Il dosaggio necessario è però tale da controindicarne l'uso nell'uomo. Essi sono pertanto riservati a donne con forme gravi e resistenti di acne e vengono somministrati associati a un progestinico (in pratica si ricorre ad associazioni precostituite, come i contraccettivi orali). I miglioramenti si notano dopo 3-4 cicli. Più di frequente l'estrogeno viene usato associato al ciproterone acetato il quale riduce il testosterone plasmatico e sulla ghiandola sebacea agisce come antiandrogeno, diminuendo la secrezione sebacea. L'associazione (Diane®), che si usa in cicli di 21 giorni, è abbastanza efficace, ma anche in questo caso i risultati non si evidenziano prima di 3 o 4 cicli. Gli effetti collaterali sono quelli tipici degli estrogeni.

3. *Retinoidi*. – La isotretinoina, o ac. 13-*cis*-retinoico (v. RETINOIDI [XIII, 1086]), usata per via orale diminuisce in modo molto notevole la produzione di sebo e dà risultati drammatici nelle forme gravi di a. v., nodulari e cistiche. La regressione delle lesioni può persistere per mesi o anni dopo la sospensione della cura. Bisogna però considerare che si hanno sempre effetti collaterali, in particolare cheilite. Abbastanza frequenti sono anche cute secca, prurito, epistassi, secchezza delle mucose, congiuntivite, ipertrigliceridemia. Tutti gli effetti collaterali sono proporzionali al dosaggio (in genere 1 mg/kg). È necessario il controllo della funzione epatica e dell'assetto dei lipidi nel sangue prima e durante la terapia. Per il suo effetto teratogeno il farmaco è assolutamente controindicato durante la gravidanza e ne è permesso l'uso nelle donne in grado di procreare solo se seguono misure contraccettive efficaci e dopo aver effettuato, con risultato negativo, un test di gravidanza.

Scelta della terapia

Nelle forme superficiali di a. v. è in genere sufficiente la terapia locale con benzoilperossido, oppure, in caso di resistenza, con ac. retinoico o con creme a base di antibiotici. In presenza di acni più profonde, è di regola necessario servirsi degli antibiotici per via generale. La prima scelta è costituita dalle tetracicline che potranno essere sostituite da altro antibiotico in caso di insuccesso. Si deve associare sempre una terapia locale come nelle forme più leggere. In qualche caso potranno essere utili le infiltrazioni di cortisonici, il criomassaggio o i raggi U.V.

Solo quando la terapia con antibiotici non risolve il quadro può essere tentata, nelle donne, la terapia con estro-

geni, oppure, in presenza anche di segni di irsutismo, associazioni di estrogeni e ciproterone. La cura con l'isotretinoina, trattandosi di farmaco alquanto tossico, va riservata ai casi gravi che resistono a ogni altra forma di terapia.

Quando l'evoluzione clinica dell'acne sia stata arrestata, si potranno eventualmente correggerne gli esiti cicatriziali. Il metodo più usato è costituito dalla *dermoabrasione*, che dà risultati migliori in caso di modeste irregolarità della cute piuttosto che in caso di depressioni profonde. Il trattamento può essere ripetuto dopo qualche mese. La dermoabrasione è inefficace se sono presenti cheloidi. Bisogna infine tenere presente che possono aversi complicazioni (milii, cicatrici, eritema, alterazioni pigmentarie). In casi particolari di lesioni cicatriziali scarse e ben definite si può procedere alla loro escissione chirurgica. Sono ancora da valutare i risultati che possono essere, secondo alcune ricerche, ottenuti con le iniezioni di collagene.

Bibliografia

Cahn R. L., *Postgrad. Med.*, 1980, **67**, 117.
Cullen S. I., *Focus on Acne Vulgaris*, 1985, Royal Society of Medicine Services, London.
Fitzpatrick J. B. *et al.*, *Dermatology in General Medicine*, 1987, 3 ed., McGraw-Hill, New York.
Maddin S., *Current Dermatologic Therapy*, 1982, Saunders, Philadelphia.
Moschella S. L., Hurley H. J., *Dermatology*, 1985, Saunders, Philadelphia.
Rook A. *et al.* eds., *Textbook of Dermatology*, 1986, 4 ed., Blackwell, Oxford.

FRANCESCO BASSETTI

ACONDROPLASIA [v. vol. I, col. 283]

SOMMARIO

Genetica

L'acondroplasia può essere ereditaria, trasmessa da un gene autosomico dominante con penetranza completa, o dovuta a nuove mutazioni (7 casi su 8 secondo McKusick).

La frequenza di queste mutazioni sarebbe secondo Oberkleid *et al.* (1979) intorno a 1 caso su 25.000 nati.

L'età avanzata del padre sembra correlata con una maggiore incidenza, mentre la gravità dell'affezione tenderebbe a ridursi con l'aumento dell'età dei genitori.

È dubbia l'esistenza di una forma recessiva della malattia indistinguibile da quella dominante.

Il mosaicismo gonadico conseguente a mutazione degli spermatogoni è stato invocato quale possibile causa di a. in fratelli figli di genitori normali; Bowen ha descritto due sorelle acondroplasiche con genitori normali: una di queste ha avuto due figli, uno dei quali acondroplasico.

Etiopatogenesi

Essa permane a tutt'oggi oscura, pur esistendo numerosi tentativi sperimentali di riprodurre l'affezione negli animali; tra questi occorre ricordare quelli di Duraiswami nel pulcino, eseguiti mediante l'iniezione di insulina o di tallio nel sacco vitellino al 5° giorno di incubazione e quelli di Rubin nel ratto di 3 settimane, con l'iniezione endoperitoneale di solfo radioattivo (^{35}S).

Colture *in vitro* o trapianti di materiale prelevato da animali (pollo, ratto, coniglio) con mutazioni simili hanno permesso di avanzare l'ipotesi della presenza di una sostanza inibitrice non meglio identificata.

Ström (1984) avrebbe riscontrato un'anormalità del gene del collageno tipo II, cioè del maggior componente della cartilagine, che ha un ruolo importante nello stabilizzare la matrice extracellulare.

Sintomatologia

Accanto a soggetti con megaencefalia, altri presentano idrocefalo comunicante e altri ancora ventricoli dilatati senza idrocefalo (Hall *et al.*, 1982). Il controllo ripetuto con ultrasuoni può essere utile per valutare queste condizioni. L'idrocefalo rappresenta una complicazione da ricondurre, probabilmente, alle ridotte dimensioni del forame magno.

Un'altra complicazione è costituita dalla compressione midollare e/o delle radici nervose, conseguenza di minime protrusioni da parte del disco intervertebrale e degli osteofiti su un canale midollare ridotto di ampiezza.

L'otite media infettiva ricorrente, così come quella cronica sierosa, è frequente in questi soggetti.

Prognosi

Di solito favorevole a parte l'insufficienza staturale. Il capo voluminoso del feto acondroplasico comporterebbe un aumento del rischio di emorragia endocranica al parto.

Da segnalare, nei bambini, alcuni casi di morte improvvisa nel 1° anno di vita, che sarebbe dovuta a crisi di apnea per ostruzione delle vie aeree superiori o per la compressione della porzione inferiore del tronco encefalico o del midollo cervicale (Pauli *et al.*, 1984).

Il nanismo tanatoforo rappresenta un quadro particolare a se stante di estrema gravità.

Malgrado tutti i problemi da tale affezione, l'a. resta un'affezione compatibile con una buona prognosi *quoad vitam* e *quoad valetudinem*.

Terapia medica

Tentativi con l'ormone somatotropo non hanno avuto gli effetti sperati; gli anabolizzanti possono provocare un'accelerazione della crescita, ma rischiano di portare a una saldatura precoce delle cartilagini di accrescimento.

Richiedono terapia particolare l'idrocefalo, le otiti medie ricorrenti, la malocclusione dentaria.

L'eventuale compressione midollare richiede la laminectomia.

Bibliografia

Hall J. G. *et al.*, *Am. J. Med. Genet.*, 1982, **13**, 105.
Langer C. O. *et al.*, *Am. J. Roentgenol.*, 1967, **100**, 12.
Maroteaux P., *Maladie osseuses de l'enfant*, 1974, Flammarion, Paris.
McKusick V., *Mendelian Inheritance in Man*, 1986, 7 ed., Hopkins Univ. Press, Baltimore.
Nicoletti B., Kopits S. E., Ascani E., McKusick V. A., *Human Achondroplasia*, 1988, Plenum, New York and London.
Oberkleid F. *et al.*, *J. Med. Genet.*, 1979, **16**, 140.
Pauli R. M. *et al.*, *J. Pediatr.*, 1984, **104**, 342.
Rimoin D. L., Lachman R. S., *The Chondrodysplasias*, in Rimoin D. L., Emory E. A. H. eds., *Principles and Practice of Medical Genetics*, 1983, vol. 2, Churchill Livingstone, Edinburgh, p. 703.
Ström C. M. *et al.*, *Pediatr. Res.*, 1984, **18**, 226A.

GIORGIO MAGGIONI

Terapia chirurgica

Le alterazioni della cartilagine d'accrescimento caratteristiche dell'a. determinano, come noto, un nanismo micromelico con accorciamento prevalente del segmento prossimale degli arti e, in particolare, dell'omero. Anche la colonna vertebrale è interessata, presentando diverse alterazioni, la più evidente delle quali è l'aumento della lordosi lombare, sostenuto — sembra — da una limitazione dell'estensione dell'anca. Tale limitazione può essere ovviata ricorrendo all'osteotomia «di estensione» del femore

Fig. 1. Paziente acondroplasico di anni 16, prima (*a sinistra*) e dopo (*a destra*) l'intervento di corticotomia tibiale bifocale (bilaterale), che ha corretto la deformità e allungato gli arti di 14 cm.

prossimale. Altre alterazioni della colonna consistono in stenosi del canale neurale a livello lombare e occipitocervicale.

Le alterazioni vertebrali possono determinare compressione del midollo spinale con comparsa di sintomatologia neurologica, che, se importante, richiede un trattamento chirurgico decompressivo mediante laminectomia; talora può essere anche necessario praticare un allargamento chirurgico del forame occipitale.

Le più evidenti e importanti alterazioni scheletriche si hanno, comunque, a carico degli arti, che sono notevolmente ipometrici rispetto al tronco. Gli arti inferiori presentano inoltre caratteristiche alterazioni: varismo del collo del femore, varismo delle ginocchia (con componente femorale e tibiale) e intratorsione tibiale (che si evidenzia con un'intratorsione e adduzione dei piedi).

Il trattamento chirurgico delle suddette deformità prevede: un'osteotomia valgizzante intertrocanterica femorale per la correzione della *coxa vara*; un'osteotomia valgizzante a carico della metafisi distale del femore; un'osteotomia valgizzante a carico della metafisi prossimale della tibia per la correzione del varismo delle ginocchia.

Negli ultimi anni si è reso possibile correggere le varie deformità degli arti acondroplasici facendo ricorso alle nuove tecniche del «riallineamento in distrazione» (Ilizarov, 1970; Monticelli e Spinelli, 1981). Tali tecniche consentono la correzione di tutte le componenti della deformità (accorciamento, angolazione, torsione) con un unico

Fig. 2. Sequenza radiografica dello stesso paziente della fig. 1 trattato con corticotomia bifocale tibiale sinistra (a 10 giorni; a 8 mesi; a 12 mesi; a 2 anni).

intervento e senza ricorrere a innesti ossei o mezzi di sintesi interni (placche, chiodi, etc.). A tale scopo lo scheletro viene interrotto chirurgicamente mediante la cosiddetta corticotomia (figg. 1-4), un particolare tipo di osteotomia che, interessando solo la corticale e risparmiando le strutture adiacenti osteoformatrici, consente l'allungamento delle ossa. I frammenti risultanti dalla corticotomia sono sintetizzati da fissatori esterni, cioè da apparecchi metallici che consentono movimenti in tutti i piani dello spazio (allungamenti, correzioni angolari, detorsioni, etc.). Particolarmente versatili e affidabili risultano i fissatori esterni circolari (figg. 2 e 4) che garantiscono le condizioni biomeccaniche ottimali per lo sviluppo dell'«osteogenesi in distrazione».

L'allungamento degli arti è particolarmente richiesto, specie dai genitori dei pazienti, poiché questi raramente presentano un'altezza superiore ai 120 cm, condizione che limita notevolmente la vita di relazione rendendo difficoltose molte attività quotidiane, quali l'uso di telefoni pubblici, degli ascensori, la guida di autovetture, il salire e scendere da mezzi pubblici, l'utilizzazione dei lavandini, etc. L'allungamento chirurgico degli arti attualmente possibile migliora non solo gli aspetti pratici della vita, ma anche quelli psicologici, in rapporto a una aumentata accettazione della propria figura.

Le tecniche di allungamento degli arti, introdotte in Italia da Monticelli e Spinelli, possono essere distinte in: epifisiolisi distrazionale e corticotomia, l'una eseguibile su individui in accrescimento, la seconda a tutte le età. Poiché nell'a. tutti i segmenti degli arti sono ipometrici, è necessario elaborare una strategia di trattamento che rispetti opportune priorità. In pratica, bisogna scegliere, per gli arti inferiori, fra tre diverse possibilità di allungamento delle tibie e dei femori (l'incremento di statura ragionevolmente prevedibile è di 20-25 cm, con punte di 30). Si può effettuare contemporaneamente l'allungamento del femore e della tibia di uno stesso arto, ovvero delle due tibie, o dei due femori, o del femore di un lato e della tibia del lato opposto. Ovviamente ognuna di queste possibilità presenta vantaggi e svantaggi che vanno attentamente valutati sulla base dell'esperienza e di un sereno colloquio con il paziente e i suoi genitori.

Fig. 3. Bacino e arti inferiori di paziente acondroplasico, prima e dopo il trattamento (corticotomia bifocale bilaterale tibiale di cm 15).

Fig. 4. Paziente acondroplasica di 25 anni durante il trattamento di allungamento di 16 cm mediante corticotomia tibiale bilaterale.

Per quanto riguarda gli arti superiori, l'allungamento è meno importante, perché riguarda solo l'aspetto estetico. Esso è comunque meno difficilmente realizzabile a causa della natura non portante di tali segmenti.

Da un punto di vista generale occorre osservare che nei soggetti acondroplasici le parti molli sono ridondanti e pertanto non costituiscono un serio ostacolo alla distensione come invece avviene nei casi di ipometria congenita. Tale caratteristica, unita alla buona formazione spontanea di tessuto osseo nel tratto allungato, rende possibili misure di allungamento impensabili solo un decennio fa.

Tali trattamenti comunque non sono scevri da possibili complicanze (data l'entità degli allungamenti effettuati), per le quali i tempi di recupero si prolungano o si rende necessario un intervento chirurgico suppletivo o un'interruzione prematura dell'allungamento. Anche per questi motivi è necessario che il paziente e i suoi genitori siano ampiamente informati su tutti i rischi e le possibili complicanze che tali tecniche presentano.

V. anche TRAZIONI OSTEOARTICOLARI (XV, 382).

Bibliografia

Ilizarov G. A., Soybelman L. M., Chirkova A. M., *Ortop. Travmatol. Protez.*, 1970, **31**, 26.
Monticelli G., Spinelli R., *Clin. Orthop.*, 1981, **154**, 304.
Monticelli G., Spinelli R., *Giorn. It. Ort. Traum.*, 1983, **9**, 139-151.

GIORGIO MONTICELLI, RENATO SPINELLI, ORESTE MORESCHINI, PIERO BRAIDOTTI, RENZO FORTE E LUIGI IORIO

ACROCIANOSI

F. *acrocianose*. - I. *acrocyanosis*. - T. *Akrocynosis*. - S. *acrocianosis*.

Definizione e classificazione

Cianosi uniformemente diffusa delle mani e dei piedi ed eventualmente anche di altre zone acrali (padiglioni auricolari, naso, etc.), correlata con gli abbassamenti della temperatura ambiente, associata a pastosità dei tessuti molli e a iperidrosi fredda. L'elemento patogenetico patognomonico è costituito da una dilatazione dei microvasi nel loro versante venoso.

È da collocarsi tra le microangiopatie funzionali dilatanti.

Etiopatogenesi

La triade dei fattori patogenetici prospettata da Ratschow (1936) appare fondamentalmente ancora valida. Essa si basa sui seguenti elementi: 1) dilatazione dei microvasi nel loro versante venoso (cosiddetti capillari venosi e prevenule); 2) costrizione dei microvasi nel loro versante arterioso (cosiddetti capillari arteriosi e loro sfinteri precapillari); 3) dilatazione delle anastomosi arteriolovenulari o incremento del loro numero.

Resta aperto il problema di stabilire l'ordine gerarchico fra questi elementi: cioè di capire quale di essi è il fattore patogenetico primitivo e quali, invece, sono i fattori di minore importanza, oppure secondari e conseguenti, se non addirittura di natura compensatoria.

L'importanza patogenetica della dilatazione microvasale nel versante venoso fu già valorizzata da Ratschow stesso. Lunedei (1948) l'attribuì a un ipoevolutismo congenito dei microvasi, rimasti allo stato «embrionale», nel senso indicato da Cavalcante (1937). Successivamente, Froment (1951) parlò di «megacapillari».

La riduzione del calibro dei microvasi nel versante arterioso secondo alcuni AA. non costituisce un fattore patogenetico primitivo, ma s'instaurerebbe in conseguenza di fenomeni riflessi, che agirebbero sugli sfinteri precapillari e che sarebbero scatenati dalla dilatazione del versante venoso (Schoop e Marx). Può anche essere non assoluta, ma soltanto relativa per la maggior capienza del versante venoso. Più di recente la maggiore attenzione è stata rivolta alle anastomosi arteriolovenulari. Merlen (1958; 1962) ha dimostrato che nell'acrocianosi è aumentata la quantità di sangue direttamente circuitata dalle arteriole alle venule, attraverso il sistema delle anastomosi arteriolovenulari. Quest'iperstomia arteriolovenulare sottrarrebbe sangue alla rete capillare, determinandovi ipotensione. In conseguenza di ciò, per il fenomeno di Bayliss, i capillari si dilaterebbero, particolarmente nel versante venoso. In quest'ordine di idee, la dilatazione delle anastomosi arteriolovenulari è indicata come fattore patogenetico primitivo, cui conseguirebbe la dilatazione dei microvasi del versante venoso.

Quest'affermazione, però, urta contro elementi forniti dall'osservazione clinica. L'iperstomia arteriolovenulare primitiva delle mani, infatti, produce sempre aumento della temperatura cutanea locale. Nell'a., invece, le mani sono ipotermiche. Questo semplice elemento clinico è sufficiente per rendere valida l'ipotesi che l'iperstomia non costituisca il fattore patogenetico primitivo dell'a., bensì si instauri secondariamente per un'estensione della dilatazione, che esiste nei microvasi del versante venoso. In questo ordine di idee essa potrebbe assumere un significato quasi compensatorio, in quanto farebbe affluire una maggiore quantità di sangue nel settore venoso, la cui capienza è primitivamente aumentata.

Un'ulteriore ipotesi patogenetica è stata prospettata più di recente: quest'ipotesi tende a valorizzare un'alterazione di tipo prevalentemente fisicochimico del sangue microvasale, per la presenza di macromolecole (particolarmente le crioglobuline) e con la conseguenza di alterazioni emoreologiche microvasali. Quest'ipotesi, però, non ha trovato conferme e tende oggi a essere abbandonata.

La pastosità dei tessuti molli, senza alcun segno di edema interstiziale, è espressione dell'incremento del volume di sangue dei microvasi del versante venoso.

La localizzazione nelle zone acrali è probabilmente in rapporto alle molteplici azioni termiche che queste zone continuamente subiscono. Le variazioni di calibro dei capillari arteriosi in rapporto a stimoli termici ambientali possono condizionare il colorito cutaneo delle zone acrocianotiche, che può variare dal blu scuro in inverno al rossastro in estate.

Sintomatologia

Si manifesta, di regola, nella prima giovinezza, talvolta anche nella prima infanzia. Ha tendenza a una lenta regressione spontanea, frequentemente fino alla scomparsa completa verso i 25-30 anni di età oppure in occasione della prima gravidanza. Predilige il sesso femminile, dove si accompagna sovente a dismenorrea e a frigidità sessuale. Negli uomini è frequente il temperamento tendente alla timidezza e all'introversione, con piccole manie e superstizioni e con scarsa attività sessuale.

La *cianosi* è uniforme, ha disposizione simmetrica ed è localizzata alle mani e ai piedi, talvolta anche al naso, ai padiglioni auricolari, alle guance, alle caviglie, ai ginocchi. La sua intensità varia col variare della temperatura esterna. La malattia ha, quindi, un andamento stagionale. Durante l'estate la sintomatologia può scomparire del tutto oppure la cianosi può essere sostituita da un arrossamento con senso di bruciore.

La *temperatura cutanea* delle zone cianotiche è bassa e tende a essere uguale a quella dell'ambiente esterno. Però, il paziente non lamenta sensazione di freddo. L'*iperidrosi* si accompagna quasi sempre alla cianosi. Tipica, quindi, è la sudorazione fredda.

I tessuti molli, dove ha sede la cianosi, presentano una pastosità succulenta, senza alcun segno di edema o di subedema. La compressione, anche prolungata, non lascia alcuna impronta.

Caratteristica è la modalità con cui una zona di cute cianotica, divenuta pallida mediante la compressione con una lente di vetro, recupera il colorito al cessare della compressione. Il ripristino del colore non avviene contemporaneamente in tutti i suoi punti, come in un soggetto normale, ma inizia dai margini verso il centro (fenomeno del diaframma a iride).

L'immersione delle mani in acqua fredda (a 15 °C) provoca un abbassamento della temperatura della cute cianotica più accentuato rispetto al normale. Tolte, però, le mani dall'acqua, il ritorno alla temperatura ambientale di 25 °C è più rapido rispetto al normale (prova di Heidelmann).

La capillaroscopia del letto ungueale mostra anse capillari assai dilatate (tra i 20 e i 55 μm), tanto nel versante arterioso, quanto e maggiormente in quello venoso, particolarmente a livello dell'ansa terminale. La capillaroscopia congiuntivale, invece, fornisce reperti normali.

I reperti degli esami sfigmografici (oscillometria, morfoscillografia, reografia, fotopletismografia, metodiche Doppler) nelle zone acrali cianotiche e quelli degli esami ematologici sono nei limiti del normale.

La malattia non presenta mai crisi ischemiche e non perviene mai a lesioni trofiche cutanee: manifestazioni di questo tipo, se compaiono, appartengono ad altre affezioni coesistenti.

Nell'anamnesi frequentemente si riscontra perniosi. Notevole è la predisposizione ai congelamenti.

Diagnosi differenziale

L'a. è, di regola, facilmente differenziabile da tutte le numerose situazioni morbose in cui la cianosi è sintomatica. L'elemento patognomonico di differenziazione è fondamentalmente costituito dalla topografia delle zone cianotiche. Inoltre, quando la cianosi è sintomatica di cardiopatie o arteriopatie o flebopatie, la presenza dei sintomi clinici e strumentali dell'affezione primitiva è, di regola, sufficiente a dirimere ogni dubbio.

Terapia

Le terapie proposte e sperimentate per l'a. sono numerosissime e le più diverse. Il loro alto numero indica la difficoltà di curare quest'affezione.

Di discreta efficacia sono le cure fisiche, se condotte bene e a lungo. Un'utile rieducazione allo stimolo termico può essere ottenuta immergendo le parti acrali per periodi progressivamente più lunghi in acqua a temperatura progressivamente più bassa.

Si può consigliare al paziente di proteggere le estremità dal freddo.

I farmaci proposti in somministrazione orale, per via i. m. o per via e. v. sono innumerevoli: non sempre i risultati sono stati pari alle aspettative, anche se miglioramenti sono stati ottenuti con alcuni calcioantagonisti, la reserpina, la prazosina.

Abbiamo proposto e sperimentato con risultati favorevoli la somministrazione di farmaci per via transcutanea, veicolati in creme fornite dall'industria cosmetica, mediante preparazioni estemporanee al momento dell'uso. Fra questi farmaci i più indicati sono alcuni derivati adrenalinici (etilefrina cloridrato, paraossifeniletanolmetilamina). È valida l'ipotesi che questo tipo di somministrazione possa essere il più razionale e il più corrispondente all'impostazione patogenetica dell'a.

Bibliografia

Curri S., *Le microangiopatie*, 1986, Artegrafica, Verona.
Magnani B., *Cardiologia*, in Zanussi C. ed., *Medicina interna*, 1986, UTET, Torino.
Merlen G. F., Allegra C., *Microcircolazione oggi*, 1984, **2**, 1.
Pratesi F., *Microcircolazione*, 1989, Minerva Medica, Torino.

FRANCO PRATESI

ACRODERMATITE ENTEROPATICA [v. vol. I, col. 361]

Fisiopatologia e terapia

Moynahan e Barnes, nel 1973, rilevarono una carenza di zinco (Zn; v. ZINCO) nell'acrodermatite enteropatica notando una remissione della malattia dopo somministrazione di tale elemento.

Attualmente si ritiene che l'a. e. sia causata da un malassorbimento intestinale dello Zn, geneticamente determinato, essendo gli enterociti incapaci di fissarlo.

Il meccanismo patogenetico del ridotto assorbimento non è stato ancora chiarito: è stata prospettata una carenza delle prostaglandine o della «proteina legante lo zinco». Questa discussa proteina, identificata con l'ac. picolinico, sarebbe prodotta dal pancreas e contenuta nel latte; essa risulterebbe indispensabile per l'assorbimento intestinale dello Zn e per il suo trasporto nelle cellule epiteliali.

La riduzione della concentrazione di Zn nella mucosa intestinale è ritenuta responsabile delle alterazioni delle cellule di Paneth: struttura non omogenea del citoplasma, formazione di granuli giganti, caratteristiche inclusioni lisosomasimili di materiale elettrondenso; inoltre si possono rilevare atrofia subtotale dei villi intestinali e infiltrati linfocitari.

La carenza di Zn, costituente della materia vivente, contenuto in numerosi enzimi essenziali per la sintesi degli acidi nucleici e delle proteine, nell'ormone timico e negli enzimi preposti alla differenziazione dei timociti, causa alterazioni nei tessuti con più elevato *turnover* cellulare quali ad es. la cute e la mucosa gastrointestinale; la sua carenza è inoltre responsabile di immunodeficienza, e quindi delle varie malattie infettive che costellano il decorso dell'a. e.

La concentrazione di Zn è ridotta nel plasma, nelle emazie, nei leucociti, nella cute, nei capelli e nelle urine dei pazienti affetti da a. e.; una riduzione del tasso plasmatico si rileva anche nei familiari.

Sono stati descritti casi di a. e. senza riduzione dello Zn (Garretts e Molokhia, Krieger e Evans): probabilmente si tratta di un differente disordine del metabolismo con anormalità della «proteina legante lo zinco».

Moynahan ha anche descritto una variante etnica genetica della a. e. con intolleranza al lattoso.

Per la terapia si utilizza il solfato di Zn *per os*, 10-20 mg/kg/*die*, in succo di frutta, suddiviso in 2-3 somministrazioni giornaliere, 1 h prima dei pasti. L'acetato o il gluconato di Zn sono impiegati in caso di intolleranza gastrica al solfato. L'associazione con ferro o rame è controindicata perché questi inibiscono l'assorbimento intestinale dello Zn.

Nei lattanti la somministrazione di latte materno sembra migliorare l'assorbimento dello Zn, il quale nel latte vaccino è legato alla caseina e quindi meno utilizzabile; inoltre la maggiore quantità di calcio presente nel latte vaccino interferisce con l'assorbimento dello Zn.

A seguito della terapia le condizioni generali migliorano, la diarrea cessa, le alterazioni cutanee e le turbe caratteriali regrediscono, i capelli ricrescono, l'accrescimento riprende e il sistema immunitario si normalizza.

La remissione è totale, ma la sospensione della terapia è seguita da ricadute.

Bibliografia

Barnes P. M., Moynahan E. J., *Proc. R. Soc. Med.*, 1973, **66**, 327.
Garretts M., Molokhia M., *J. Pediatr.*, 1977, **91**, 492.
Krieger J., Evans G. W., *J. Pediatr.*, 1980, **96**, 32.
Moynahan E. J., Barnes P. M., *Lancet*, 1975, **1**, 676.
Rook A. *et al.* eds., *Textbook of Dermatology*, 1986, Blackwell, Oxford.

GUGLIELMO PASSARO

ACRODERMATITE PAPULOSA INFANTILE [v. vol. I, col. 364]

Errata-corrige

a col. 367 inserire firma dell'autore: AGOSTINO CROSTI

ACROMEGALIA [v. vol. I, col. 374]

Etiopatogenesi

Negli ultimi anni numerose acquisizioni sono state ottenute nel campo della patogenesi e della terapia dell'acromegalia.

Riguardo all'etiopatogenesi della malattia (fig. 1), fermo restando che la preipofisi è mediatrice obbligata della patogenesi dell'a., è stato appurato che l'ipersecrezione ipofisaria di *somatotropina* (GH) può essere secondaria a varie cause, quali: 1) una primitiva alterazione del S.N.C. tale da provocare — tramite ipersecrezione di GH-RF (fattore rilasciante il GH, o *somatoliberina*) e/o ridotta secrezione di GH-IF (fattore inibente il rilascio di GH, o *somatostatina*) — un'iperstimolazione delle cellule ipofisarie GH-secernenti, con formazione prima di iperplasia e poi di un vero e proprio adenoma ipofisario; oppure 2) un adenoma primitivo dell'ipofisi, forse di origine monoclonale, evoluto anche in assenza di stimolazione ipotalamica (V. Patrono, 1981; P. G. Chiodini *et al.*, 1986); oppure 3) un eccesso di GH-RF prodotto ectopicamente da tumori pancreatici, o da tumori carcinoidi o da feocromocitomi (K. A. Roth *et al.*, 1986; S. L. Asa *et al.*, 1987).

Quest'ultima evenienza non ha importanza pratica, stante la sua estrema rarità (M. O. Thorner *et al.*, 1984); ha invece una importanza dottrinale grandissima, non solo perché dimostra nel modo più convincente l'eventualità di a. che non sono «primitivamente» ipofisarie, ma soprattutto perché, nel 1982, R. Guillemin *et al.* e J. Rivier *et al.*, quasi contemporaneamente, hanno potuto isolare, caratterizzare e poi sintetizzare il GH-RF, proprio partendo da tumori delle isole pancreatiche che lo producevano ectopicamente.

Fig. 1. Possibili etiopatogenesi dell'a. e dei somatotropinomi. (*Da V. Patrono, 1981, con piccole modifiche dell'A.*).

Semeiologia e diagnosi

I progressi della *semeiologia di laboratorio* dell'a. hanno permesso da una parte di migliorare la interpretazione etiopatogenetica della malattia nei singoli casi clinici, dall'altra offrono soprattutto migliori criteri per confermare la diagnosi e per valutare attività e gravità della malattia, nonché gli effetti della terapia.

a) *Confermare la diagnosi di a.* (soprattutto nelle forme attenuate, senza dimostrabilità di un tumore piccolo o grande della ipofisi) è possibile: quando dosaggi ripetuti di GH nel sangue danno valori superiori alla norma (95% circa dei casi); quando, nonostante valori normali di ormone somatotropo, sono invece elevati i valori ematici di SmC (*somatomedina C*; v. SOMATOMEDINE); quando esiste una mancata sopprimibilità del GH durante la prova di carico con glicoso (solo in una minoranza degli acromegalici i valori sierici di GH si abbassano, come nei normali, quale effetto dell'iperglicemia); quando, eventualmente, coesiste un aumento del tasso sierico di GH nella prova di stimolo con TRH (*tireoliberina* ipotalamica) che, negli individui normali (ma anche nel 50% degli acromegalici), non provoca modificazione del GH o ne determina una riduzione. Abitualmente, risulta inutile il più indaginoso dosaggio della forma monomerica, biologicamente attiva, del GH circolante (il cosiddetto *little* GH) (P.G. Chiodini *et al.*, 1986).

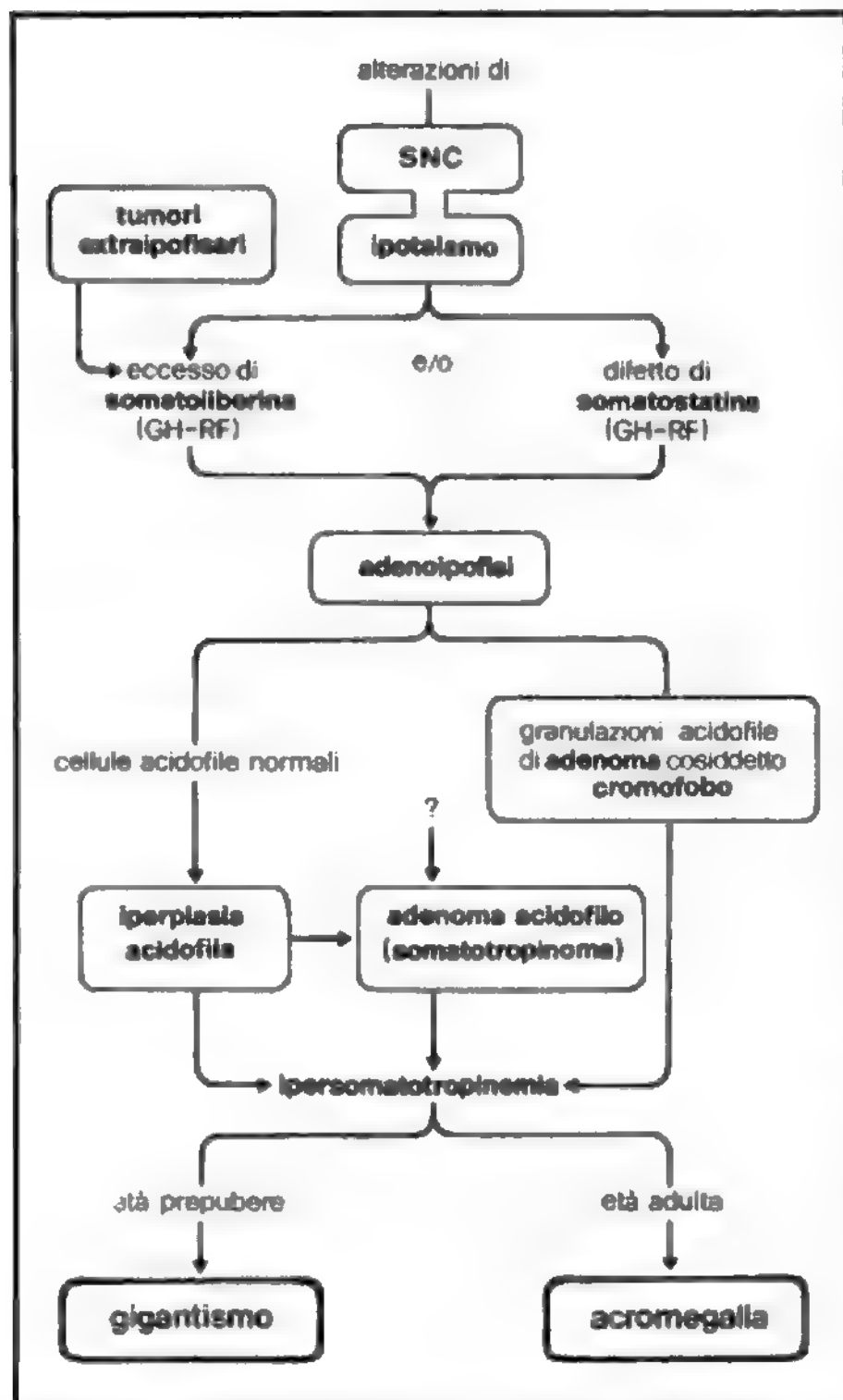
b) *La valutazione morfovolumetrica del tumore ipofisario* (dai più piccoli ai più grandi) è possibile assai meglio che in passato grazie alla tomografia assiale computerizzata e alla tomografia a risonanza magnetica nucleare che, tra l'altro, evitano il ricorso alle vecchie metodiche invasive, come la pneumoencefalografia e la carotidografia.

c) *Per stabilire lo stato di «attività» della malattia* (sia prima che dopo l'inizio di provvedimenti terapeutici) la maggiore utilità spetta ai dosaggi radioimmunologici del GH nel sangue, in condizioni basali, anche se nel 20% circa dei casi una chiara correlazione con i dati clinici sembra mancare; d'altra parte, non più utili sembrano essere i dosaggi nel sangue della SmC e della più difficile *little* GH (J. W. R. Nortier *et al.*, 1985; P. G. Chiodini *et al.*, 1986). Soltanto quando chiaramente presenti, le risposte «paradosse» al glicoso (non diminuzione della GHemia) al TRH (aumento della GHemia) e alla bromocriptina (diminuzione dei livelli ormonali, piuttosto che aumento come nei normali) denunciano l'«attività» della malattia acromegalica (non la escludono, invece, quando sono assenti); la loro scomparsa dopo l'inizio della terapia può essere indicativa di un passaggio della malattia alla fase di inattività (se non proprio alla definitiva guarigione).

Le variazioni del tasso ematico di GH in conseguenza della somministrazione di altri farmaci neuroattivi o di altri neurormoni non sembrano avere un valore semeiologico maggiore (cfr. P. G. Chiodini *et al.*, 1986).

Terapia

La terapia dell'a. ha fatto tali progressi da migliorare molto la prognosi della malattia, anche se è utile ricordare che l'a. non trattata non è sempre progressiva in tutti i malati.

a) La *terapia chirurgica* dell'a. (dopo il perfezionamento e l'estendersi della via di approccio transnasosfenoidale) è oggi quella di prima scelta (sempre che sia possibile), per la rapidità, l'entità, la frequenza, la durata delle guarigioni

cliniche. La mortalità è trascurabile (tra lo 0 e l'1,6%); le guarigioni avvengono nel 90% circa dei casi sostenuti da microadenomi ipofisari, e nel 50-60% circa dei casi sostenuti da macroadenomi; vi è però la possibilità di recidive anche dopo 7 anni dall'intervento (O. Serri *et al.*, 1985), pur essendo vero che, abitualmente, una stabile normalizzazione dei livelli di GH e della risposta dell'ormone al glicoso, perdurante per almeno 2 anni, può essere indice abbastanza attendibile di guarigione stabile (P. G. Chiodini *et al.*, 1986).

b) La *terapia radiante*, precedentemente al primo posto, oggi ha ceduto il passo per la non prevedibile efficacia, ma soprattutto per la lentezza con cui i livelli ematici di GH si normalizzano. La terapia radiante può riuscire utile nei pazienti sottoposti ad adenomectomia ipofisaria, quando questa risulti incompleta (soprattutto a causa del grosso volume del tumore e/o della sua estrinsecazione verso l'alto), purché si tenga presente che 1/3 dei pazienti così trattati va incontro a ipopituitarismo (M. Guittard *et al.*, 1987). D'altra parte, assai poco impiegata è oggi quella particolare terapia radiante che consiste nell'infissione intratumorale di aghi di ittrio-90; essa infatti, non è priva di complicanze, e può dare effetti lentamente cumulativi nel corso degli anni, fino all'ipopituitarismo anche grave (A. Jadresic *et al.*, 1987).

c) La *terapia farmacologica* dell'a. si è arricchita, negli ultimi anni, di due farmaci di estremo interesse: la *bromocriptina* (v.*) e gli *analoghi della somatostatina* (ad es., la SMS 201-995 della Sandoz, che è la meglio studiata); tuttavia l'efficacia di tali farmaci è limitata al tempo di somministrazione. Di questi farmaci, la bromocriptina — in dosi giornaliere non superiori ai 20 mg *per os* — agisce discretamente nel 50% dei casi, dando buoni risultati solo nel 25% dei casi (soprattutto in quelli con adenomi ipofisari secernenti anche prolattina); scarso, comunque, l'effetto sul volume del tumore ipofisario (P. G. Chiodini *et al.*, 1986). La SMS 201-995 ha un'azione ipoGHemizzante nettamente superiore a quella della bromocriptina (50 μg *versus* 2,5 mg); agisce utilmente in un numero di pazienti nettamente maggiore, anche quando i pazienti stessi non abbiano risposto alla bromocriptina: essa, inoltre, potenzia gli effetti di questa sostanza, tanto che spesso riesce utile l'associazione dei due farmaci; tuttavia, presenta lo svantaggio di dovere essere somministrata per via parenterale, 2-3 volte al giorno (fino a un massimo di 100 μg per volta) (P. G. Chiodini *et al.*, 1986). Recentemente è stato pubblicato un lavoro in cui è stata dimostrata la possibilità di somministrare la SMS 201-995 *per os*, alla dose di 4-8 mg, 3 volte al giorno (G. Williams *et al.*, 1986). Allo stato dell'arte, la terapia farmacologica merita di essere iniziata negli acromegalici che non possano essere operati, oppure nei pazienti irradiati in attesa che compaiano gli effetti, abitualmente lenti, delle radiazioni; eventualmente, anche nei pazienti con a. non grave, con scarsa attività e con lenta evoluzione spontanea.

Bibliografia

Asa S. L., Singer W., Kovacs K. *et al.*, *Acta Endocrinol. (Copenh.)*, 1987, **115**, 337.
Chiodini P. G., Cozzi R. *et al.*, *Atti 87° Congr. Soc. Ital. Med. Interna*, 1986, Pozzi, Roma, p. 171.
Guittard M., Kuttenn F. *et al.*, *Presse Méd.*, 1987, **16**, 1217.
Jadresic A., Jimenez L. E., Joplin G. F., *Acta Endocrinol. (Copenh.)*, 1987, **115**, 301.
Nortier J. W. R., Croughs R. J. M. *et al.*, *Acta Endocrinol. (Copenh.)*, 1985, **108**, 145.
Patrono V., *Endocrinologia per la clinica*, 1981, 4 ed., Pensiero Scientifico, Roma.
Roth K. A., Wilson D. M., Eberwine J. *et al.*, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1986, **63**, 1421.
Serri O., Somma M., Comjois R. *et al.*, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1985, **61**, 1185.
Thorner M., Frohman L. A. *et al.*, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1984, **59**, 846.
Williams G., Ball J. A. *et al.*, *Lancet*, 1986, **II**, 774.

VITO PATRONO

ACTH [v. vol. I, col. 384]

SOMMARIO

Biochimica e fisiologia

Produzione di ACTH

La biosintesi dell'ACTH avviene nelle cellule corticotrope del lobo anteriore dell'ipofisi, dove costituiscono circa il 3-10% della popolazione cellulare. Data questa esigua rappresentazione, la maggior parte degli studi sul meccanismo d'azione dei possibili secretogeni sono stati condotti su popolazioni pure di cellule corticotrope poste in coltura. A questo scopo sono state principalmente utilizzate due linee cellulari: l'una derivante dal lobo intermedio dell'ipofisi, dove sono presenti cellule corticotrope, e l'altra, di origine tumorale, indicata come AtT-20/D16-16.

L'ACTH è sintetizzato come parte di un precursore proteico, la pro-opiomelanocortina (POMC). La scissione proteolitica della POMC a opera di specifiche endopeptidasi porta alla formazione di 3 distinti peptidi: la β-lipotropina (β-LPH), un frammento N-terminale e l'ACTH. Il rilascio di ACTH può essere stimolato da diversi ormoni e da catecolamine agenti su recettori di tipo α_1, o β_2. Ogni secretogeno agisce tramite un distinto e specifico recettore. Sebbene l'esatto meccanismo molecolare che presiede alla secrezione di ACTH non sia ancora completamente chiarito, attualmente si ritiene che il secretogeno attivi l'adenilciclasi a formare adenosinmonofosfato (AMP) ciclico, tramite una proteina stimolatoria. A sua volta l'AMP ciclico attiva una proteinachinasi che catalizza la fosforilazione di un substrato proteico, il quale induce sia la sintesi sia il rilascio di ACTH contenuto in vescicole secretorie.

Increzione di ACTH

Fattori stimolanti il rilascio di ACTH. – Il rilascio di ACTH dal lobo anteriore dell'ipofisi può essere influenzato da diversi stimoli di origine sia esogena che endogena. Tra quelli esogeni (stimoli stressanti per definizione) si possono annoverare l'ipossia, l'ipoglicemia, l'emorragia, stress di natura emozionale.

CRF. – Tra i fattori di origine ipotalamica in grado di promuovere il rilascio di ACTH, il più importante è il CRF (*Corticotropin Releasing Factor*: fattore di rilascio della corticotropina). Nel 1981 Vale *et al.* identificarono la sequenza aminoacidica di un peptide estratto dall'ipotalamo di pecora. Tale peptide, formato da 41 aminoacidi, si dimostrò attivo, *in vivo* e *in vitro*, nel promuovere sia il rilascio di ACTH sia il rilascio di un altro peptide di origine ipofisaria, la β-endorfina (β-END). Il CRF umano (hCRF) è omologo a quello di ratto (rCRF) e differisce da quello ovino (oCRF) per soli 7 aminoacidi. Si ritiene che tale peptide rappresenti il più importante mediatore fisiologico del controllo ipotalamico della secrezione di ACTH. Il CRF stimola, inoltre, la sintesi di RNA messaggero per la POMC, presumibilmente attraverso un'attivazione della trascrizione

del gene codificante per la POMC. Le basi molecolari di questa regolazione non sono state ancora completamente chiarite. Comunque, studi preliminari indicano che l'AMP ciclico riveste un ruolo importante nella stimolazione dell'espressione della POMC da parte del CRF. Recettori per il CRF sono presenti anche in tessuti extraipofisari. Studi autoradiografici hanno mostrato che tali recettori sono localizzati anche nel sistema limbico e nella corteccia cerebrale. Al di fuori del S.N.C., recettori per il CRF sono stati trovati nel tessuto cromaffine della zona midollare del surrene e nei gangli simpatici. La funzione di questi recettori è tuttora sconosciuta. Tuttavia il fatto che l'incubazione *in vitro* della midollare surrenalica con CRF induce la liberazione di adrenalina, noradrenalina e met-enkefalina suggerisce un'azione fisiologica del CRF a questo livello. Variazioni della quantità di CRF immunoreattivo nella corteccia cerebrale sono legate ad alcune patologie umane. In soggetti affetti da malattia di Parkinson o da malattia di Alzheimer si è riscontrata una riduzione di tali livelli. Nel caso di malattia di Alzheimer, ciò si associa a un aumento dei recettori per il CRF nella stessa area cerebrale.

Particolare attenzione è stata rivolta allo studio del ruolo del CRF nella liberazione di ACTH in risposta a uno stimolo stressorio.

Vasopressina e altri fattori. – Si è ritenuto per un certo tempo che il CRF costituisse l'unico mediatore ipotalamico della risposta ipofisaria allo stress, ma si è infine riconosciuto che altri fattori, ipotalamici e non, partecipano attivamente al rilascio di ACTH. Questo è stato definitivamente dimostrato utilizzando specifici anticorpi diretti verso la regione biologicamente attiva della molecola del CRF. L'immunoneutralizzazione del CRF endogeno non è infatti in grado di prevenire completamente l'increzione di ACTH indotta da uno stimolo stressorio. Questi studi, resi complessi dalla diversa natura dello stimolo stressorio utilizzato dai diversi AA., indicano che una completa abolizione della risposta ipofisisurrenalica allo stress si ottiene solo quando, oltre all'immunoneutralizzazione del CRF endogeno, si opera un'immunoneutralizzazione della vasopressina endogena e un blocco farmacologico dei recettori catecolaminergici ipofisari. La vasopressina, indicata per anni come possibile candidato della regolazione ipotalamica del rilascio di ACTH, stimola *in vivo* e *in vitro* l'increzione di ACTH ed è in grado di sinergizzare l'azione del CRF. La vasopressina, come il CRF, è presente nel sangue portale all'ipofisi in concentrazioni tali da indurre la liberazione di ACTH, ed è colocalizzata nei neuroni del nucleo paraventricolare dell'ipotalamo contenenti CRF. L'ipotesi oggi prevalente è che il CRF eserciti un ruolo modulatorio della risposta ipofisaria allo stress. Al rilascio di questo peptide si accompagna quello di altri fattori, alcuni specifici dello stressore, che ne integrano la risposta. La vasopressina è certamente uno di questi, ma diversi altri possibili integratori possono affiancare il CRF nella fase iniziale della risposta ipofisaria allo stress.

Fattori inibenti il rilascio di ACTH

Feedback negativo glicocorticoideo. – Tra i fattori fisiologici che regolano negativamente il rilascio ipofisario di ACTH, quello rappresentato dagli ormoni glicocorticoidei è quantitativamente il più prominente. Come molti altri sistemi fisiologici, il sistema ipotalamo-ipofisi-corticosurrene può essere considerato organizzato come un arco riflesso, con *inputs* afferenti, integrazione centrale e *outputs* efferenti, con diversi livelli di regolazione di *feedback*. Il segnale di *feedback* negativo esercitato dai glicocorticoidi risulta evidente dopo surrenectomia: questa è seguita, infatti, da un marcato aumento dei livelli circolanti di ACTH. È stato anche dimostrato il parallelo aumento del contenuto di CRF limitatamente ai nuclei paraventricolari dell'ipotalamo, senza sostanziali modificazioni in altre aree cerebrali. I glicocorticoidi esercitano *in vivo* e *in vitro* un'azione inibitoria sulla secrezione di ACTH, che può essere rapida (attiva nell'arco di secondi o minuti), ritardata (da minuti a ore) e lenta (da ore a giorni). Questi tre distinti effetti temporali possono essere il risultato di differenti meccanismi d'azione dei glicocorticoidi, in parte dipendenti dal tempo di esposizione allo steroide. L'inibizione rapida o ritardata agisce unicamente sull'increzione di ACTH in risposta a uno stimolo, mentre il *feedback* lento agisce sulla cellula corticotropa inibendo l'espressione dell'RNA messaggero della POMC, risultando inibita sia la secrezione basale sia la risposta a una stimolazione. Non si sa ancora bene quale sia il sito d'elezione per l'attuazione di questa azione inibitoria. Sicuramente, sia l'ipofisi che l'ipotalamo sono da considerare come organi bersaglio principali dell'azione di *feedback* glicocorticoideo, anche se sembra possano partecipare a questa regolazione della secrezione corticotropinica altre porzioni del S.N.C., come, ad es., il sistema limbico, neuroanatomicamente connesso all'ipotalamo, denso di recettori per l'ormone glicocorticoideo, e quindi in grado di ricevere un segnale di *feedback*.

Funzioni dell'ACTH

L'ACTH regola la sintesi dei glicocorticoidi nelle cellule della zona fascicolata della corteccia surrenalica, mediante specifici recettori presenti sulla membrana plasmatica delle cellule adrenocorticali. L'interazione dell'ACTH con questi recettori porta, attraverso un'attivazione dell'enzima adenilciclasi, a un aumento della concentrazione intracellulare di AMP ciclico. L'attivazione di enzimi steroidogenici, e quindi la risposta fisiologica della cellula, è regolata da una proteinachinasi AMP ciclico-dipendente. È stato dimostrato che è sufficiente l'occupazione di una piccola frazione dei recettori per causare la massima steroidogenesi. Infatti, sebbene esista una correlazione diretta (1:1) tra occupazione recettoriale e aumento dell'AMP ciclico per un ambito di concentrazioni di ACTH che va da 10^{-12} *M* a 10^{-8} *M*, il massimo effetto steroidogenico è raggiunto per concentrazioni di ACTH dell'ordine di 10^{-11} *M*. È stato ipotizzato che l'AMP ciclico generato in eccesso sia responsabile del mantenimento nel tempo di un'elevata steroidogenesi, indipendentemente dal persistere di elevati livelli di ACTH in circolo.

L'increzione di ACTH, e conseguentemente quella glicocorticoidea, segue un andamento circadiano. Nell'uomo, i livelli plasmatici più elevati si registrano nelle ore diurne prima del risveglio (zenit alle ore 7 circa) per poi progressivamente diminuire durante le ore notturne (nadir alle ore 24 circa). Sebbene esista un andamento ritmico della secrezione ipofisaria e surrenalica, è attualmente riconosciuto che la fluttuazione circadiana dell'attività dei nuclei paraventricolari dell'ipotalamo è comandata (pilotata) dai nuclei soprachiasmatici nello stesso ipotalamo. È da notare che il ritmo circadiano è assente in pazienti affetti dalla malattia di Cushing, e questo dato è di primaria importanza nella diagnosi differenziale di questo disordine endocrino.

L'ACTH può avere degli effetti sul comportamento, come già rilevato nel 1953 da I. A. Mirsky *et al.* nella scimmia. La maggior parte degli studi sugli effetti comportamentali dei peptidi ACTH-simili e sui rapporti di questi con i peptidi oppioidi, sono stati condotti al Rudolf Magnus Institute dal gruppo di D. De Wied. L'effetto comportamentale della corticotropina ha come requisito molecolare

essenziale corte sequenze aminoacidiche (ACTH 4-10, ACTH 4-7) capaci di influenzare principalmente l'attenzione, la motivazione e l'apprendimento. Questi neuropeptidi hanno come precursore comune la POMC, sintetizzata anche nei neuroni del nucleo arcuato dell'ipotalamo mediale oltre che nella ghiandola ipofisaria. Studi farmacologici hanno dimostrato che il sito d'azione di questi peptidi è nel cervello. È stata anche dimostrata una complessa rete cerebrale di fibre contenenti neuropeptidi, in connessione con i neuroni bersaglio localizzati prevalentemente nel sistema limbico. Inoltre, è stato ripetutamente suggerito che i neuropeptidi possano raggiungere il cervello attraverso, sia un flusso retrogrado dall'ipofisi, sia la normale circolazione. Esperimenti *in vitro* hanno dimostrato la presenza nel cervello di enzimi specifici capaci di generare ACTH 1-16 partendo dall'intera molecola. Vari peptidi presenti nella molecola della POMC sono dotati di effetti opposti. Per es., la β-END, e peptidi a essa relativi, si lega ai recettori oppiacei nel cervello, induce analgesia, catatonia o catalessia e altri effetti comuni degli oppiacei. Al contrario, l'ACTH e peptidi a esso relativi, sono agonisti parziali o antagonisti dei recettori oppiacei, interferiscono con il legame della β-END col proprio recettore e antagonizzano diversi effetti indotti dalla morfina, tra cui, per es., l'effetto analgesico.

Determinazione dei livelli ematici di ACTH

La determinazione quantitativa dell'ACTH, considerati i bassi livelli di ormone presenti nel sangue (nell'uomo dai 20 ai 200 pg/ml) e la rapida degradazione enzimatica nei liquidi biologici, è alquanto problematica. Sebbene i classici metodi biologici di determinazione vengano tuttora impiegati per la standardizzazione delle preparazioni farmacologiche contenenti ACTH, i metodi attualmente impiegati routinariamente consistono in dosaggi radioimmunologici (RIA, *radioimmunoassay*), o immunoradiometrici (IRMA, *immunoradiometric assay*). Dei due, quello più utilizzato è il RIA. Questo tipo di dosaggio richiede l'uso di un anticorpo verso l'ACTH. Il principale problema connesso all'impiego del RIA nella determinazione dei livelli ematici di ACTH è che l'anticorpo riconosce solo una piccola sequenza aminoacidica del peptide, e quindi non è in grado di differenziare frammenti biologicamente inattivi ma immunologicamente reattivi. Processi di purificazione del plasma prima della sua incubazione con l'anticorpo anti-ACTH, riducono parzialmente l'eventualità di interferenza a opera di tali frammenti. Normalmente, gli anticorpi anti-ACTH hanno reattività crociata verso altri peptidi prodotti dalla POMC, variante dallo 0,1 allo 0,8% a seconda del tipo di anticorpo. Recentemente è stato introdotto, tra i metodi di dosaggio dell'ACTH, un IRMA. L'IRMA utilizza due anticorpi, il primo è diretto verso la parte NH-terminale della molecola, mentre il secondo riconosce la parte COOH-terminale. In questa maniera si ottiene il duplice vantaggio di dosare solo l'ACTH 1-39 e di proteggere il peptide sequestrato dai due anticorpi nei confronti di enzimi proteolitici. È evidente che questi metodi (RIA e IRMA) permettono un dosaggio routinario dell'ACTH, ma, a differenza dei laboriosi metodi biologici basati principalmente sull'attività steroidogenica, non danno alcuna indicazione sulla reale concentrazione in circolo di frammenti biologicamente attivi risultanti dal normale catabolismo del peptide che, in talune condizioni patologiche, può essere modificato.

Destino metabolico ed eliminazione dell'ACTH

Dopo somministrazione e.v. di ACTH si osserva una rapida scomparsa del peptide dal plasma (dai 7 ai 15 min). L'inattivazione dell'ACTH nel sangue è un processo che avviene anche *in vitro*, ma a una velocità considerevolmente minore di quella osservabile *in vivo*. Ciò indica che la degradazione del peptide avviene anche in altri compartimenti dell'organismo. Esperimenti utilizzanti ACTH radioattivo hanno indicato che il rene, e in misura minore il fegato, il tessuto muscolare e il tessuto adiposo sono i principali siti di distribuzione dell'ACTH. L'andamento bifasico della velocità di eliminazione, osservabile dopo somministrazione di ACTH, riflette una componente rapida, rappresentante la ripartizione tra plasma e vari tessuti, e una componente più lenta che riflette il successivo metabolismo nei tessuti. Generalmente, il metabolismo all'interno dei tessuti è stato studiato incubando campioni di tessuto (frammenti, omogenati o frazioni subcellulari) con ACTH o peptidi simili all'ACTH. In molti di questi studi è stato dimostrato un intervento primario di specifiche endopeptidasi nel processo di degradazione. Studi dettagliati sul metabolismo dell'ACTH nell'intestino di ratto hanno dimostrato che il primo punto di rottura della catena aminoacidica del peptide è tra la fenilalanina in posizione 7 e l'arginina in posizione 8. È stato inoltre dimostrato che la lunghezza della catena della porzione COOH-terminale svolge un ruolo importante nel proteggere l'ACTH dall'inattivazione enzimatica.

Preparazioni, posologia e vie di somministrazione

È stato adottato dalla USP il Third International Standard for Corticotropin. Per stabilire la potenza delle varie preparazioni si utilizza un dosaggio biologico in ratti ipofisectomizzati, nei quali si determina la deplezione di ac. ascorbico surrenalico dopo somministrazione sottocutanea di ACTH. Tutte le preparazioni commerciali utilizzano questa unità standard. In Italia è disponibile la corticotropina iniettabile sotto forma di una polvere liofilizzata (ACTHAR®), per uso sottocutaneo, i. m. o e. v. Questa preparazione viene ricavata dall'ipofisi anteriore di mammiferi utilizzati per scopi alimentari. L'effetto massimo steroidogenico nell'adulto è raggiunto infondendo, per via e. v., 25 unità USP in un arco di tempo di 8 h.

Sono attualmente in commercio anche preparazioni deposito contenenti ACTH purificato, che vengono somministrate per via i.m. o sottocutanea. Queste preparazioni contengono gelatina o idrossido di zinco e vengono somministrate ogni 1-3 giorni, usualmente alle dosi di 40-80 U. Il tetracosactide è un peptide sintetico corrispondente alla sequenza aminoacidica 1-24 della molecola dell'ACTH. Viene prevalentemente utilizzato a fini diagnostici, somministrando 0,25 mg (corrispondenti a 25 U.) per via i. m. o e. v. La molecola dell'analogo ACTH 1-17 (Alsactide®) si differenzia da quella dell'ormone naturale per la sostituzione della serina con la β-alanina in posizione 1, dell'arginina con la lisina in posizione 17 e per l'aggiunta, al gruppo 17-terminale, di un residuo butilamidico. Queste modificazioni comportano una maggior resistenza alla azione degradativa enzimatica e un effetto corticostimolante più intenso e più prolungato nei confronti di preparazioni a catena più lunga.

Usi diagnostici e impieghi terapeutici dell'ACTH

L'impiego più importante dell'ACTH è nella diagnosi differenziale dell'insufficienza corticosurrenalica allo scopo di accertarne la natura primaria o secondaria. Un normale aumento dei livelli ematici di cortisolo dopo somministrazione di ACTH esclude la possibilità di un'insufficienza corticosurrenalica primitiva (morbo di Addison). Nei casi di insufficienza ipofisaria (deficit di corticotropina ipofisaria con ipofunzione surrenale secondaria), una normale risposta dei livelli plasmatici di cortisolo richiederebbe il trattamento con ACTH. Sebbene questa terapia sia meno attendibile e meno conveniente di quella attuata con appropriati corticosteroidi, l'ACTH ha trovato alcune applicazioni nel trattamento farmacologico dell'insufficienza corticosurrenalica e dei disturbi non endocrini sensibili ai glicocorti-

coidi. L'ACTH possiede un moderato effetto secretogeno dei mineralcorticoidi e può, quindi, causare ritenzione acuta di sali e liquidi. Normalmente questo effetto scompare col protrarsi della terapia, ma rappresenta una potenziale limitazione nell'impiego dell'ACTH in pazienti con insufficienza cardiaca. L'ACTH, ovviamente, non ha alcun effetto terapeutico nel trattamento dell'insufficienza corticosurrenalica primitiva. Inoltre, non esistono prove a favore di un uso terapeutico dell'ACTH nell'insufficienza corticosurrenalica secondaria, tali da farlo preferire al normale trattamento con corticosteroidi. Inoltre, l'ACTH, come è stato già detto, può influenzare la secrezione di altri ormoni con effetti farmacologici ben distinti da quelli dei corticosteroidi.

Una indicazione particolare dell'ACTH è costituita dalla sindrome di West, una forma di epilessia generalizzata (v. ANTIEPILETTICI FARMACI*; EPILESSIA*).

Tossicità clinica dell'ACTH

A parte rare reazioni di ipersensibilità, le manifestazioni tossiche dell'ACTH possono essere ricondotte interamente all'aumentata secrezione dei corticosteroidi (ipertensione, acne, irsutismo, effetti gastrointestinali). L'ACTH può causare ipertrofia delle cellule corticali del surrene, che, alla cessazione del trattamento, può risultare in una transitoria ipofunzionalità ipofisaria conseguente all'eccesso di *feedback* negativo glicocorticoideo. L'ACTH non dovrebbe essere usato in gravidanza in quanto sembrerebbe che il suo uso induca un parziale pseudoermafroditismo nelle femmine neonate.

Bibliografia

Antoni F. A., *Endocr. Rev.*, 1986, **7**, 351.
Axelrod J., Reisine T., *Science*, 1984, **224**, 452.
Bangham D. R. *et al.*, *Bull. WHO*, 1962, **27**, 395.
Bennett H. P. J., McMartin C., *Pharmacol. Rev.*, 1979, **30**, 247.
Berk H. L., Finkelstein J. L., *Brain Res.*, 1981, **226**, 1.
Buckley D. I., Ramachandran J., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1981, **78**, 7431.
deKloet E. R., De Wied D., *Front. Neuroendocrinol.*, 1980, **6**, 157.
De Souza E. B. *et al.*, *Nature*, 1986, **319**, 593.
De Souza E. B. *et al.*, *Science*, 1984, **224**, 1449.
De Wied D., *Frontiers in Neuroendocrinology*, in Ganong W. F., Martini L. eds., 1969, Oxford Univ. Press, London.
Herbert E. *et al.*, *DNA*, 1986, **5**, 68.
Hodgkinson S. C. *et al.*, *Biochem. J.*, 1984, **218**, 703.
Keller-Wood M. E., Dallman M. F., *Endocr. Rev.*, 1984, **5**, 1.
Linton E. A. *et al.*, *Endocrinology*, 1985, **116**, 966.
Mirsky I. A. *et al.*, *Psychosom. Med.*, 1953, **15**, 574.
Noble I. M., *Practitioner*, 1974, **212**, 657.
Reith M. E. A., Neidle A., *Pharmac. Ther.*, 1981, **11**, 1.
Reul J. M. H., deKloet E. R., *Endocrinology*, 1985, **117**, 2505.
Udelsman R. J. *et al.*, *Nature*, 1986, **319**, 147.
Vale W. *et al.*, *Science*, 1981, **213**, 1394.
Whitehouse P. J. *et al.*, *Neurology*, 1987, **37**, 905.
Wynn P. C. *et al.*, *Peptides*, 1984, **5**, 1077.

SERGIO SCACCIANOCE E LUCIANO ANGELUCCI

ACTINOBACILLOSI

F. *actinobacillose*. - I. *actinobacillosis*. - T. *Aktinobazillose*. - S. *actinobacilosis*.

Le actinobacillosi sono entità morbose di prevalente interesse veterinario, che solo in tempi relativamente recenti sono state occasionalmente descritte anche nell'uomo. Ne sono agenti etiologici varie specie di *Actinobacillus* (v. ACTINOBACILLUS GENERE*), piccoli batteri gramnegativi, aerobi-anaerobi facoltativi, che fanno parte della flora commensale delle mucose (digestive, genitali) di vari animali.

La prima descrizione nosografica risale al 1902, a opera di Lignières e Spitz, che osservarono una epizoozia nei bovini in Argentina caratterizzata essenzialmente dalla comparsa di lesioni granulomatose nel sottocute del collo, di consistenza fibrosa, con interessamento, in alcuni casi, della lingua (lingua legnosa), senza localizzazione agli organi parenchimatosi, eccezion fatta per il polmone, in qualche caso.

Nella malattia vi è un tipico coinvolgimento dei linfonodi regionali, come sostanziale differenza anatomoclinica rispetto all'actinomicosi (v.), in cui, peraltro, sono più spesso interessati i tessuti solidi (ad es., ossa mascellari). La lesione da actinobacilli evolve con colliquazione al centro ed estensione periferica, sì da mimare un ascesso freddo, dal quale fuoriesce, per ulcerazione, materiale denso, viscoso, bianco-latteo, inodoro, in cui sono presenti granuli opachi del diametro di 0,4 mm circa. Questi sono assai simili a quelli dell'actinomicosi (v. ACTINOMICETI*), dai quali possono essere differenziati microscopicamente per l'assenza di micelio grampositivo e la presenza, nella zona centrale, ricca di detriti, di piccoli batteri gramnegativi circondati da forme clavate (16 × 8 µm - 99 × 24 µm) anch'esse gramnegative.

La diagnosi di laboratorio viene confermata con l'isolamento colturale e l'identificazione di actinobacilli a partire dal materiale delle lesioni.

La malattia negli animali si verifica più spesso in forma sporadica, quando il rapporto di banale commensalismo del parassita nei riguardi dell'ospite venga ad alterarsi (patogenicità opportunistica), con esaltazione della virulenza del microrganismo che, penetrato nei tessuti molli (mucosa del palato, gengive, lingua, sottocute, etc.), può dar origine alla manifestazione patologica.

L'a. può, più raramente, decorrere come polmonite, pleurite, miocardite, meningite e come evento setticemico.

Variabilità di tropismo d'ospite sembra sussistere per i differenti actinobacilli: così *A. lignieresii* colpisce soprattutto bovini e ovini, mentre *A. equuli* è stato riscontrato quale agente di malattia (nefrite, meningite, endocardite, artrite purulenta, etc.) nei cavalli e suini; *A. suis* è risultato agente di malattia soprattutto nei suini e *A. capsulatus* è stato riscontrato associato ad artrite nei conigli.

Per quanto riguarda l'uomo, l'a. è un evento piuttosto raro, conseguente talora a rapporti con animali (ad es., morsicature), tanto da potersene ipotizzare un rischio professionale.

Anche se sono state espresse riserve sull'etiologia da *A. lignieresii* dei casi descritti da Flamm e Wiedemann nel 1962, l'actinobacillo certamente più interessante in patologia umana è l'*A. actinomycetemcomitans*. Esso è riconosciuto agente causale (da solo o in associazione con *Actinomyces israelii*) dei 19 casi umani, prevalentemente endocarditi, raccolti nella rassegna di Vandepitte *et al.* del 1977 (v. ACTINOMICOSI*).

Oltre alle segnalazioni di questi AA., la letteratura medica si è arricchita più recentemente di altre descrizioni di casi di endocardite, pericardite, osteomielite, ascessi in organi interni (cervello), setticemia e anche di infezione delle vie urinarie.

Circa la relativa frequenza dell'endocardite tra i vari quadri patologici, è presumibile che l'emodinamica svolga un ruolo importante nella localizzazione dell'actinobacillo, come, del resto, di vari altri agenti batterici, a livello delle valvole endocardiche, una volta che il microrganismo, superate le difese dell'ospite, abbia determinato batteriemia.

La sindrome, che ha evoluzione febbrile di solito di lunga durata, non presenta segni patognomonici e non si differenzia clinicamente dalle forme croniche o subacute riferibili a vari altri agenti batterici. Solo indagini microbio-

logiche ripetutamente effettuate possono accreditare l'etiologia da actinobacilli attraverso l'isolamento colturale, in assenza di positività per altri microrganismi (batteri, miceti, virus, etc.).

La terapia poggia fondamentalmente sull'impiego di antibiotici, tra i quali risultano di solito efficaci il cloramfenicolo, le tetracicline, la carbenicillina, la streptomicina.

L'esecuzione dell'antibiogramma può consentire una terapia guidata, che è stata praticata con successo, in qualche caso, anche a mezzo di cefazolina, penicillina, ampicillina ed eritromicina.

Bibliografia

Flamm H., Wiedermann G., *Z. Hyg. Infekt.*, 1962, **148**, 368.
Horowitz E. A., Pugsley M. P. *et al.*, *J. Infect. Dis.*, 1987, **155**, 152.
Lignières J., Spitz G., *Bull. Soc. Méd. Vét.*, 1902, **20**, 487.
Mauff A. C., Miller S. *et al.*, *S. Afr. Med. J.*, 1983, **63**, 580.
Peters J., Robinson F. *et al.*, *Am. J. Med. Sci.*, 1983, **286**, 35.
Vandepitte J., de Geest H., Jousten P., *J. Clin. Pathol.*, 1977, **30**, 842.
Wilson A. P. R., Scott G. M. *et al.*, *J. R. Soc. Med.*, 1984, **77**, 1048.
Wilson G., *Actinomycosis, actinobacillosis and Related Diseases*, in *Topley and Wilson's Principles of Bacteriology, Virology and Immunity*, 1984, 7 ed., Arnold, Butler and Tanner, London.

GIUSEPPE CAROLI

ACTINOBACILLUS GENERE

(gr. e lat. 'bacillo raggiato')

Nell'edizione del 1984 del *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology* il genere *Actinobacillus* è incluso, come terzo, nella famiglia *Pasteurellaceae*, nella sezione 5 che riunisce «i microrganismi gramnegativi di forma bastoncellare, aerobi-anaerobi facoltativi». I membri del g. *A.* presentano notevoli affinità con quelli dei generi *Pasteurella* (v. PASTEURELLA GENERE) ed *Haemophilus* (v. HAEMOPHILUS GENERE), componenti, appunto, della stessa famiglia, sia per le strette correlazioni genetiche, sia, conseguentemente, sul piano delle proprietà morfologiche, colturali e biochimiche e per comunanze antigeniche; caratteristica che avvicina i tre generi è anche la presenza di demetilmenachinoni nella catena respiratoria.

Le specie riconosciute sono attualmente 5: *Actinobacillus lignieresii*, *A. equuli*, *A. suis*, *A. capsulatus* e *A. actinomycetemcomitans*, quest'ultimo meno strettamente correlato, tanto che se ne prospetta la possibilità di futura attribuzione a un nuovo genere. Altri microrganismi presentano caratteristiche molto simili agli actinobacilli, ma non hanno ancora sicura collocazione tassonomica, venendo perciò considerati, come nel caso di *A. seminis*, quali specie di incerta sede. Si tratta di specie che fino a tempi recenti erano ritenute come veri e propri actinobacilli (*A. actinoides*, *A. piliformis*, *A. salpingitidis*, *A. moniliformis* o *Streptobacillus moniliformis*, etc.) e di altre che soltanto recentemente sono state proposte per l'afferenza al g. *A.* come nel caso di *A. hominis*.

Sono invece scorporati dal genere in questione, con univoca decisione del Comitato di esperti, microrganismi indicati in passato come *A. mallei* e *A. pseudomallei* e ormai inclusi a pieno titolo nel genere *Pseudomonas* (v. PSEUDOMONAS GENERE; MORVA; MELIOIDOSI).

Gli actinobacilli sono, come già detto, batteri gramnegativi, aerobi-anaerobi facoltativi, di forma prevalentemente bastoncellare (0,3-0,5 × 0,6-1,4 μm), ma con interposte forme coccoidi che si dispongono spesso a un polo dei bastoncelli, venendo a formare coppie o, più raramente, catenelle. Non sono sporigeni né acidoresistenti; risultano immobili nelle osservazioni a fresco e presentano, in preparazioni microscopiche per immersione in inchiostro di china, uno strato mucoso extracellulare, anche se soltanto una specie mostra una vera e propria capsula (*A. capsulatus*).

Sono microrganismi chemiorganotrofi non particolarmente esigenti per la crescita, anche se si giovano di terreni arricchiti, quali l'agar-sangue (ove di solito non viene provocata emolisi) e l'agar-siero. Pur presentando metabolismo fondamentalmente anaerobio crescono particolarmente bene in ambiente aerato, a temperature variabili dai 20 ai 42 °C, con *optimum* a 37 °C, dando luogo, sulla superficie dell'agar, a colonie piccole, fortemente adese al terreno e perciò difficilmente rimovibili, che, a seguito di incubazione prolungata per 48 h, si accrescono con espansioni filamentose, tanto da assumere aspetto stellato (donde il nome). Le colture risultano scarsamente resistenti all'invecchiamento, perdendo di solito la loro vitalità in 1 settimana circa. Gli actinobacilli sono solitamente catalasipositivi e ossidasipositivi e sono provvisti di fosfatasi; essi attaccano con diverso *pattern* i vari carboidrati producendo acido, ma non gas, e sono dotati di β-galattosidasi. Tutte le specie hanno la capacità di ridurre i nitrati a nitriti e quasi tutte sono provviste di ureasi. Di solito non producono H_2S, non hanno attività decarbossilasica sui vari aminoacidi e non hanno capacità di fluidificare la gelatina.

Gli actinobacilli meglio studiati presentano struttura antigenica complessa per la presenza di un antigene somatico termostabile e di uno superficiale termolabile, con possibilità di suddivisione in tipi. Poco conosciuta è invece la struttura antigenica di *A. suis*, mentre quella di *A. actinomycetemcomitans* è ben nota e univoca. Almeno un determinante dell'antigene somatico appare essere comune a vari actinobacilli e responsabile di stretta correlazione anche con alcune pasteurelle, mentre reazioni crociate per comunanza di altri antigeni sono state descritte, sia tra actinobacilli e pasteurelle, sia tra actinobacilli e *Pseudomonas mallei*.

È infine da segnalare che dal punto di vista della composizione in basi del DNA, gli actinobacilli risultano possedere un rapporto guanina-citosina (G + C) compreso tra 40 e 43 mol %.

Molti membri del g. *A.* sono stati descritti come microrganismi commensali e talora patogeni opportunisti per animali diversi, mentre, sotto l'aspetto patogenetico per l'uomo, le specie *A. lignieresii* e *A. actinomycetemcomitans* sono le due più coinvolte (v. ACTINOBACILLOSI*).

Membri del g. *A.* sono comunemente riscontrati come banali ospiti nel tratto alimentare, nell'apparato genitale e respiratorio di numerosi mammiferi potendo in qualche caso assumere ruolo patogeno solo per il verificarsi di condizioni favorenti l'impianto nei tessuti profondi. Anche la patogenicità sperimentale risulta relativamente bassa per i vari actinobacilli.

A. lignieresii. – È la specie tipo del genere, così denominata da Brumpt nel 1910 in onore del batteriologo Lignières, che, insieme a Spitz, aveva per la prima volta isolato questo microrganismo da un caso di malattia in bovino. Esso può essere ritrovato con relativa frequenza nel contenuto del rumine bovino ricorrendo a piastre di agar-sangue reso selettivo dall'aggiunta di nistatina (200 U./ml) e oleandomicina (1 μg/ml). Come gli altri actinobacilli mostra pleomorfismo notevole, con forme coccoidi miste a bastoncelli e forme lunghe streptobacillari, in dipendenza dalle condizioni colturali. Dopo colorazione col metodo di Ziehl-Neelsen modificato da Bosworth, esso presenta una caratteristica disposizione a forma di clave radiali nei piccoli granuli osservabili nelle lesioni di animali e del tutto simili a quelle riscontrabili nell'actinomicosi.

Le colonie in agar appaiono circolari, traslucide, grigiastre, del diametro di 1-4 mm dopo 24 h a 37 °C. Benché si sviluppi particolarmente bene sui terreni arricchiti, cresce anche sull'agar di MacConkey. Dà, in terreno liquido, crescita fioccosa con intorbidamento uniforme. È facilmente distrutto dal calore a 62 °C per 10 min ed è sensibile a cloramfenicolo, streptomicina, tetracicline. Variabile è la capacità di attacco dei vari zuccheri; più frequentemente è prodotto acido da glicoso, maltoso, mannitolo, saccaroso e xiloso. A differenza degli altri actinobacilli, produce H_2S.

Dal punto di vista antigenico, nell'ambito di questa specie sono differenziabili 6 tipi e 2 sottotipi sulla base dell'antigene somatico termostabile; i ceppi isolati dai bovini ricadono frequentemente nel tipo 1, mentre si distribuiscono nei tipi 2, 3 e 4 quelli provenienti dagli ovini.

A. actinomycetemcomitans. – Morfologicamente simile ad *A. lignieresii*, deriva il nome dalla frequenza con cui viene isolato dai cosiddetti «granuli di solfo» in associazione con *Actinomyces israelii* (v. ACTINOMICOSI*). È stato descritto per la prima volta da Klinger nel 1912. Cresce in terreno liquido con intorbidamento granulare subito sotto la superficie. In terreno solido (agar-sangue, agar-ascite) dà luogo a colonie piccole (1 mm circa in 2-3 giorni), aderenti all'agar, di forma stellata o a «sigari incrociati». La crescita è stimolata dalla condizione di microaerofilia determinabile per inclusione nell'ambiente gassoso di concentrazioni elevate di CO_2 (>0,5%); essa non si verifica comunque per incubazione a temperature inferiori ai 25 °C, né in agar di MacConkey.

Variabile è l'attacco degli zuccheri, ma i vari stipiti producono acido quasi sempre da glicoso, mannoso e maltoso. A differenza di altri actinobacilli non presenta ureasi. Alcuni AA. sostengono che sia possibile una sua differenziazione primaria dall' *A. lignieresii* in base alla buona capacità di crescita di *A. actinomycetemcomitans* in anaerobiosi, ma non in terreno colturale costituito dal latte, e alla sua mancanza di patogenicità sperimentale per la cavia e di produzione di indolo in condizioni standard.

A. actinomycetemcomitans mostra buona sensibilità ad antibiotici, quali tetracicline, CAF, streptomicina, carbenicillina, e di discreto livello verso eritromicina e ampicillina.

Bibliografia

Kilian M., Frederiksen W., Biberstein E. L., *Haemophilus, Pasteurella and Actinobacillus*, 1981, Academic Press, London.
Lignières J., Spitz G., *Bull. Soc. Méd. Vét.* 1902, **20**, 487.
Phillips J. E., *Genus III. Actinobacillus*, in *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*, vol. 1, 1984, Williams & Wilkins, Baltimore.
Wilson G., *Actinomyces, Nocardia and Actinobacillus*, in *Topley and Wilson's Principles of Bacteriology, Virology and Immunity*, 1984, 7 ed., Arnold, Butler and Tanner, London.

GIUSEPPE ARMANI

ACTINOMICETI [v. vol. I, col. 401]

Generalità

Gli Actinomiceti rappresentano un gruppo vario ed eterogeneo di microrganismi, appartenenti alla classe degli *Schizomycetes*, caratterizzati dal presentare, in tutti gli stadi dello sviluppo, o solo in alcuni periodi del loro ciclo vitale, forme allungate o ramificate, simili nell'aspetto, ma non nelle dimensioni, alle ife fungine.

Le loro caratteristiche morfologiche, l'aspetto pseudomiceliale delle loro colonie, la similitudine delle manifestazioni cliniche da essi provocate con quelle fungine, hanno indotto, nel passato, a intravedere una stretta relazione tra A. e funghi, relazione che attualmente non può più essere ammessa. Si tratta, infatti, di organismi procarioti nei quali è assente la membrana nucleare della cellula eucariotica fungina e la parete cellulare, priva della chitina propria di quest'ultima, presenta, invece, la composizione chimica del *cell-wall* batterico (ac. muramico e/o ac. diaminopimelico). Anche le dimensioni degli A. sono quelle proprie dei batteri: in particolare i filamenti hanno una larghezza massima di 2 µm e possono frammentarsi in forme bacillari, proprietà che non hanno le ife tubulari dei miceti, la cui larghezza minima è di 4-5 µm. Infine, essi sono sensibili agli antibiotici antibatterici e non agli antifungini.

Come è noto, una più esatta sistematica di questi microrganismi è stata ottenuta dalle ricerche di Waksman (1888-1973) che ha distinto il genere *Actinomyces*, comprendente i microrganismi microaerofili e anaerobi responsabili dell'actinomicosi, dal genere *Nocardia*, comprendente i ceppi aerobi. Più recentemente gli A. del genere *Nocardia* (v. NOCARDIA GENERE) sono stati sistemati nella famiglia separata delle *Nocardiaceae* mentre, nella famiglia delle *Actinomycetaceae*, al genere *Actinomyces* si sono aggiunti altri generi (tab. I).

Sistematica e morfologia degli Actinomiceti

Gli A. vengono classificati nell'ordine degli *Actinomycetales*, apparentato con il gruppo dei batteri difteroidi o «corineformi».

L'ordine degli *Actinomycetales* include numerose famiglie, generi e specie la cui classificazione è tuttora abbastanza controversa. Nella tab. I è riportata una tassonomia di recente proposta (Rippon, 1982) che comprende tutti gli A. patogeni per l'uomo e gli animali e i gruppi a essi correlati.

Vi sono tali e tante variazioni nella morfologia degli A. che, per descriverle, bisognerebbe prendere in esame le singole famiglie e i singoli generi.

In generale, si può dire che gli A. crescono sotto forma di filamenti sottili, diritti od ondulati, di 0,5-0,8 µm di diametro. Queste cellule filiformi, che vengono ancora definite *ife* per analogia con le unità morfologiche fondamentali dei funghi, possono essere settate e presentano dicotomie e/o ramificazioni laterali. Sui terreni solidi la maggior parte di essi formano un *micelio vegetativo* (o *primario*) che cresce al di sopra e dentro l'agar. Vi è poi il *micelio aereo* (o *secondario*) che cresce al di sopra del substrato nutritivo. In alcuni casi, il micelio primario ha vita breve e si suddivide in elementi bacillari o coccoidi che possono essere flagellati. Alcune specie in cui il micelio è praticamente assente, vengono comprese tra le *Actinomycetales* perché hanno in comune con esse altre proprietà, come l'aspetto morfologico, difteroide o filamentoso, o le intricate modalità di sporulazione. La formazione di spore (o *conidi*) è una caratteristica di diverse famiglie di A. Esse possono essere prodotte singolarmente nell'ifa, o a coppie, o sotto forma di più o meno lunghe catene che, avvolte dalla parete ifale residua, si presentano rettilinee, intrecciate o disposte «a spirale». Come hanno evidenziato gli studi di microscopia elettronica, la morfologia delle spore può essere molto varia e, in talune famiglie, la sporulazione avviene all'interno di sottili guaine fibrose (*sporangi*).

Gli A. vengono separati in gruppi sulla base delle caratteristiche fisiologiche (metabolismo fermentativo od ossidativo), morfologiche (tipo e stabilità del micelio; tipo, numero e disposizione delle spore; possibilità di frammentazione del micelio o sua sepimentazione, etc.), fisiche (resistenza al calore) e chimiche (composizione del *cell-wall* e della cellula intera, *pattern* fosfolipidico, etc.).

Gli A. fermentativi sono dei microrganismi morfologicamente semplici: non formano micelio aereo, né spore. Il

TAB. I. ORDINE DEGLI *ACTINOMYCETALES*: ACTINOMICETI E MICRORGANISMI TASSONOMICAMENTE CORRELATI

(da Rippon, 1982)

Famiglia	Genere
1. *Actinomycetaceae*	*Actinomyces* (Harz, 1877)
	Arachnia (Pine e Georg, 1969)
	Bacterionema (Gilmour *et al.*, 1961)
	Bifidobacterium (Orla Jensen, 1924)
	Rothia (Georg e Brown, 1967)
2. *Mycobacteriaceae*	*Mycobacterium* (Lehmann e Neumann, 1896)
3. *Dermatophilaceae*	*Dermatophilus* (Van Saceghem, 1915)
	Geodermatophilus (Luedemann, 1968)
4. *Frankiaceae*	*Frankia* (Brunchorst, 1886)
5. *Nocardiaceae*	*Micropolyspora* (Lechevalier *et al.*, 1961)
	Nocardia (Trevisan, 1889)
	Rhodococcus (Zopf, 1891)
	Saccharopolyspora (Lacey e Goodfelow, 1975)
6. *Thermomonosporaceae*	*Actinomadura* (Lechevalier e Lechevalier, 1970)
	Microbispora (Nonomura e O'Hara, 1957)
	Nocardiopsis (Meyer, 1976)
7. *Streptomycetaceae*	*Streptomyces* (Waksman e Henrici, 1943)
	Intrasporangium (Kalokoutskii *et al.*, 1967)
	Nocardioides (Prauser, 1976)
8. *Micromonosporaceae*	*Micromonospora* (Ørskov, 1923)
9. *Thermoactinomycetaceae*	*Thermoactinomyces* (Tsiklinsky, 1899)
Non assegnati	*Oerskovia* (Prauser *et al.*, 1970)
	Promicromonospora (Krasilnikov *et al.*, 1961)
Actinomiceti corineformi	
Corynebacteriaceae	*Corynebacterium* (Lehmann e Neumann, 1896)

loro micelio vegetativo può essere ben sviluppato o rudimentale. A questo gruppo appartengono gli A. anaerobi o microaerofili (ad es., *Actinomyces* spp., *Bifidobacterium* spp., *Arachnia* spp.). La maggior parte degli A. sono tuttavia aerobi e hanno un metabolismo prevalentemente ossidativo.

Oltre alle caratteristiche morfologiche e fisiologiche, va assumendo sempre maggiore importanza, nell'identificazione tassonomica degli A., lo studio della loro composizione chimica, e in particolare di quella del *cell-wall* (tab. II). L'ac. diaminopimelico (DAP) è presente nei peptoglicani che costituiscono i più comuni tipi di *cell-wall* (dal I al IV gruppo dell'apposita classificazione, in cui trovano sistemazione la maggior parte degli A. aerobi). Esso manca nella parete cellulare di *Actinomyces* spp. (gruppo V) e negli altri gruppi. Il DAP può essere facilmente determinato, sotto forma di uno dei suoi 3 diversi isomeri, nell'idrolisato delle cellule batteriche intere. In molti casi è possibile più semplicemente risalire al tipo di *cell-wall* ricercando alcuni zuccheri presenti nell'idrolisato stesso. Inoltre la determinazione degli ac. micolici prodotti dai batteri e quella dei loro componenti fosfolipidici consente di differenziare ulteriormente gli A. tra di loro.

Al tipo I di *cell-wall* appartiene il genere *Streptomyces* di cui sono state descritte più di un centinaio di specie, provviste di un abbondante micelio aereo che contiene lunghe catene di spore (*conidi*). Al tipo II appartiene il genere *Micromonospora*, privo di micelio aereo e con un singolo conidio. Al tipo III di *cell-wall* appartengono microrganismi molto diversi tra loro da un punto di vista morfologico, fisiologico e anche ecologico. Si distinguono, in questo gruppo, gli A. che producono maduroso (3-*o*-metil-D-galattoso), come *Actinomadura madurae* e *Dermathophilus congolensis*, e quelli madurosonegativi, come *Thermoactinomyces* spp., che possiedono endospore dotate di elevata resistenza al calore (*termofili*). Al tipo IV appartengono gli importanti generi *Mycobacterium* e *Nocardia*, oltre ad alcuni membri del genere *Corynebacterium*.

La suddivisione degli A. in base alla loro composizione fisicochimica interseca la faticosa separazione in famiglie fino a ora raggiunta (tab. I) e la rende, pertanto, ancora insoddisfacente.

Tutti, o quasi tutti, gli A. sono grampositivi, mentre sono acidoresistenti le *Mycobacteriaceae* e la maggior parte delle *Nocardiaceae*. Negli strisci colorati dei tessuti o dell'espettorato, *Actinomyces* appare sotto forma di piccolissimi bacilli con una o due biforcazioni, mentre *Nocardia*, particolarmente *N. asteroides*, può presentare lunghi filamenti con ramificazioni, in aggiunta alle forme bacillari. Frequentemente, nelle forme di actinomicosi viscerale si trovano chicchi o granuli, i quali non sono altro che microcolonie dell'agente patogeno che si colorano con ematossilina-eosina. Questa colorazione non evidenzia, però, i singoli filamenti e i bacilli che, appartenendo a dei batteri, non vengono evidenziati neppure dal PAS: criterio, quest'ultimo, che può essere utilizzato per distinguere, nelle preparazioni istologiche, l'etiologia fungina da quella actinomicotica. Tutte le forme morfologiche degli A. possono essere evidenziate con l'impregnazione argentica.

Sia le spore che il micelio degli A. crescono in subcoltura. Sui terreni solidi, le colonie delle forme aerobiche hanno una consistenza secca o dura; sono talvolta grinzose, aderenti o conficcate nel terreno. In alcuni casi, specialmente negli *Streptomyces*, la colonia appare friabile o gessosa per la formazione di micelio aereo. Le colonie di *Actinomyces* appaiono rilevate, a cumulo, opache o lucenti, con margini irregolari o lobate (*«a dente molare»*).

Nei terreni liquidi la crescita avviene sotto forma di una pellicola a superficie rugosa o, più spesso, sotto forma di fiocchi o di aggregati che aderiscono alle pareti del matraccio, specialmente sulla superficie e al fondo di essa.

È frequente tra gli A. la produzione di pigmento che varia notevolmente in rapporto al ceppo, al terreno di coltura e alla temperatura in cui avviene la crescita. Occorre differenziare la pigmentazione del micelio vegetativo da quella del micelio aereo, che contiene le spore, e da quella del terreno in cui il pigmento si diffonde.

TAB. II. PRINCIPALI COSTITUENTI DEL *CELL-WALL* DEGLI ACTINOMICETI

(da Lechevalier H. A. e Lechevalier M. P., 1981)

Tipo di *cell-wall*	Principali costituenti[a]	Generi esemplificativi
I	L-DAP[b], glicina	*Streptomyces*
II	*meso*-DAP, glicina	*Micromonospora*
III	*meso*-DAP	*Actinomadura*
IV	*meso*-DAP, arabinoso, galattoso	*Nocardia*
V	Lisina, ornitina	*Actinomyces israelii*
VI	Lisina (ac. aspartico, galattoso)	*Oerskovia*

a) Tutte le preparazioni del *cell-wall* contengono maggiori quantità di alanina, ac. glutammico, glicosamina e ac. muramico.
b) DAP = ac. 2,6-diaminopimelico.

Distribuzione e patogenicità degli Actinomiceti

Gli A. sono ubiquitari. Si trovano nel terreno, sotto tutte le latitudini, nell'acqua dolce dei fiumi e dei laghi, nell'acqua del mare, nelle sostanze in decomposizione: insomma, in tutti gli ambienti compatibili con la vita.

Le forme saprofitiche presenti nel suolo, soprattutto i generi *Streptomyces* e *Nocardia*, svolgono assieme ad altri batteri, un ruolo importante nella mineralizzazione della sostanza organica in quanto utilizzano una gran quantità di sostanze azotate e di derivati del carbonio e hanno attività proteolitica.

Alcuni A. sono parassiti obbligati delle piante e la loro importanza patogena per l'uomo, così come quella degli A. che vivono nella polvere del suolo, è unicamente legata alle loro implicazioni con la patogenesi di alcune malattie allergiche, soprattutto dell'apparato respiratorio (ad es.: alveolite allergica, *farmer's lung syndrome* [v. POLMONITE, XII, 680], etc.).

Altri A. possono essere isolati dall'uomo e/o dagli animali nei quali provocano malattie, anche piuttosto gravi, denominate *actinomicosi* (v.*). Inizialmente il termine actinomicosi includeva tutte le manifestazioni patologiche provocate dagli A., aerobi e anaerobi. Con la suddivisione di questi ultimi in generi diversi prima e successivamente in famiglie diverse, il termine di *actinomicosi* viene riservato praticamente alle affezioni provocate da *Actinomyces* spp. e dagli altri anaerobi e microaerofili correlati, mentre le affezioni provocate da *Nocardia* e dalle altre specie aerobiche correlate prendono il nome di *nocardiosi* (v.).

La maggior parte degli A. patogeni per l'uomo fanno parte della flora abituale del cavo orale e delle cripte tonsillari e hanno uno scarso potere invasivo. Probabilmente esplicano la loro azione patogena grazie all'azione favorente di traumi tessutali, in associazione con altri patogeni. Essi sono stati chiamati in causa anche nella formazione della placca dentaria e nella patogenesi delle parodontopatie e della carie dentaria.

Del genere *Nocardia* (v. NOCARDIA GENERE), *N. brasiliensis* è probabilmente la specie più virulenta, mentre *N. asteroides* è considerato un germe opportunista come la maggior parte degli A. che provocano infezioni polmonari e sistemiche, soprattutto nell'ospite compromesso. *N. caviae*, *Actinomadura madurae*, *A. pelletieri* e *Streptomyces somaliensis*, pur essendo dei saprofiti del suolo, sono stati tutti implicati nella patogenesi del micetoma actinomicotico dell'uomo e degli animali.

Le infezioni provocate dagli A. evocano una risposta infiammatoria acuta di tipo purulento, seguita da una reazione infiammatoria cronica e, talvolta, da una disseminazione ematogena. Il grado e la severità della malattia dipendono, come sempre, dalle condizioni dell'ospite e dalla virulenza del germe.

Infine, uno degli elementi di maggior interesse che riguarda gli A., il quale ha attirato su di essi l'attenzione di molti ricercatori, è la proprietà che spesso essi hanno di produrre, oltre ai pigmenti cui abbiamo accennato, anche: antibiotici, vitamine (B_{12}) ed enzimi.

Il continuo isolamento e la messa in coltura di nuovi ceppi di A. negli ultimi decenni ha portato alla scoperta di diverse centinaia di sostanze, molte delle quali dotate di attività antibatterica, antifungina e perfino antineoplastica. Ricordiamo tra di esse: quasi tutti gli antibiotici di prima generazione scoperti dopo la penicillina (tetracicline, cloramfenicolo, macrolidi, aminoglicosidi, vancomicina, cicloserina, rifampicina) e uno dei più importanti gruppi di antibiotici dell'ultima generazione, le *cefamicine* (v.*), prodotte da microrganismi del genere *Streptomyces* (v. STREPTOMYCES GENERE) e apparentate con le cefalosporine (v.*).

V. anche: ACTINOMICOSI*; ACTINOMYCES GENERE*.

Bibliografia

Holt J. G., *The Shorter Bergey's Manual of Determinative Bacteriology*, 1977, 8 ed., Williams & Wilkins, Baltimore.
Lechevalier H. A., Lechevalier M. P., *Introduction to the Order Actinomycetales*, in Starr M. P., Stolp H., Trüpper H. G., Balows A., Schlegel H. G., *The Prokaryotes*, vol. II, 1981, Springer-Verlag, Berlin.
Rippon J. W., *Medical Mycology. The Pathogenic Fungi and the Pathogenic Actinomycetes*, 1982, Saunders, Philadelphia.

ELIGIO PIZZIGALLO

ACTINOMICINE [v. vol. I, col. 405]

Actinomicina D (dactinomicina)

Del gruppo delle actinomicine la dactinomicina (actinomicina D; Cosmegen®), è la sola largamente impiegata in clinica nel trattamento delle neoplasie.

La dactinomicina appartiene al gruppo degli agenti intercalanti, così denominati in quanto, disponendosi tra le coppie di basi delle due eliche del DNA, ne impediscono la separazione. Ne consegue che l'attività della RNA-polimerasi viene impedita e quindi la trascrizione della molecola di DNA non può procedere.

Un altro possibile meccanismo citotossico della dactinomicina consiste nella dimostrata produzione di radicali perossidi liberi, in vicinanza delle membrane cellulari.

Farmacocinetica della dactinomicina

Scarsamente assorbita dal tratto gastroenterico, viene somministrata esclusivamente per via e. v., essendo assai irritante per i tessuti molli.

La sua farmacocinetica presenta una fase iniziale di rapida clearance plasmatica, della durata di 1 h circa, mentre successivamente la distribuzione ai tessuti è molto più lenta, con una emivita plasmatica di 36 h. La dactinomicina si concentra nel fegato, midollo emopoietico, rene e milza, non attraversa la barriera ematoencefalica, mentre sembra in grado di oltrepassare la placenta.

Non viene metabolizzata nell'organismo e viene eliminata immodificata per il 50% con la bile e per il 20-30% con le urine.

Indicazioni cliniche della dactinomicina

La dactinomicina viene utilizzata come farmaco di prima scelta nella chemioterapia di combinazione di alcune neoplasie pediatriche e, in particolare, nel trattamento del tumore di Wilms e del sarcoma di Ewing.

Nei tumori dell'adulto la dactinomicina viene impiegata nella chemioterapia di combinazione delle neoplasie maligne del trofoblasto metastatiche (gestocoriocarcinoma), nelle pazienti a medio e alto rischio, insieme al metotrexate e alla ciclofosfamide (MAC III) con ottimi risultati: 70-80% di remissioni complete.

Inoltre, sempre nel gestocoriocarcinoma, è utilizzata, come farmaco di seconda scelta, al posto del metotrexate nei casi a basso rischio, qualora un'insufficienza epatica o renale controindichi l'impiego del metotrexate.

La dactinomicina è stata impiegata nel trattamento dei tumori disseminati non seminomatosi del testicolo, ma attualmente non è indicata la sua utilizzazione come farmaco di prima scelta, essendo nettamente superiori le combinazioni con cisplatino, bleomicina, vinblastina o etoposide (PVB o PEB).

La dactinomicina è anche attiva nel sarcoma di Kaposi, nei linfomi e nel rabdomiosarcoma.

La dose considerata ottimale è di 15 μg/kg/*die* per 5 giorni consecutivi ogni 6 settimane, dose assai bassa in rapporto al potente effetto antitumorale del farmaco e alla

grave mielodepressione che esso induce. La principale tossicità è ematologica con nadir di mielodepressione tra il 14° e il 21° giorno e rischio, quindi, di complicanze infettive. Il secondo effetto collaterale di rilievo è dato dalla tossicità gastrointestinale con nausea e vomito a poche ore dalla somministrazione del farmaco.

La dactinomicina può determinare un aumento degli effetti collaterali della radioterapia accentuando eritema e mucositi e causando anche una riattivazione delle lesioni cutanee da radiazioni sino a molto tempo dopo la fine del trattamento radiante.

Bibliografia

Berkowitz R. S., Goldstein D., Bernstein M., *Gynecol. Oncol.*, 1984, **19**, 173.

Crooke S. T. in Chabner B. A., Pinedo H. M., *The Cancer Pharmacology Annual*, 1983, Excerpta Medica, Amsterdam, p. 69.

LUCIO CRINÒ

ACTINOMICOSI [v. vol. I, col. 410]

SOMMARIO

Introduzione

L'*actinomicosi* è una malattia infettiva cronica, che colpisce l'uomo e il bestiame (bovini, ovini, equini, etc.). È caratterizzata dalla comparsa di lesioni infiammatorie granulomatose, superficiali e profonde, che vanno incontro a colliquazione purulenta determinando la formazione di ascessi e di seni fistolosi multipli e profondi. L'essudato contiene granuli duri e lobulati (*granuli di solfo*), vere e proprie microcolonie dell'agente patogeno, che possono raggiungere 1-2 mm di diametro.

Originariamente, con il termine di *a.* si intendevano tutte le infezioni provocate dagli actinomiceti, anaerobi e aerobi. Attualmente, con la suddivisione degli actinomiceti in diverse famiglie, si deve intendere per *a.* le affezioni provocate dalle sole *Actinomycetaceae* (v. ACTINOMICETI*).

La malattia umana è divenuta rara e viene spesso diagnosticata retrospettivamente a causa dell'abitudine estremamente diffusa di somministrare antibiotici al più piccolo sintomo di malattia infettiva. Gli agenti etiologici, *Actinomyces* e altri generi a essi correlati, sono infatti molto sensibili ai principali farmaci antibatterici, compresi la penicillina e i sulfamidici.

La scarsa igiene orale e la carie dentaria rappresentano ancora i fattori predisponenti più frequenti, ma altri, come vedremo, se ne sono aggiunti, come l'uso di dispositivi intrauterini (v. UTERO).

Etiopatogenesi

Gli agenti etiologici dell'a. umana e animale appartengono agli schizomiceti, e precisamente all'ordine degli *Actinomycetales* e alla famiglia delle *Actinomycetaceae* (v. ACTINOMICETI*). Attualmente si ritiene che possano essere responsabili dell'a. non soltanto la maggior parte delle specie del genere *Actinomyces* ma anche alcune specie appartenenti ad altri generi della stessa famiglia (*Arachnia* e *Bifidobacterium*).

A. bovis è l'agente abituale dell'a. del bestiame e *A. israelii* è il principale agente dell'a. umana. *A. naeslundii*, *A. viscosus*, *A. meyeri* e *A. odontolyticus*, che provocano manifestazioni analoghe nell'uomo, sono, come *A. israelii*, ospiti abituali del cavo orale e probabilmente si ritrovano anche nel distretto intestinale e in quello vaginale. *A. odontolyticus* e *A. naeslundii* non sono stati isolati negli animali, mentre *A. israelii* e *A. viscosus* sono stati correlati con l'a. di varie specie animali (bovini, equini, suini, etc.).

Fig. 1. Aspetto microscopico di *A. israelii*: colorazione di Gram. (*Per cortesia della dott.ssa G. Morace, Istituto di Microbiologia dell'Università Cattolica del S. Cuore, Roma*).

Degli altri generi e specie delle *Actinomycetaceae*, *Arachnia propionica*, isolato per la prima volta dal canale lacrimale dell'uomo, è stato identificato in alcuni casi tipici di a. umana. *Bacterionema matruchotii* e *Rothia dentocariosa*, pur essendo stati isolati dal cavo orale, dalle tasche periodontali e dai tessuti cariosi, non sono mai stati correlati con certezza con la malattia umana, come è invece avvenuto per *Bifidobacterium eriksonii*, altro saprofita del cavo orale dell'uomo e degli animali.

Gli *Actinomyces* responsabili dell'a. umana sono batteri immobili, anaerobi (o microaerofili), grampositivi, che non formano spore. Si presentano, da un punto di vista morfologico, come filamenti ramificati o con aspetto difteroide o anche in forma bacillare o coccoide (fig. 1). Sono batteri fermentanti che producono, come prodotti della fermentazione del glicoso, gli acidi: acetico, lattico, formico e succinico, ma non l'ac. propionico. Gli aminoacidi presenti nel *cell-wall* di questi batteri sono: alanina, ac. glutammico e lisina, con ac. aspartico o ornitina; non sono invece presenti ac. diaminopimelico e glicina. Gli zuccheri del *cell-wall* sono: glicoso, galattoso, ramnoso, deossitaloso, fucoso e mannoso, ma non arabinoso e xiloso.

A. israelii cresce meglio in anaerobiosi, anche se alcuni ceppi sono microaerofili e altri crescono in aerobiosi, dopo prolungata incubazione, specialmente in presenza di CO_2. Le colonie possono essere lisce o rugose. Colonie giovani (di 2-3 giorni) presentano, al microscopio da dissezione, sottili filamenti radiali (*colonie «a ragno»*). Quando raggiungono l'età di 7-14 giorni, le colonie spesso appaiono rilevate, bianche, opache o lucenti, con margini irregolari o lobati (*colonie «a dente molare»*) (fig. 2). Benché la mancanza del micelio aereo sia una caratteristica del genere *Actinomyces*, alcune colonie di *A. israelii* possono produrre corte ife aeree. *A. israelii* è stato isolato dalla saliva, dalla superficie dentaria, dalle cripte tonsillari e dalle gengive, nel 30-50% dei campioni opportunamente coltivati. È il principale agente dell'a. umana, anche se il suo primato

Fig. 2. Colonie isolate di *A. israelii* in agar sangue. (*Per cortesia della dott.ssa G. Morace, Istituto di Microbiologia dell'Università Cattolica del S. Cuore, Roma*).

comincia a vacillare grazie al miglioramento delle tecniche diagnostiche per l'identificazione delle diverse specie di actinomiceti.

Anche *A. naeslundii* può produrre colonie lisce o rugose, circolari, umbonate o convesse. Esso cresce bene in condizioni sia di aerobiosi che di anaerobiosi. È stato isolato dal sangue, dagli ascessi, dalle infezioni cervicofacciali, dall'empiema della colecisti e dall'empiema pleurico.

A. viscosus è un anaerobio facoltativo. Le sue colonie sono circolari e irregolari, spesso con una depressione centrale e di consistenza viscosa. Oltre a essere probabilmente implicato nelle periodontopatie umane, è stato isolato in varie sindromi polmonari, in batteriemie, endocarditi e infezioni cervicofacciali.

A. odontolyticus, le cui colonie possono sviluppare una colorazione rossa in agar-sangue dopo 7-14 giorni di incubazione anaerobia, è stato isolato dall'appendicite gangrenosa, dall'empiema pleurico e da infezioni cervicofacciali.

A. meyeri è una nuova specie di actinomiceti che sembra doversi differenziare da *A. viscosus* e *A. bovis*, ai quali somiglia, e che, oltre a essere un normale saprofita del cavo orale, ha causato osteomieliti e altre infezioni nell'uomo.

Arachnia propionica, simile morfologicamente e biochimicamente ad *A. israelii*, era stato inizialmente denominato *Actinomyces propionicus*. Distinto in genere a se stante nel 1969 (genere *Arachnia*), si caratterizza per la produzione di ac. propionico e per la presenza di ac. diaminopimelico nel suo *cell-wall*. Implicato nelle infezioni del canale lacrimale, in quelle cervicofacciali, intracraniche e pleuropolmonari, nelle osteomieliti vertebrali e negli ascessi renali, forma delle colonie più piccole rispetto a quelle di *A. israelii*, che crescono bene in anaerobiosi.

Bifidobacterium eriksonii (già *A. eriksonii*) è l'unico del suo genere a essere stato isolato in diversi tipi di a. umana. Si tratta di un batterio anaerobio, difteroide, che forma dense colonie miceliali, lisce o granulose.

Poiché i numerosi tentativi di isolare dall'ambiente esterno gli actinomiceti patogeni per l'uomo non hanno avuto successo, bisogna ammettere che si tratta di saprofiti endogeni come dimostra il loro isolamento dalle mucose del cavo orale, dalle carie e dal tartaro dei denti, dalle cripte tonsillari, dal tratto respiratorio e dalla vagina. Le condizioni che possono rompere l'equilibrio che si stabilisce tra questi semplici commensali e l'organismo ospite sono rappresentate, oltre che dalle eventuali condizioni di immunodepressione di quest'ultimo, dalle infezioni, dai traumi e dagli interventi chirurgici che consentono agli actinomiceti di attraversare le barriere mucose integre. Classici fattori predisponenti sono rappresentati dalla carie dentaria, dai traumi della mandibola e dalle estrazioni dentarie per l'a. cervicofacciale, dall'aspirazione di materiale buccale per l'a. toracica, dai traumi e dagli interventi chirurgici per l'a. addominale. Inoltre possono provocare infezioni localizzate le morsicature di origine umana, le punture provocate da spine, da aghi ipodermici e, nell'intestino, dall'ingestione di spine di pesce o di spille. Infine, l'a. pelvica è stata correlata con i traumi provocati sulle mucose dai dispositivi intrauterini (IUD).

Un ruolo patogenetico fondamentale sembra essere esercitato dalla flora microbica associata agli actinomiceti, anche nelle infezioni chiuse. Esisterebbe un vero e proprio sinergismo tra actinomiceti e bacilli fusiformi, streptococchi anaerobi, bacilli gramnegativi, emofili e *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, così denominato proprio per la sua frequente associazione (v. ACTINOBACILLUS GENERE*).

Mentre nella fase iniziale dell'infezione qualsiasi antibiotico o disinfettante può avere facilmente la meglio sugli actinomiceti, la scarsa tempestività della terapia può inne-

Fig. 3. A. cervicofacciale. (*Per cortesia del dott. L. Ajello, Center for Disease Control, Atlanta, Georgia*).

scare lo scatenamento di quelle attività enzimatiche, proteolitiche e digestive nei tessuti dell'ospite che consentono l'instaurarsi di malattie cronicamente progressive.

Nei pazienti con a. sono stati dimostrati anticorpi agglutinanti, precipitanti e fissanti il complemento la cui presenza però è difficilmente correlabile con lo stato di malattia e di protezione. Questo evoca una risposta cutanea agli antigeni batterici sia di tipo immediato che di tipo ritardato. Sembrerebbe, pertanto, che i meccanismi di difesa più interessati siano quelli legati all'immunità cellulare.

Attraverso metodiche sierologiche è possibile identificare le diverse specie di actinomiceti interessate (ad es., con la tecnica di immunofluorescenza) e distinguere i diversi sierotipi. Per *A. israelii* ne sono stati identificati 2, al primo dei quali è da ascrivere il 95% dei ceppi isolati nell'uomo.

Manifestazioni cliniche

Le manifestazioni cliniche dell'a. variano notevolmente con le localizzazioni della malattia, di cui si distinguono: una forma cervicofacciale, una forma toracica e una addominale, in rapporto con la sede primaria dell'infezione. Raramente questa può disseminarsi per via ematogena in altri organi o può primitivamente localizzarsi in altri distretti, come la cute, la cervice uterina o il tratto genitourinario.

L'insorgenza delle lesioni e la loro evoluzione iniziale sono generalmente subdole; l'evoluzione ulteriore è di solito lenta, senza manifestazioni generali di rilievo: anche la febbre può essere assente. La sintomatologia soggettiva è per lo più limitata ai disturbi che derivano dalle modificazioni cui va incontro la parte colpita e che non presentano caratteri di specificità, soprattutto per le localizzazioni profonde.

Actinomicosi cervicofacciale

Condizione essenziale per il manifestarsi di questa forma è una lesione o un trauma, spesso inavvertiti, della mucosa orale.

La lesione può aver inizio dalla bocca, spesso in rapporto a una carie dentaria, e diffondersi ai tessuti perimascellari, presentandosi come un ascesso dentario banale, ad andamento cronico. I tegumenti della guancia sono sollevati in mammelloni separati da solchi, infiltrati, ispessiti (fig. 3). La tumefazione è piuttosto dura e sembra far corpo con l'osso. In seguito essa si rammollisce in qualche punto; la cute che la ricopre, divenuta violetta, sottile, lucente, si ulcera e uno o più tragitti fistolosi si aprono all'esterno, eliminando materiale purulento contenente i *granuli di solfo*. Il dolore è modesto, ma si sviluppa facilmente un trisma tenace che ostacola la masticazione. Altre volte le lesioni si diffondono verso la regione geniena o temporomandibolare o, più in basso, verso la regione sottomascellare, laterocervicale o sovraclaveare, sotto forma di placche di consistenza lignea, a limiti indistinti, che in seguito possono rammollirsi, fluidificare e fistolizzare. Manca solitamente l'interessamento dei linfonodi regionali, a meno che essi non vengano coinvolti dal processo suppurativo per contiguità.

La coincidenza di lesioni cervicali e facciali, ora con tendenza alla fluidificazione e fistolizzazione con emissione di pus e di granuli tipici, ora con tendenza a diffondersi sotto forma di flemmone ligneo, rappresentano la forma più comune e caratteristica dell'infezione actinomicotica. Questa può anche estendersi alle ossa craniche, con possibile interessamento meningeo, all'interno dell'orbita, all'orecchio medio, alla lingua (nodulo, ulcera o infiltrazione glossitica cronica a «*lingua di legno*») o alle ghiandole salivari. Dal collo è possibile anche un'estensione al cavo pleurico e ai polmoni.

Inizialmente il tessuto osseo sottostante non viene interessato, ma nella successiva evoluzione delle lesioni si sviluppa una periostite, seguita da distruzione della corticale, da osteomielite e talvolta dalla formazione di cisti ossee. La sede classica delle lesioni ossee è la mandibola.

La terapia antibiotica ha modificato il decorso naturale della malattia, particolarmente delle forme acute che difficilmente vanno incontro alla rottura spontanea delle masse granulomatose. D'altra parte, con l'ausilio della chirurgia, le forme croniche di a. cervicofacciale hanno una prognosi nettamente migliore rispetto alle altre localizzazioni.

Actinomicosi toracica

L'a. toracica consegue all'aspirazione di materiale infetto dal cavo orale o all'estensione diretta dell'infezione dal collo attraverso il mediastino. Più raramente deriva da un'infezione addominale o retroperitoneale, attraverso il diaframma, o da una lesione mucosa dell'esofago. Gli actinomiceti possono inoltre provocare infezioni polmonari «opportunistiche» in pazienti in trattamento steroideo o con emopatie maligne, con insufficienza renale o con metastasi carcinomatose.

Fattori predisponenti sono rappresentati dalle bronchiti croniche, dall'enfisema, dalle bronchiettasie e da tutti quei processi infiammatori cronici alla cui riacutizzazione gli actinomiceti possono contribuire, eventualmente accentuando, per il prevalere su altri microrganismi, la natura actinomicotica del processo.

Nella sua forma classica l'a. toracica è un'infezione che non rispetta le barriere anatomiche e interessa, oltre al parenchima polmonare, gli spazi pleurici, il mediastino e la parete toracica. A livello polmonare le localizzazioni più frequenti sono le regioni ilari e quelle basali, contrariamente a quanto accade nella tbc, che predilige gli apici.

La sintomatologia iniziale è quella di un'infezione polmonare ad andamento subacuto, con scarsa febbre, tosse e abbondante espettorato purulento e senza emottisi. Con il progredire dell'infezione si formano piccoli ascessi polmonari e l'espettorato diviene ematico. Con il tempo l'infezione finisce con l'interessare le cavità pleuriche e la parete toracica e quando raggiunge la superficie di quest'ultima forma dei tramiti fistolosi dai quali possono fuoriuscire i classici *granuli di solfo*.

La diagnosi è abitualmente tardiva coincidendo spesso con la comparsa dell'empiema e/o delle fistole cutanee sulla parete toracica. Poiché l'esordio della malattia toracica è spesso insidioso, le prime manifestazioni cliniche possono essere quelle periferiche, legate alla disseminazione ematogena, e in particolare quelle cutanee, che hanno l'aspetto istologico delle lesioni di tipo «vasculitico». La disseminazione ematogena dell'infezione, che nelle forme toraciche di a. è relativamente frequente, può interessare, oltre che la cute e il sottocutaneo, le ossa e il S.N.C.

L'aspetto radiologico iniziale dell'a. toracica somiglia a quello della tbc. La radiografia del torace mostra delle opacità massive, spesso bilaterali, che interessano i campi polmonari inferiori e che spesso si dipartono dalla regione ilare (fig. 4). Altre volte si osservano quadri cavitari che simulano la tbc postprimaria, o infiltrati che, estendendosi in lobi polmonari contigui attraverso le scissure polmonari, mimano il carcinoma bronchiale. Il versamento pleurico è frequente. Le lesioni si estendono fino alla parete toracica e sono quasi sempre presenti alterazioni, periostitiche prima e osteolitiche poi, delle coste, dello sterno e del cingolo scapolare adiacente al processo flogistico polmonare.

Il cuore viene spesso interessato nell'a. toracica (nel 75% dei casi) con localizzazioni al pericardio, al miocardio e all'endocardio, talora in associazione con *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (v. ACTINOBACILLOSI*).

La diagnosi differenziale si pone con la tbc, le neoplasie

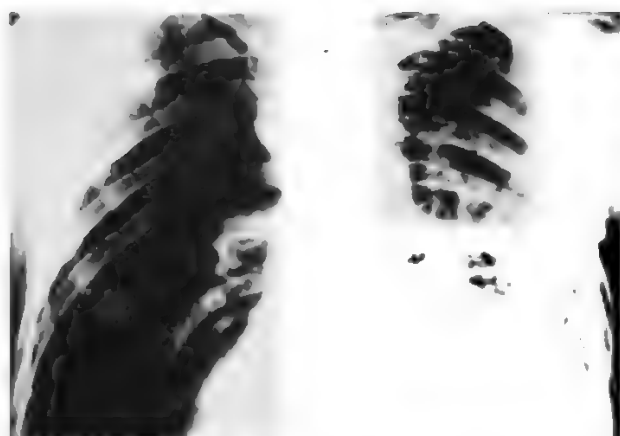



Fig. 4. A. toracica: aspetto radiologico. (*Per cortesia del dott. L. Ajello, Center for Disease Control, Atlanta, Georgia*).

polmonari e alcune forme di bronchite cronica bronchiettasica, ed è tutt'altro che agevole se si pensa, oltre che alla scarsa specificità dei quadri clinicoradiologici suddescritti, anche alla possibilità di ritrovare, all'esame microscopico dell'espettorato e nel pus delle fistole, solo forme bacillari o coccoidi, grampositive e talora perfino acidoresistenti. Anche al tavolo operatorio l'aspetto macroscopico può non risolvere il dilemma del chirurgo. *Actinomyces* può colonizzare tessuti in preda a necrosi tumorale e l'infezione, oltre a mimare il carcinoma polmonare, può anche complicare quest'ultimo, così come l'a. può coesistere con la tbc polmonare.

Actinomicosi addominale e pelvica

Questa forma di a. può derivare dalla perforazione della parete intestinale da parte di spine di pesce, ossa di pollo, aghi o spille precedentemente ingeriti. Anche la perforazione di ulcere o di diverticoli può dare un'a. addominale. La forma ileocecale, che è quella più frequente (65% delle localizzazioni addominali), segue quasi sempre a una flogosi appendicolare. La lesione micetica, rappresentata da una piccola ulcera sottomucosa, cecale o appendicolare, si manifesta con una sintomatologia quanto mai vaga e aspecifica (dolori in fossa iliaca destra, episodi febbrili, diarrea cronica ostinata). Se si interviene in questa fase della malattia con l'abituale diagnosi di appendicite, l'operazione non rivelerà nulla e l'appendicectomia potrà essere seguita da una fistola postoperatoria.

Più tardi, il processo actinomicotico infiltra il cieco, fa aderire le anse intestinali e invade la cavità peritoneale, determinando la comparsa, nella regione, di una massa irregolare, bernoccoluta, fissa, poco dolente, a tendenza invasiva. Solo dopo molto tempo (mesi o anni) la parete addominale è invasa dal tessuto granulomatoso e dalle formazioni ascessuali anche per un tratto molto esteso, fino a che la cute che li ricopre, ispessita e violacea, si rammollisce qua e là e si apre in fistole multiple. Da queste fuoriesce ora un liquame sieropurulento, ora un pus cremoso contenente i tipici granuli, ora materiale fecale (per comunicazione con il contenuto intestinale).

A meno che non si osservino i caratteristici granuli, difficilmente l'a. addominale viene diagnosticata prima di una laparotomia esplorativa. Lasciata a se stessa la malattia può interessare per contiguità i vari organi della cavità addominale, può raggiungere la cavità toracica, attraverso lo spazio subfrenico, o la pelvi e i tessuti pararettali. Talvolta il processo infiammatorio può raggiungere le vertebre e provocare una periostite che interessa prevalentemente le fasce articolari, le lamine e i processi trasverso e spinoso.

Lasciata a se stessa la malattia, con decorso lunghissimo, esacerbazioni, apertura di nuovi tramiti fistolosi, remissioni, accessi febbrili, dimagrimento progressivo, può portare alla cachessia, all'amiloidosi, alle metastasi epatiche (*epatite granulomatosa actinomicotica*) e quindi all'*exitus*. Frequenti sono anche gli episodi subocclusivi intestinali per l'aderenza delle masse infiammatorie all'intestino.

L'a. pelvica è stata segnalata spesso in rapporto all'introduzione di spirale o di altri dispositivi intrauterini (IUD: *Intra Uterine Device*). Le pazienti presentano vaghi disturbi, indistinguibili da quelli provocati da altri processi infiammatori o neoplastici della pelvi e comprendenti: perdita di peso, dolori ai quadranti addominali inferiori, con o senza febbre, e tumefazioni localizzate in sede annessiale. Quando l'infezione è di origine intestinale, l'ovaio è l'organo più frequentemente interessato. La localizzazione endometriale è più frequente quando i microrganismi vengono introdotti direttamente nella cavità uterina con le manovre abortive o con l'inserimento di IUD.

L'a. pelvica associata con gli IUD può manifestarsi con semplici perdite vaginali o con una malattia infiammatoria pelvica (PID: *Pelvic Inflammatory Disease*) caratterizzata da ascessi tubovarici e/o ostruzioni ureterali o con un quadro di «pelvi congelata», indistinguibile dalle analoghe forme neoplastiche. Gli actinomiceti, frequentemente osservati negli strisci colorati con il Papanicolaou delle portatrici di IUD, possono persistere anche dopo la rimozione del dispositivo intrauterino e aumentare il rischio di malattia infiammatoria pelvica, rischio tanto più elevato quanto più prolungata è stata l'utilizzazione dello stesso (v. UTERO).

La diagnosi differenziale dell'a. addominale si pone con le neoplasie, l'amebiasi, l'ascesso epatico e l'ascesso dello psoas di altra etiologia, l'appendicite cronica, le salpingiti e la pielonefrite.

Altre localizzazioni

Oltre a quelle già esaminate vi sono altre sedi più rare di infezione actinomicotica primaria. Una di queste è rappresentata dalla cute, in cui si può avere l'inoculazione diretta dell'agente patogeno (*A. israelii*) attraverso morsicature di origine umana e punture provocate da filo spinato, aghi ipodermici, insetti, etc. La lesione che ne deriva, *micetoma actinomicotico*, è praticamente indistinguibile da quella provocata da altri agenti (actinomiceti aerobi e funghi) ed è caratterizzata dalla triade: tumefazione, fistolizzazione ed escrezione di caratteristici granuli (v. MICETOMA). L'infezione si estende ai tessuti sottocutanei e muscolari e può interessare anche l'osso sottostante.

È stata anche descritta un'*a. ossea* clinicamente primitiva, e in particolare dell'omero e dell'articolazione dell'anca: la localizzazione avverrebbe per via ematogena, dal cavo orale o dal colon.

Altre sedi di infezione actinomicotica primaria sarebbero: la colecisti, il rene, le valvole cardiache e il S.N.C.

L'interessamento del S.N.C. è segnalato nel 3-11% delle diverse casistiche. È frequentemente il risultato di una disseminazione da un focolaio polmonare primitivo, ma in alcuni casi la sede iniziale del processo infettivo non è stata individuata e deve essere considerato pertanto clinicamente primitivo. La sintomatologia è quella degli ascessi cerebrali, per lo più senza febbre o altri sintomi di infezione. Le lesioni cerebrali possono essere singole, multiple o multi-

loculari. Esse provocano sintomi da ipertensione endocranica. Solitamente sono ben incapsulate e difficilmente invadono i ventricoli provocando una meningite. Assai raramente l'infezione del S.N.C. deriva da una diffusione meningea dell'a. cervicofacciale o di quella addominale.

Anche le infiammazioni del canale lacrimale e delle congiuntive, descritte già da Cohn nel 1875, possono essere provocate da actinomiceti appartenenti a generi diversi. Il decorso di queste affezioni è cronico, con secrezione intermittente dal canale lacrimale di materiale purulento e granuli.

Infine gli actinomiceti anaerobi sembrano rivestire un ruolo importante nella formazione della placca dentaria, momento patogenetico fondamentale per lo sviluppo della carie e della malattia periodontale. Sia *A. naeslundii* che *A. viscosus* producono polimeri extracellulari che li rendono capaci di aderire alla superficie dentaria, alla placca o ad entrambi. Altri batteri, tra cui *Veillonella* e streptococchi, si aggregano agli actinomiceti e tutti insieme provvedono a innescare quella digestione enzimatica della dentina da cui prende le mosse il processo carioso.

I rapporti tra actinomiceti e malattia periodontale sono stati studiati meno bene rispetto a quelli con la carie dentaria, ma è probabile che il frequente isolamento di questi microrganismi nelle periodontopatie rappresenti la spia di un loro probabile coinvolgimento patogenetico.

Diagnosi

La diagnosi clinica di a. è basata sulla natura della lesione, sul decorso lentamente progressivo, sui dati anamnestici relativi a un trauma o ad una condizione predisponente l'invasione delle mucose da parte degli actinomiceti.

La diagnosi etiologica può essere difficile da stabilire con certezza: benché le lesioni possano essere estese, il numero di microrganismi nel pus può essere scarso e la frequente contaminazione da parte di altri batteri può, non solo creare confusione, ma anche interferire con l'isolamento degli *Actinomyces*, anaerobi e a lenta crescita.

Se l'isolamento e l'identificazione degli actinomiceti può essere difficile, un tentativo di diagnosi può esser fatto raccogliendo gli essudati sospetti o l'escreato in una capsula di Petri ed esaminandoli a luce viva per accertare la presenza dei caratteristici *granuli di solfo* che si presentano sotto forma di granuli gialli o marrone dispersi nel materiale. Per reperirli è talora necessario praticare un lavaggio sotto lieve pressione o un *curettage* dei seni fistolosi. Si deve anche esaminare accuratamente il materiale di medicazione delle fistole perché spesso le microcolonie dei microrganismi vi rimangono impigliate.

Rinviamo, per la *diagnosi di laboratorio* a quanto detto nella voce ACTINOMICOSI (I, 416); in questa sede precisiamo che gli actinomiceti possono essere isolati in coltura, in condizioni di anaerobiosi, utilizzando come terreni l'agar sangue per anaerobi o il tioglicollato arricchito. Può essere sufficiente l'utilizzazione delle apposite giare per anaerobiosi (Oxoid®) o si può ricorrere alle più sofisticate cappe a guanti. Un altro set di piastre sarà incubato in ambiente aerobio per individuare l'eventuale utilizzazione di ossigeno da parte del microrganismo.

Sulla morfologia delle colonie delle diverse specie actinomicotiche e sulle principali caratteristiche che consentono l'identificazione dei microrganismi abbiamo già detto (v. sopra *etiopatogenesi*, v. anche: ACTINOMICETI*).

Terapia

Dato il suo decorso estremamente cronico e protratto nel tempo, l'a. richiede un'intensa e prolungata terapia antibiotica. Benché le forme cervicofacciali in particolare, e talora anche alcune estese forme toraciche a evoluzione cronica, rispondano bene al solo trattamento antibiotico, è spesso necessario associare un intervento chirurgico di drenaggio degli ascessi e di asportazione radicale dei tragitti fistolosi.

Actinomyces spp. sono suscettibili *in vitro* a numerosi antibiotici come la penicillina G, il cloramfenicolo, l'eritromicina, la streptomicina, la clindamicina, le tetracicline e le cefalosporine parenterali. Benché molti AA. raccomandino una terapia antibiotica combinata, anche per comprendere nello spettro d'azione la flora microbica costantemente associata agli actinomiceti, la somministrazione di alte dosi di penicillina G per via e. v. rappresenta il trattamento di elezione. È necessario infatti raggiungere elevate concentrazioni del farmaco nelle aree di fibrosi e di suppurazione e nei granuli stessi. Il trattamento antibiotico deve essere proseguito da un minimo di 6-8 settimane fino a un periodo di tempo molto prolungato (di 4-6 mesi e oltre), eventualmente utilizzando, dopo il trattamento per via parenterale, la fenossimetilpenicillina per via orale o altri farmaci potenzialmente attivi (ad es.: tetraciclina, cloramfenicolo, eritromicina, etc.).

L'attività *in vitro* delle cefalosporine orali, delle penicilline semisintetiche, del metronidazolo e di molti aminoglicosidi è notevolmente inferiore e pertanto questi farmaci dovrebbero essere evitati nel trattamento di questa forma morbosa.

La prognosi dell'a. è relativamente buona nelle forme circoscritte, ma si fa grave quando l'infezione tende a raggiungere strutture viscerali profonde e quando tende a generalizzarsi.

Bibliografia

Emmans C. W., Bindford C. H., Utz J. P., Kwon-Chung K. J., *Medical Mycology*, 1977, 3 ed., Lea & Febiger, Philadelphia.
Hager D. W., Majmudar B., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1979, **133**, 60.
Lennette E. H., *Manual of Clinical Microbiology*, 1985, 4 ed., American Society for Microbiology, Washington.
Lerner P. I., *Actinomyces and Arachnia Species*, in Mandell G. L., Douglas R. G., Bennett J. E., *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 1985, 2 ed., Wiley, New York.
Peabody J. W., Seabury J. H., *Am. J. Med.*, 1960, **28**, 99.
Reiner S. L., Harrelson J. M., Miller S. E., Hill G. B., Gallis H. A., *Rev. Inf. Dis.*, 1987, **9**, 581.
Rippon J. W., *Medical mycology. The Pathogenic Fungi and the Pathogenic Actinomycetes*, 1982, Saunders, Philadelphia.
Smego R. A., *Rev. Inf. Dis.*, 1987, **9**, 855.
Weese W. C., Smith I. M., *Arch. Intern. Med.*, 1975, **135**, 1562.

ELIGIO PIZZIGALLO

ACTINOMYCES GENERE [gr. «fungo raggiato»]

Il genere *Actinomyces* Harz, 1877, comprende microrganismi che, da un punto di vista sistematico, appartengono alla famiglia delle *Actinomycetaceae* Buchanan, 1918, del grande ordine degli *Actinomycetales* Buchanan, 1917 (*Schizomycetes* von Naegeli, 1857).

Essi sono caratterizzati dall'avere cellule allungate: producono infatti filamenti miceliali che, nelle colture di alcuni giorni, si frammentano in elementi più corti, di forma irregolare.

Non producono conidi o spore, non sono acidoresistenti; sono grampositivi, *microaerofili* o *anaerobi*. Questa loro ultima caratteristica permette una rapida e sicura differenziazione di questo genere da quelli appartenenti a famiglie affini, come, ad es., *Nocardia* Trevisan o *Streptomyces* Waksman *et* Henrici, che sono sempre aerobi. Più difficile la differenziazione con gli altri generi appartenenti alla stessa famiglia delle *Actinomycetaceae* (*Arachnia* Pine *et* Georg, 1969; *Bacterionema* Gilmour, Howell *et* Biddy, 1961; *Bifidobacterium* Orla Jensen, 1924; *Rothia* Georg *et* Brown, 1967), anch'essi per lo più anaerobi.

Secondo la più recente sistematica farebbero parte sicuramente del genere *Actinomyces* le seguenti specie: *A. bovis*, la specie-tipo che causa infezione in animali diversi dall'uomo; *A. humiferus*, un microrganismo del suolo mai isolato dall'uomo; *A. israelii*, *A. naeslundii*, *A. odontolyticus* e *A. viscosus*, tutti e quattro responsabili di actinomicosi (v.*) umana. Altre specie patogene per l'uomo e gli animali candidate più di recente a far parte di questo genere sono: *A. pyogenes* (nuova denominazione di *Corynebacterium pyogenes*), *A. denticolens*, *A. howellii* e *A. meyeri*.

V. anche: ACTINOMICETI*; ACTINOMICOSI*.

Bibliografia

Holt J. G., *The Shorter Bergey's Manual of Determinative Bacteriology*, 1977, Williams & Wilkins, Baltimore.
Lennette E. H., *Manual of Clinical Microbiology*, 1985, 4 ed., American Society for Microbiology, Washington.
Rippon J. W., *Medical Mycology. The Pathogenic Fungi and the Pathogenic Actinomycetes*, 1982, Saunders, Philadelphia.
Starr M. P., Stolp H., Trüpper H. G., Balows A., Schlegel H. G., *The Prokaryotes*, vol. II, 1981, Springer-Verlag, Berlin.

ELIGIO PIZZIGALLO

ADA (ADENOSINDEAMINASI), DEFICIT DI: v. ADENOSINA*, *sindrome da deficit di ADA (adenosindeaminasi)*.

ADDISON, MORBO DI [v. vol. I, col. 462]

Etiopatogenesi

La malattia descritta da T. Addison nel 1855 sta ormai diventando un ricordo: non certo perché siano in diminuzione le malattie surrenaliche comportanti un'*insufficienza corticosurrenalica cronica*, ma perché stanno diventando una piccola minoranza i casi in cui l'anatomopatologo trova una tubercolosi fibrocaseosa bilaterale delle ghiandole surrenali, come avveniva nei casi originari descritti da T. Addison. La frequenza del 30%, attribuita alle forme tubercolari di morbo di Addison da insigni anatomopatologi (C. Cavallero) intorno agli anni '70, oggi sembra ancora alta, specie nei pazienti meno anziani. Al punto che, il problema che ha interessato gli studiosi negli ultimi anni è stato quello del cosiddetto *m. di A. non tubercolare*, chiamato per qualche tempo «idiopatico», ma definito oggi con maggiore precisione *autoimmune*, anche se la autoimmunità non è dimostrabile nel 100% della casistica.

Oggi si sa che esiste una *ipoplasia surrenalica congenita* — con quadro clinico di grave insufficienza corticosurrenalica cronica (spesso manifestantesi alla nascita con grave perdita di sale) — che i più ritengono sia dovuta a un difetto isolato di organogenesi (M. A. Sperling *et al.*, 1973). Questa particolare forma di insufficienza corticosurrenale cronica — che non ha niente a che fare con la insufficienza cortisolica che caratterizza le sindromi adrenogenitaliche (per congenita deficienza enzimatica) — merita di essere segnalata, nonostante la sua estrema rarità, perché introduce il sospetto che ben più modeste ipoplasia e meiopragia congenite delle surrenali possano essere fattori favorenti l'etiopatogenesi del m. di A. di più comune osservazione (di origine tubercolare o a patogenesi autoimmune). D'altra parte, questa ipoplasia surrenalica congenita è spesso familiare, e familiari, oltre che sporadici, possono essere i casi di m. di A. di comune osservazione, quelli oggi ritenuti in rapporto con distruzione autoimmune della corticale delle surrenali, senza che ci siano differenze cliniche o istologiche tra le forme sporadiche e quelle familiari della malattia (R. S. Fairchild *et al.*, 1980).

È importante tuttavia osservare che, tra le forme familiari, sembra essere più frequente l'associazione del m. di A. con altre endocrinopatie a patogenesi autoimmune (APS: *Autoimmune Polyglandular Syndrome*): con alcune differenze che meritano segnalazione per la loro importanza dottrinale e anche pratica.

1) Nella *APS di tipo I* (associazione di m. di A. con ipoparatiroidismo e/o ipogonadismo ipergonadotropo e/o anemia perniciosa e/o epatite cronica attiva e/o moniliasi e/o alopecia e/o vitiligine) non sono dimostrabili particolari associazioni tra predisposizione al m. di A. autoimmune e antigeni del sistema HLA (N. K. MacLaren *et al.*, 1986); viceversa, assai alto è il rischio, nei portatori della sindrome, dell'insufficienza corticosurrenale cronica (fino al 65% almeno) (P. Ahonen *et al.*, 1987).

2) Nella *APS di tipo II* (associazione di m. di A. con tiroidite linfocitaria e/o con diabete mellito insulinodipendente), la predisposizione al m. di A. autoimmune è fortemente associata con gli antigeni DR3 e/o DR4 del sistema HLA (N. K. MacLaren *et al.*, 1986); viceversa, basso, anche se statisticamente significativo, è il rischio dell'insufficienza corticosurrenale cronica primaria nei pazienti con tiroidite e/o con diabete mellito di tipo I (circa 1,4%) (P. Ahonen *et al.*, 1987). (V. anche: POLIENDOCRINOPATIE AUTOIMMUNI [XII, 152]).

La patogenesi autoimmune della maggior parte dell'attuale casistica del m. di A. è confermata dal riscontro di anticorpi verso la corticale delle surrenali nel 75% almeno dei pazienti con m. di A. Questo ha importanza pratica relativa quando si studiano pazienti con m. di A. «conclamato», perché, se è nozione che invita a ricercare eventuali altre patologie autoimmuni associate, non è elemento valido per modificare in qualche modo l'ormonoterapia sostitutiva della malattia: viceversa, la ricerca e la dimostrazione di anticorpi diretti contro le ghiandole surrenali in pazienti «asintomatici», ma già portatori di altre patologie autoimmuni rientranti nelle APS I e II, possono servire per riconoscere i casi di insufficienza corticosurrenale cronica clinicamente silente perché ancora compensata (mediante un aumento della secrezione di ACTH e di renina), sì da potere diagnosticare in tempo la grave ed eventualmente mortale insufficienza corticosurrenalica acuta che in questi malati può intervenire a seguito degli stress più diversi (C. H. Ketchum *et al.*, 1984).

Diagnosi

Una volta accertata con sicurezza la diagnosi di insufficienza corticosurrenale cronica con le ricerche ormonali oramai classiche (cfr. V. Patrono, 1981), può sorgere il problema, in casi limite non eccezionali, di distinguere l'insufficienza corticosurrenale cronica «primaria» da quella «secondaria» a insufficienza corticotropa ipofisaria (per panipopituitarismo o per deficienza isolata di ACTH, assai più rara). Al riguardo, qui merita di essere enfatizzato l'impiego semeiologico dei dosaggi dell'*ACTH ematico*, sia in condizioni basali sia dopo iniezione e. v. di *corticoliberina* ipotalamica (CRF) (1 μg/kg di peso corporeo, oppure 100 μg in tutti): tanto più che, sia pure eccezionalmente, sono stati descritti tumori ipofisari ACTH-secernenti (corticotropinomi) associati al m. di A. (tumori, con tutta probabilità, secondari all'insufficienza corticosurrenalica cronica non ancora riconosciuta e curata, o, quanto meno, da questa favoriti) (T. Yanasè *et al.*, 1985). Infatti, nell'insufficienza corticosurrenale cronica «primaria» (m. di A.), l'ACTHemia è alta, aumenta ulteriormente dopo CRF e si abbassa dopo *desametasone* (2 mg al giorno); nella insufficienza corticosurrenalica cronica «secondaria», l'ACTHemia è abnormemente

bassa, e, dopo CRF, non aumenta se la deficienza di ACTH è da malattia ipofisaria, aumenta invece se la deficienza di ACTH è di origine ipotalamica; nella insufficienza corticosurrenalica cronica associata a corticotropinoma, l'ACTHemia è molto alta, non si abbassa completamente neanche dopo alte dosi di desametasone (8 mg/*die*) e aumenta incostantemente dopo CRF (H. M. Schulte *et al.*, 1984; T. Yanasè *et al.*, 1985).

Terapia

Per quanto attiene alla terapia del m. di A. — che resta fondata sull'impiego, a dosi sostitutive, dell'idrocortisone o del cortisone, con l'eventuale aggiunta di desossicorticosterone acetato o di aldosterone (o del *fluoroidrocortisone*, come unico farmaco) — qui conviene ricordare che, alla corticoterapia dell'insufficienza corticosurrenale cronica, occorre associare la terapia dell'altra o delle altre endocrinopatie autoimmuni eventualmente associate, con la sola esclusione dell'*ipotiroidismo*. Infatti, senza che se ne conosca bene la ragione, la sintomatologia dell'ipotiroidismo — quando trovasi associata a quella del m. di A. — può regredire anche senza l'aggiunta di preparati tiroidei purché sia ben condotta la corticoterapia sostitutiva dell'insufficienza corticosurrenale cronica. Nei malati in cui è documentabile l'associazione ipotiroidismo-m. di A., conviene, pertanto, che la somministrazione di preparati tiroidei venga fatta solo se, e solo quando, si abbiano prove che, nonostante la corticoterapia, l'insufficienza tiroidea resta invariata (cfr. V. Patrono, 1981).

V. anche: SURRENALI GHIANDOLE (XIV, 1637).

Bibliografia

Ahonen P., Miettinen A., Perheentupa J., *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1987, **64**, 494.
Fairchild R. S., Schimke R. N., Abdou N. I., *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1980, **51**, 1074.
Ketchum C. H., Riley W. J., MacLaren N. K., *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1984, **58**, 1166.
McLaren N. K., Riley W. J., *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1986, **62**, 455.
Patrono V., *Endocrinologia per la clinica*, 1981, 4 ed, Pensiero Scientifico, Roma.
Schulte H. M., Chrousos G. P. *et al.*, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1984, **58**, 1064.
Sperling M. A., Wolfsen A. R., Fisher D. A., *J. Pediatr.*, 1973, **82**, 444.
Yanasé T. *et al.*, *Acta Endocrinol. (Copenh.)*, 1985, **110**, 36.

VITO PATRONO

ADDOME [v. vol. I, col. 471]

SINDROMI ADDOMINALI ACUTE

SOMMARIO

Recenti progressi nella diagnostica radiologica e strumentale

In un approccio razionale alla patologia addominale acuta è spesso necessario, dopo un'accurata raccolta anamnestica e un attento esame obiettivo, utilizzare alcune indagini strumentali e radiologiche la cui esecuzione deve sempre essere possibile in un moderno Dipartimento d'urgenza (Staudacher, Bevilacqua, Andreoni, 1987).

Possiamo così elencare e descrivere brevemente le principali metodiche diagnostiche, con particolare attenzione a quelle più recentemente introdotte.

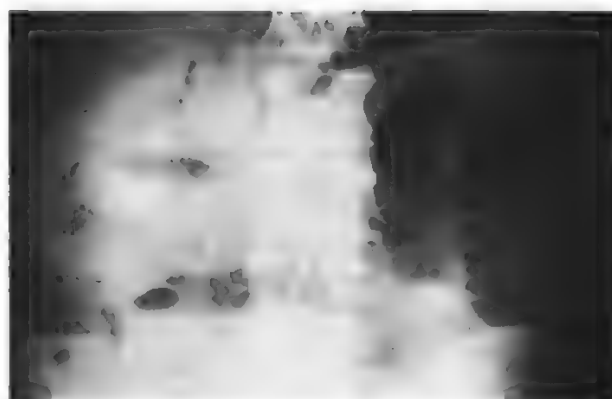



Fig. 1. Radiografia dell'addome senza mezzo di contrasto in paziente con quadro clinico di tipo occlusivo. La presenza di aerobilia associata al quadro radiologico di occlusione ileale permette di formulare la diagnosi precisa di ileo biliare.

Metodiche radiologiche

La tecnica radiologica tradizionale di più semplice e frequente esecuzione è la radiografia dell'a. senza mezzo di contrasto, che va eseguita sia con paziente supino che in posizione eretta (pose ortostatiche). La metodica presenta una sensibilità e una specificità modeste; in alcuni casi i reperti sono sicuramente diagnostici (ad es.: falce d'aria sottodiaframmatica, livello idroaereo in presenza di una peritonite saccata ascessualizzata con germi produttori di gas, aerobilia nell'ileo biliare [fig. 1], etc.), mentre più spesso i reperti sono solo orientativi (ad es.: quadro di ileo paretico o di ileo meccanico in presenza, rispettivamente, di peritonite o di occlusione intestinale; anse digiunali «a sentinella» o allargamento dello spazio gastrocolico nella pancreatite acuta, etc.).

In pazienti selezionati è opportuna l'esecuzione di esami radiologici con mezzo di contrasto, soprattutto con lo scopo di identificare la sede e la natura di una sospetta perforazione (ulcera gastroduodenale [fig. 2], diverticolo del grosso intestino, etc.) o la sede e la natura di un'ostruzione del tubo digerente (ad es.: stenosi pilorica di origine peptica o neoplastica, stenosi colica da diverticolite o da carcinoma

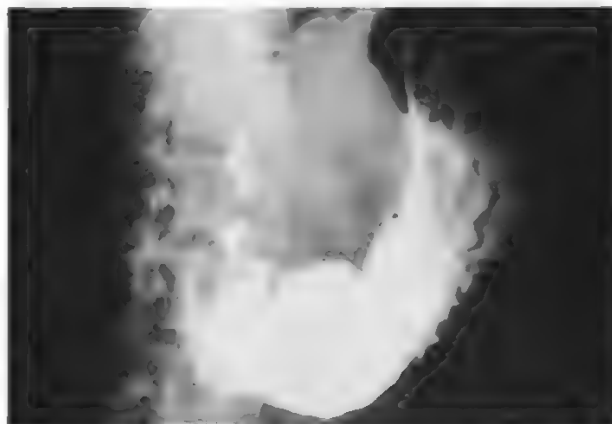



Fig. 2. Radiografia: pasto opaco con mezzo di contrasto idrosolubile. Lo spandimento «a fumata» del mezzo di contrasto a livello del bulbo duodenale consente di porre diagnosi di ulcera duodenale perforata.

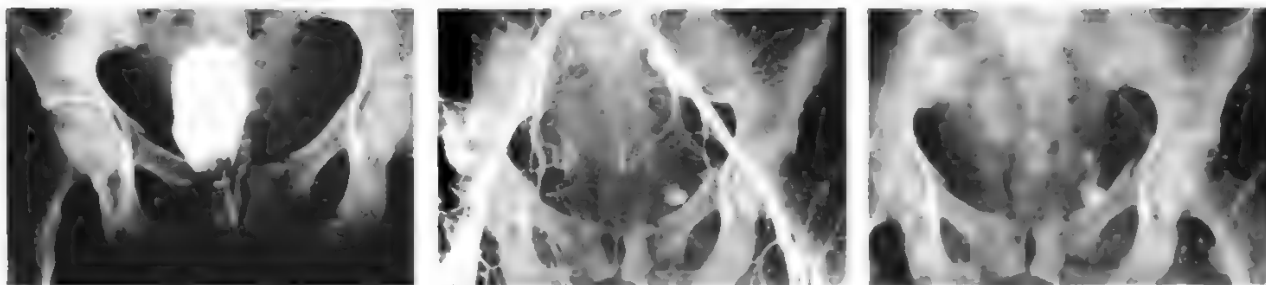



Fig. 3. Paziente che, in seguito ad incidente stradale, ha riportato una grave frattura di bacino con stato di shock. Una cistografia retrograda eseguita mediante iniezione del mezzo di contrasto attraverso il catetere vescicale permette di escludere una lesione della parete vescicale che presenta solo segni di compressione estrinseca come da importante ematoma pelvico (*a sinistra*). Una arteriografia permette di escludere lesioni traumatiche a carico dei due assi iliacofemorali (*al centro*), ma evidenzia uno spandimento persistente di mezzo di contrasto a livello di un collaterale periferico della arteria ipogastrica sinistra (*a destra*).

etc.). In tal caso non deve essere utilizzato un mezzo di contrasto baritato per il grave rischio di una peritonite chimica da bario, ma un mezzo di contrasto idrosolubile, che, per le sue caratteristiche, possa essere riassorbito senza irritazione della superficie peritoneale (ad es.: Gastrographin®). Talora, in presenza di subocclusione, l'esame radiografico con pasto opaco o l'esame radiografico con clisma opaco con contrasto idrosolubile facilitano la risoluzione della complicanza ostruttiva nello stesso tempo in cui risolvono il quesito diagnostico.

Nel sospetto di una lesione traumatica dell'apparato urinario sono indispensabili l'urografia nel caso del rene oppure le pose cistografiche di un'urografia o una cistografia retrograda nel caso della vescica (fig. 3, *a sinistra*).

In alcune situazioni di patologia acuta traumatica e spontanea, l'angiografia risulta essere oggi un esame importante perché, oltre a risolvere quesiti diagnostici, talora difficili, sulla sede e sulla natura della lesione, fornisce alcune informazioni di anatomia vascolare chirurgica molto utili nel corso dell'eventuale intervento operatorio. L'angiografia può essere realizzata con tecnica tradizionale oppure con metodica digitale.

Angiografia convenzionale

Può essere eseguita mediante puntura diretta di un'arteria (arteriografia femorale e brachiale, carotidografia, aortografia translombare) oppure mediante cateterismo percutaneo con la tecnica di Seldinger (aortografia toracoaddominale, arteriografia selettiva e superselettiva, cavografia). Le immagini vengono fissate su radiogrammi con sequenze rapide grazie all'uso di appositi seriografi automatici. L'angiografia convenzionale impone la presenza di radiologi esperti e comporta il rischio di complicanze legate alle manovre di puntura e di cateterizzazione (Hessell, 1982); alcune indagini (ad es.: arteriografia translombare) richiedono l'esecuzione in anestesia generale. Per i motivi suddetti, nei Dipartimenti d'urgenza in cui siano presenti le apparecchiature necessarie, l'angiografia convenzionale tende a essere sostituita da quella digitale.

Angiografia digitale

Nella sua modalità di esecuzione venosa, l'angiografia digitale (v. RADIOLOGIA DIGITALE) è metodica non invasiva, ben tollerata e di facile realizzazione nel paziente chirurgico acuto (Harrington, 1982). Il mezzo di contrasto iodato è iniettato in una vena periferica mentre l'immagine del distretto arterioso viene elaborata da un computer che esegue contemporaneamente la «sottrazione» delle strutture anatomiche non vascolari; l'immagine è trasformata in segnali elettrici che vengono «numerizzati» (da cui il termine «digitale») e quindi fissati su nastri magnetici. L'angiografia digitale venosa presenta, tuttavia, alcuni limiti, quale la scarsa risoluzione d'immagine a livello delle ramificazioni vascolari più periferiche, la sovrapposizione di distretti arteriosi diversi, la presenza di artefatti a causa di anche minimi movimenti da parte del paziente.

Le limitazioni dell'angiografia digitale venosa sono oggi superate dalla metodica digitale arteriosa, la cui definizione di immagine è analoga a quella dell'angiografia tradizionale con una minore invasività per la possibilità di usare cateteri più sottili e solo piccole quantità di mezzo di contrasto (Crummy, 1982).

La sempre più estesa utilizzazione dell'ecotomografia e della T.A.C. ha ridotto notevolmente, negli ultimi anni, la necessità di un'angiografia nelle diverse patologie addominali acute. Le principali attuali indicazioni sono le seguenti.

a) Aneurismi dell'aorta addominale in rottura (l'angiografia digitale venosa permette, senza alcuna invasività, di valutare il limite superiore dell'aneurisma con l'eventuale coinvolgimento delle arterie renali e le condizioni dell'asse arterioso iliacofemorale).

b) Sindromi viscerali ischemiche acute (in particolare può essere diagnosticato l'infarto intestinale, mentre nelle

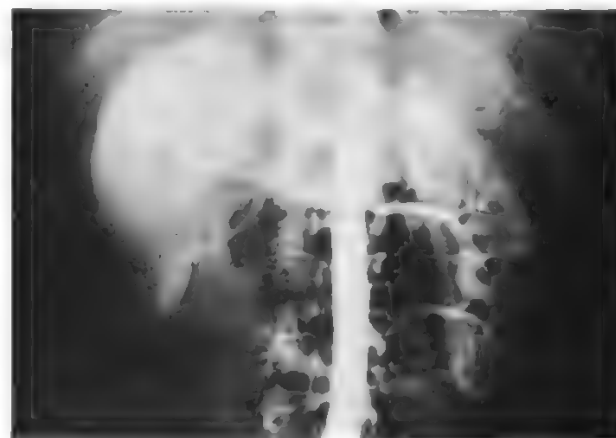



Fig. 4. Arteriografia mediante puntura percutanea di una arteria femorale in un paziente presentatosi con quadro clinico di shock emorragico con ematuria. È evidente la discreta lesione a carico del polo renale di destra senza però una significativa lesione del tronco o dei rami di divisione dell'arteria renale.

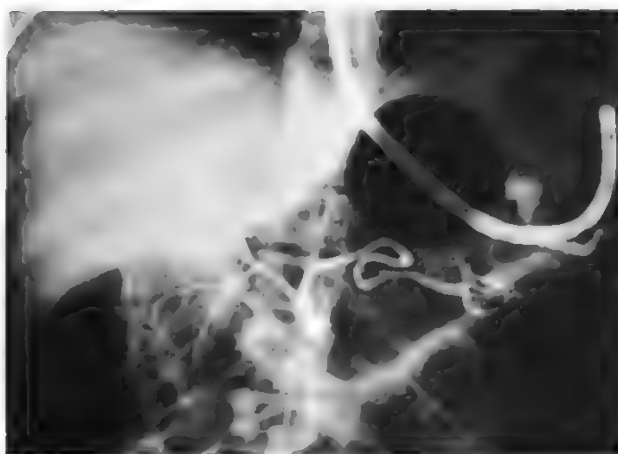



Fig. 5. Paziente cirrotico con grave enterorragia (ematemesi e melena) da sospetta rottura di varici esofagee documentate con esame endoscopico; il sanguinamento non è controllato dopo posizionamento di sondino di Blakemore-Sengstaken. L'arteriografia selettiva del tripode celiaco evidenzia uno spandimento persistente di mezzo di contrasto a livello del fondo gastrico in prossimità del palloncino rigonfio di aria.

forme ischemiche non ostruttive è anche possibile l'infusione endoarteriosa di farmaci vasodilatatori) (Kaufmann, 1977).

c) Traumi viscerali (figg. 3 e 4), renali ed epatici in particolare, oltre che a scopo diagnostico anche per guidare le scelte e la tattica chirurgica (Ben Menachem, 1986).

d) Emorragie digestive quando le altre metodiche di indagine, soprattutto di tipo endoscopico, risultano incapaci di definire la sede e la natura di un grave sanguinamento recidivante (fig. 5); perché lo stravaso di mezzo di contrasto sia evidenziabile deve esservi un sanguinamento attivo di oltre 1 ml/min; è indispensabile il cateterismo selettivo dell'arteria mesenterica superiore, e talora di quella inferiore e del tripode (le diagnosi più frequenti sono quelle di emorragia da tumori dell'intestino, da angiodisplasie del colon destro, da diverticolo di Meckel, oppure di emobilia) (Rahn, 1982; Bar, 1980).

Tomografia assiale computerizzata

Nei pazienti critici con patologia addominale acuta, raramente la T.A.C. trova un'indicazione diagnostica, trattandosi di esame che richiede un discreto tempo di esecuzione e che non tollera il minimo movimento del paziente. Dopo relativa stabilizzazione delle condizioni emodinamiche e respiratorie, in chirurgia addominale d'urgenza l'esame può essere utilizzato in modo vantaggioso nelle seguenti situazioni (Staudacher *et al.*, 1987; Federle, 1981a; Federle, 1986).

a) Raccolte intra- o retroperitoneali, emorragiche o ascessuali, in forme patologiche acute spontanee o post-traumatiche (figg. 6 e 7).

b) Monitoraggio delle pancreatiti acute necrotico-emorragiche (fig. 8) con le possibili complicanze pseudocistiche o ascessuali (Federle, 1981b; Pistolesi, 1978).

c) Patologia acuta dell'aorta (aneurismi dell'aorta addominale, dissecazioni aortiche).

d) Patologia neoplastica complicata dei visceri addominali.

La T.A.C. deve essere eseguita in due fasi, di cui la prima senza mezzo di contrasto, la seconda con iniezione e. v. di mezzo di contrasto; è in genere necessario, per aumentare l'accuratezza diagnostica, somministrare, attraverso sondino nasogastrico e mediante clistere, un contrasto iodato nel tubo digerente.

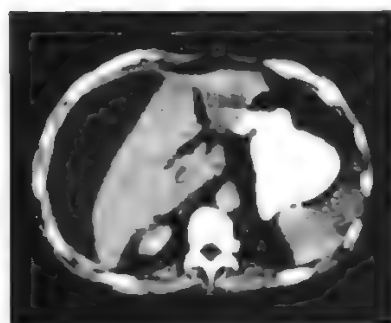



Fig. 6. Ascesso subfrenico destro documentato con T.A.C.

Fig. 8. Pancreatite acuta necrotico-emorragica. La T.A.C. documenta una necrosi pancreatica diffusa con diversi focolai di colliquazione di cui il più voluminoso è localizzato a livello della coda. Il monitoraggio delle lesioni con esami ripetuti nel tempo permette adeguate scelte terapeutiche.

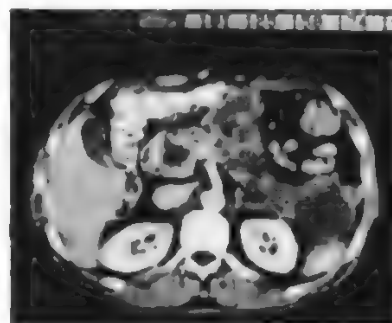
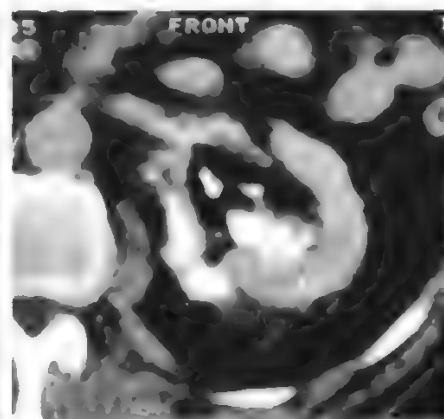
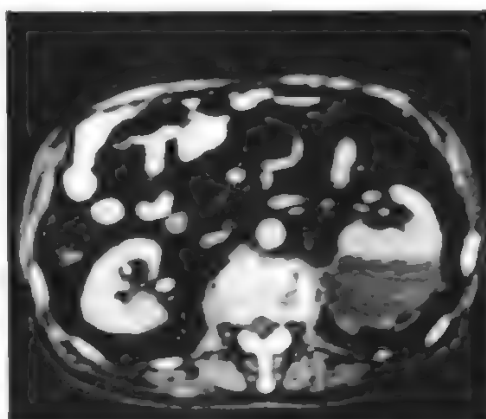



Fig. 7. Trauma del rene sinistro in due diversi pazienti. Nel primo paziente (*a sinistra*) la T.A.C. evidenzia un ematoma renale sottocapsulare; nel secondo paziente (*a destra*) si evidenzia uno spandimento di mezzo di contrasto nella loggia renale per una discontinuazione del sistema calico-pielico.

Ecotomografia

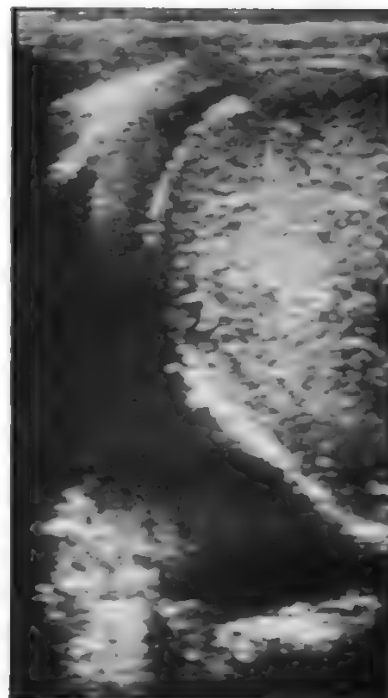
Le spettacolari innovazioni tecnologiche dell'ultimo decennio hanno reso disponibili apparecchiature con elevato potere di risoluzione e con possibilità di valutazioni dinamiche grazie alla metodica in «tempo reale». La rapidità di esecuzione dell'esame, la sua assoluta non invasività e la sua ripetibilità rendono l'ecografia di uso estremamente frequente e fondamentale in quasi tutta la chirurgia addominale d'urgenza. L'unico limite della metodica è costituito dalla necessità di un operatore esperto, dalla cui abilità dipende, in buona parte, l'accuratezza diagnostica. Elenchiamo i principali capitoli di patologia acuta dell'a. in cui, oggi, l'ecotomografia è di uso routinario, soprattutto a scopo diagnostico, ma talora anche a scopo operativo (Staudacher *et al.*, 1987; Gavinelli, 1984).

a) *Colecisti e vie biliari.* – L'ecografia è l'esame di prima scelta nel caso di diagnosi sospetta di colica biliare (per calcolo incuneato nell'infundibulo o per calcolosi coledocica), di colecistite acuta (idrope, flemmone, empiema [fig. 9], forme gangrenose perforate), di ittero ostruttivo. È possibile riconoscere i calcoli (immagine iperecogena con cono d'ombra), l'ispessimento parietale, la distensione e le caratteristiche del contenuto della colecisti, l'eventuale dilatazione delle vie biliari (Raghavendra, 1981; Laing, 1983). La colecistografia e la colangiografia e.v. risultano oggi essere, soprattutto in situazioni acute, completamente superate da questa metodica diagnostica, che permette anche, in situazioni cliniche selezionate, procedure operative, quali colecistostomie e drenaggi biliari percutanei (Shaver, 1982).

b) *Pancreas.* – L'ecografia è particolarmente utile nel monitorare nel tempo le forme gravi di pancreatite acuta necrotico-emorragica, con le possibili evoluzioni verso la formazione di ascessi e pseudocisti, che possono essere anche eventualmente punti con ago sottile (esami colturali e citologici), oppure persino drenati in modo mirato grazie alla guida ecografica.

c) *Traumi addominali* (fig. 10). – L'ecografia permette di evidenziare focolai contusivi o ematomi intraparenchimali a carico del fegato, del rene, della milza, con possibilità di monitoraggio con esami ripetibili a breve distanza di tempo; inoltre è possibile rilevare facilmente la presenza di emoperitoneo, anche di modesta entità.

d) *Versamenti addominali liberi e soprattutto raccolte ascessuali circoscritte.* – Gli ultrasuoni permettono, non solo la valutazione diagnostica (con possibile conferma mediante agoaspirato), ma anche l'esecuzione di procedure terapeutiche, come il drenaggio percutaneo ecoguidato (Van Sonnenberg, 1982). Questi drenaggi presentano analoga efficacia rispetto a quelli chirurgici, mentre sono ovviamente molto meglio tollerati; la loro principale controindicazione è la presenza di concamerazioni multiple.

Fig. 10. Grave traumatismo toraco-addominale in cui una radiografia del torace segnalava la presenza di emotorace destro (il paziente intubato richiedeva la ventilazione assistita). L'ecografia evidenzia una discontinuazione dell'emidiaframma di destra.

e) *Aneurismi dell'aorta addominale* (fig. 11). – Quando un aneurisma aortico addominale si rompe, non vi è in genere tempo per eseguire una T.A.C. o un'angiografia, per cui la conferma diagnostica si limita ragionevolmente all'esame ecografico.

f) *Patologia ostetricoginecologica.* – Gli ultrasuoni sono stati utilizzati inizialmente proprio in ostetricia, per la possibilità di evidenziare facilmente il sacco gestazionale e l'embrione fin dal I-II mese di gravidanza; in chirurgia d'urgenza, l'ecografia pelvica è particolarmente utile nella diagnosi di gravidanza extrauterina (Levi, 1980) e nello studio delle tumefazioni ginecologiche complicate.

g) *Patologia urologica.* – L'ecografia evidenzia con facilità l'idronefrosi unilaterale in presenza di uropatia ostruttiva e, in alcune situazioni cliniche, permette l'introduzione di cateteri percutanei nel bacinetto renale (nefrostomia sotto guida ecografica).

Esami endoscopici

Negli ultimi venti anni, l'endoscopia a fibre ottiche ha presentato enormi progressi nella sua tecnologia e nelle applicazioni cliniche. Essa rappresenta, attualmente, l'indagine

Fig. 9. Empiema della colecisti. Esame ecotomografico: è evidente il calcolo ostruente il dotto cistico con il suo cono d'ombra.

Fig. 11. Aneurisma rotto dell'aorta addominale. L'ecografia, eseguita in Pronto Soccorso con apparecchio portatile, permette di evidenziare con una scansione trasversale anche la sede della rottura aneurismatica (indicata dalle crocette).

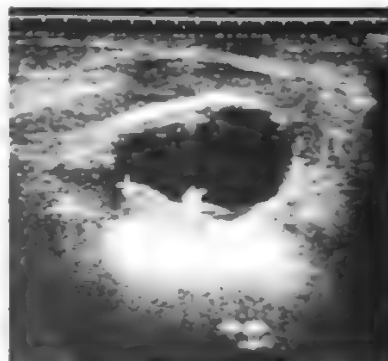
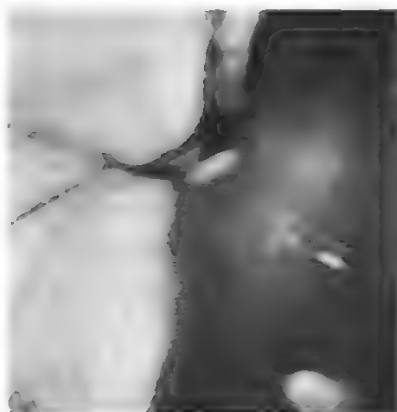



Fig. 12. Terapia sclerosante endoscopica in un paziente con varici esofagee sanguinanti. L'esame è eseguito mediante videoendoscopio (l'immagine è direttamente riprodotta sul monitor televisivo).

diagnostica più accurata nella valutazione delle gravi emorragie del tubo digerente, soprattutto nel suo tratto superiore (esofago-stomaco-duodeno) (Tognini, 1982; Forrest, 1984). L'esame può, anzi deve, essere eseguito anche quando il sanguinamento è in atto e quando le condizioni emodinamiche del paziente sono precarie. In alcune condizioni particolarmente critiche, è prudente che l'esofagogastroduodenoscopia venga eseguita in presenza di un anestesista, previa intubazione tracheale del paziente (infatti la complicanza più pericolosa, in queste situazioni, è l'inalazione di sangue e materiale gastrico con conseguente polmonite *ab ingestis*).

La fibroendoscopia eseguita in urgenza presenta i seguenti vantaggi (Staudacher *et al.*, 1987):

identifica con esattezza la sede e la natura della lesione sanguinante nel 98% dei casi;

restringe, fino ad abolirlo, lo spazio clinico riservato un tempo all'entità morbosa «emorragia *sine materia*» (in questi casi, trattasi quasi sempre di gastropatie erosivo-emorragiche con rapida *restitutio ad integrum*);

permette di riconoscere con relativa precisione quelle lesioni sanguinanti che possono essere controllate con la terapia medica e quelle lesioni che devono essere trattate chirurgicamente con urgenza (ad es.: ulcere peptiche con evidente vaso arterioso sanguinante nel fondo dell'ulcerazione);

l'esame può essere, oltre che diagnostico, anche terapeutico grazie alle procedure endoscopiche operative.

L'endoscopia rende perciò possibile una diagnosi precoce e scelte terapeutiche rapide e ragionate in pazienti spesso in condizioni molto precarie e instabili.

Nell'ultimo decennio, grazie all'uso di endoscopi dotati di adeguati canali operatori, ha trovato sempre più vaste applicazioni l'*endoscopia operativa d'urgenza*, che, nel controllo delle emorragie, si avvale di metodiche elettrocoagulative, fotocoagulative e sclerosanti (Ghezzi, 1980; Rutgeerts, 1984).

Le principali indicazioni all'emostasi endoscopica sono rappresentate dalle lesioni ulcerative emorragiche in assenza di un vaso arterioso nel fondo dell'ulcera e dalle varici sanguinanti. In particolare, nel trattamento delle varici con emorragia in atto o con emorragia pregressa, o con segni endoscopici di elevato rischio di sanguinamento, la terapia sclerosante endoscopica ha sensibilmente ridotto la necessità di interventi chirurgici derivativi o diretti sulle varici (Cello, 1984; Terblanche, 1981; Paquet, 1978).

Negli ultimi anni, ulteriori progressi hanno rivoluzionato la tecnologia delle strumentazioni endoscopiche. Mentre i fibroendoscopi utilizzano le fibre ottiche, sia come mezzo di conduzione della luce da una fonte esterna all'interno del corpo, sia come mezzo di formazione dell'immagine, attualmente esistono in commercio endoscopi basati su un diverso sistema di formazione delle immagini.

Questa nuova generazione di strumenti ottici è costituita dai videoendoscopi, in cui le fibre ottiche sono state integrate da una microtelecamera posta all'estremità dell'apparecchio: con questa soluzione tecnologica l'immagine non si forma più nell'oculare dell'endoscopio, ma su un monitor televisivo a colori (fig. 12).

L'esame con un videoendoscopio può essere seguito da più osservatori, può essere agevolmente registrato, presenta una migliore definizione di immagine e necessita di tubi di calibro più ridotto: tutte queste facilitazioni rendono più agevole l'uso di questa metodica diagnostica e operativa anche in chirurgia d'urgenza.

Bibliografia

Bar A. H., *Surg. Gynecol. Obstet.*, 1980, **150**, 226.
Ben Menachem Y., *Angiography in Trauma: a Work Atlas*, 1981, Saunders, Philadelphia.
Cello J. P., *N. Engl. J. Med.*, 1984, **311**, 1589.
Crummy A. B., *Radiology*, 1982, **145**, 303.
Federle M. P., *Radiology*, 1981a, **138**, 637.
Federle M. P., *Am. J. Radiol.*, 1981b, **136**, 879.
Federle M. P., *Computed Tomography in the Evaluation of Trauma*, 1986, Williams & Wilkins, Baltimore.
Forrest J. A., *Lancet*, 1984, **2**, 394.
Gavinelli M., *Urg. Chir. Comment.*, 1984, **7**, 263.
Ghezzi C., *Urg. Chir. Comment.*, 1980, **3**, 301.
Harrington D. P., *Am. J. Radiol.*, 1982, **139**, 781.
Hessel S. J., *Radiology*, 1981, **138**, 273.
Kaufmann S. L., *Radiology*, 1977, **124**, 625.
Laing F. C., *Radiology*, 1983, **146**, 475.
Levi S., *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 1980, **59**, 29.
Paquet D. J., *Endoscopy*, 1978, **10**, 7.
Pistolesi G., *J. Comput. Assist. Tomogr.*, 1978, **2**, 165.
Raghavendra B. N., *Am. J. Radiol.*, 1981, **137**, 327.
Rahn N. H., *Radiology*, 1982, **143**, 361.
Rutgeerts P., *Endoscopy*, 1984, **16**, 115.
Shaver R. W., *Am. J. Radiol.*, 1982, **138**, 1133.
Staudacher V., Bevilacqua G., Andreoni B., *Manuale di chirurgia d'urgenza e terapia intensiva chirurgica*, 1987, Masson Italia, Milano.
Terblanche J., *Ann. Surg.*, 1981, **194**, 521.
Tognini L., *Urg. Chir. Comment.*, 1982, **5**, 169.
Turski P. A., *Am. J. Radiol.*, 1983, **4**, 271.
Van Sonnenberg E., *Am. J. Radiol.*, 1982, **138**, 527.

BRUNO ANDREONI

Recenti progressi nella interpretazione fisiopatologica del dolore addominale

Negli ultimi venti anni sono stati compiuti notevoli progressi nello studio del dolore e delle sue implicazioni psicofisiologiche. La fisiopatologia, la neurofisiologia e la biochimica hanno portato dei contributi fondamentali per la formulazione di teorie che fossero in grado di far luce sui meccanismi che sono alla base del sintomo dolore.

Melzack e Wall hanno introdotto, nel 1965, il concetto di «controllo a cancello» (*gate control*) nelle corna posteriori del midollo spinale: le fibre di grosso diametro, provenienti dalla periferia, eserciterebbero una sorta di controllo, impedendo la progressione indiscriminata degli impulsi verso i centri superiori di integrazione (v. anche: DOLORE*; ANESTESIA CHIRURGICA*). Lo stesso effetto verrebbe ottenuto tramite impulsi discendenti (dal cervello). Viene attuata, quindi, una prima modulazione del segnale a un livello molto periferico.

Questi meccanismi funzionano mediante neurotrasmettitori. Nel caso della progressione dell'impulso periferico, sono stati riscontrati, nelle corna posteriori del midollo spinale, alte concentrazioni della cosiddetta sostanza P (da *pain* = dolore): un peptide formato da 11 aminoacidi. La

soppressione dello stimolo algogeno viene invece ottenuta mediante un'altra serie di neurotrasmettitori peptidici, il più noto dei quali è l'endorfina (31 aminoacidi) (v. MORFINOMIMETICI PEPTIDI).

Tutto ciò può far comprendere come la soglia per il dolore possa variare da individuo a individuo e nello stesso soggetto in situazioni diverse (Terman, 1984).

Questo pone il problema della valutazione del dolore addominale acuto poiché in esso sono implicate forti componenti soggettive. A questo scopo, sono stati proposti dei test, alcuni molto semplici, altri più complessi, che possono dare, in buona approssimazione, un'idea della sensazione dolorosa che il paziente sta sperimentando (Syrijala, 1984). Un quadro più completo potrà essere ottenuto integrando questo dato con eventuali modificazioni indotte dalla liberazione di catecolamine endogene.

Bibliografia

Cannon T. J., *Neural and Neurochemical Mechanisms of Pain Inhibition*, in Sternbach R. A., *The Psychology of Pain*, 1978, Raven, New York.
Melzack R., Wall, *Science*, 1965, **150**, 971.
Syrijala K. L., *Measurement of Clinical Pain: a Review and Integration of Research Findings*, in Benedetti C., *Advances in Pain Research and Therapy*, 1984, vol. 7, Raven, New York.
Terman G. W., *Endogenous Pain Inhibitory Substrates and Mechanisms*, in Benedetti C., *Advances in Pain Research and Therapy*, 1984, vol. 7, Raven, New York.

FRANCESCO CORRADO

Aggiornamento bibliografico delle sindromi addominali acute

SEMEIOTICA DELL'ADDOME ACUTO

Richardson J. D., Peritoneal lavage: a useful diagnostic adjunct for peritonitis. *Surgery*, 1983, **94**, 826.

SINDROMI PERITONEALI ACUTE

Andreoni B., La sindrome peritonitica. Inquadramento generale, in Staudacher V., Bevilacqua G., Andreoni B., *Manuale di chirurgia d'urgenza e terapia intensiva chirurgica*, 1987, Masson Italia, Milano.
Crossley I. R., Spontaneous bacterial peritonitis. *Gut*, 1985, **26**, 325.
Garcia-Tsao G., The diagnosis of bacterial peritonitis: comparison of pH, lactate concentration and leukocyte count. *Hepatology*, 1985, **5**, 91.

SINDROMI ADDOMINALI ACUTE DI ORIGINE TRAUMATICA

Adkins R. B., Recent experiences with duodenal trauma. *Am. Surg.*, 1985, **51**, 121.
Bevilacqua G., Lesioni traumatiche del grosso intestino in pratica civile. Revisione della casistica di un decennio. *Urg. Chir. Comment.*, 1985, **8**(3), 205.
Bismuth H., Liver injuries: the late case, in Bengmark S., Blumgert L. H., *Liver Surgery*, 1986, Churchill Livingstone, London.
Cooper M. J., Splenectomy: indications, hazard and alternatives, *Br. J. Surg*, 1984, **71**, 173.
Feliciano D. V., Management of traumatic injuries to the extrahepatic biliary ducts. *Am. J. Surg.*, 1985, **150**, 705.
Jones R. C., Management of pancreatic trauma. *Am. J. Surg.*, 1985, **150**, 698.
Tuggle D., Management of rectal trauma. *Am J. Surg.*, 1984, **148**, 806.
Wynn M., Management of pancreatic and duodenal trauma. *Am. J. Surg.*, 1985, **150**, 327.

SINDROMI ADDOMINALI ACUTE DI ORIGINE VASCOLARE

Andersson R., Acute intestinal ischemia. A 14 year retrospective investigation. *Acta Chir. Scand.*, 1984, **150**, 217.
De Bakey M. E., Dissection and dissecting aneurysms of the aorta: twenty year follow-up of five hundred twenty seven patients treated surgically. *Surgery*, 1982, **92**, 1118
Helvacioglu A., Ectopic pregnancy: an eight year review. *J. Reprod. Med.*, 1979, **22**, 87.
Moossa A. R., Acute intestinal ischemia, in Morston A., *Vascular disease of the Gut*, 1986, Arudd, London.
Ruberti U., Nineteen year experience on the treatment of aneurysms of the abdominal aorta: a survey of 832 consecutives cases. *J. Cardiovasc. Surg.*, 1985, **26**.
Sack J., Primary mesenteric venous thrombosis. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 1982, **154**, 205.

SINDROMI ADDOMINALI ACUTE DI ORIGINE INFIAMMATORIA

Beger H. G., Hemodynamic data pattern in patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology*, 1986, **90**, 74.
Bevilacqua G., Hemodynamic and metabolic impairment in acute pancreatitis, in Hollender L., *Controversies in Acute Pancreatitis*, 1982, Springer, Berlin.
Ganey B. J., Cholecystectomy: clinical experience with a large series. *Am. J. Surg.*, 1986, **151**, 352.
Gilbert S. R., Appendicitis in children. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 1985, **161**, 261.
Horowitz M. B., Acute appendicitis during pregnancy. Diagnosis and management. *Arch. Surg.*, 1985, **120**, 1362.
Kivilaakso E., Pancreatic resection versus peritoneal lavation for acute fulminant pancreatitis. *Ann. Surg.*, 1984, **199**, 426.
Lau W. J., Acute appendicitis in the elderly. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 1985, **161**, 157.
Myren J., The OMGE multinational inflammatory bowel disease survey 1976-1982. *Scand. J. Gastroenterol.*, 1984, **19**, Suppl. 95, 1.
Nordestgaard A. G., Early computerized tomography as a predictor of outcome in acute pancreatitis. *Am. J. Surg.*, 1986, **152**, 127.
Ranson J. M. C., Etiological and prognostic factors in human acute pancreatitis: a review. *Am. J. Gastroenterol.*, 1982, **77**, 633.
Staudacher V., La razionalizzazione del trattamento della colecistite acuta. *Urg. Chir. Comment.*, 1980, **3**, 227.

SINDROMI ADDOMINALI ACUTE PERFORATIVE

Andreoni B., *L'emorragia da perforazione di un'ulcera gastrica: evento favorevole per la diagnosi di un EGC*, in *Atti Soc. Ital. Chir., 83° Congr.*, 1981, Masson Italia, Milano.
Bugnon P. Y., Place actuelle de la methode de Taylor dans l'ulcere perforé. *J. Chir*, 1986, **123**, 463.
Ceneviva R., Simple suture with or without proximal gastric vagotomy for perforated duodenal ulcer. *Br. J. Surg*, 1986, **73**, 427.
Clark C. G., Truncal vagotomy and drainage: a comparison of elective and emergency operations. *Br. J. Surg.*, 1985, **72**, 149.
Gorey T. F., Highly selective vagotomy in duodenal ulceration and its complications. A 12-year review. *Ann. Surg.*, 1984, **200**, 181.
O'Brein M. J., Early gastric cancer. *Am. J. Med.*, 1985, **78**, 195.

SINDROMI ADDOMINALI ACUTE DA TORSIONE

Ballantyne G. H., Review of sigmoid volvulus: history and results of treatment. *Dis. Colon Rectum*, 1982, **25**, 494.

LE GRAVI EMORRAGIE DIGESTIVE

Almy T. P., Diverticular disease of the colon. *N. Engl. J. Med.*, 1980, **302**, 324.
Bekada H., Bleeding peptic ulcer. 10 years experience. *Am. J. Surg.*, 1984, **147**, 375.
Birnie G. G., A double-blind randomize trial of cimetidine in acute upper gastrointestinal bleeding. *Scand. J. Gastroenterol.*, 1984, **19**, 885.
Bornman P. C., Importance of hypovolemic shock and endoscopic signs in predicting recurrent haemorrhage from peptic ulceration: a prospective evaluation. *Br. Med. J.*, 1985, **291**, 245.
Darle N., Operative treatment in massive peptic ulcer bleeding. *Scand. J. Gastroenterol.*, 1985, **20**, 109.
Durtschi M. B., Esophageal transection failes to salvage high risk cirrhotic patients with variceal bleeding. *Ann. Surg.*, 1985, **150**, 18.
Gauge T. H., Oesophageal transection and paraesophagogastric devascularization for bleeding oesophageal varices. *Am. J. Surg.*, 1986, **151**, 47.
Greenburg A. G., Changing patterns of gastrointestinal bleeding. *Arch. Surg.*, 1985, **120**, 341.
Hagihara P. F., Massive rectal bleeding of colonic origin. Localization of the bleeding site. *Surgery*, 1982, **92**, 589.
Henderson J. M., Distal splenorenal shunt vs endoscopic sclerotherapy for long-term management of variceal bleeding: preliminary report of a prospective, randomized trial. *Ann. Surg.*, 1986, **203**, 454.
Hunt P. S., Surgical management of bleeding chronic peptic ulcer. A 10 year prospective study. *Ann. Surg.*, 1984, **199**, 44.
Kim B., Risk of surgery for upper gastrointestinal haemorrhage: 1972 versus 1982. *Am. J. Surg.*, 1985, **149**, 474.
Nespoli A., Cardiorespiratory impairment in cirrhosis and sepsis, *Circ. Shock*, 1983, **10**, 15.
Sugawa C., Endoscopic hemostasis of bleeding of the upper gastrointestinal tract by local injection of 98% dehydrated ethanol. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 1986, **162**, 159.

Thompson J. N., Obscure gastrointestinal haemorrhage of small bowel origin. *Br. Med. J.*, 1984, **288**, 1663.
Warren W. D., Control of variceal bleeding. *Am. J. Surg.*, 1983, **145**, 8.
Wright M. K., Massive colonic haemorrhage. *Surg. Clin. North Am.*, 1980, **60**, 1297.

SINDROMI ADDOMINALI ACUTE DA OCCLUSIONE INTESTINALE
Bevilacqua G., Indicazioni al trattamento razionale della neoplasia del colon in complicanza acuta. *Urg. Chir. Comment.*, 1985, **8**, 25.
Bresler L., Emergency surgery in colonic obstruction. Retrospective study of 70 cases. *J. Chir. (Paris)*, 1986, **123**, 713.
Feng Y. S., One-stage operation for obstructing carcinomas of the left colon and rectum. *Dis. Colon Rectum*, 1987, **30**, 29.
Staudacher V., Fisiopatologia e trattamento delle occlusioni coliche da causa neoplastica. *Urg. Chir. Comment.*, 1978, **1**, 1.
Thompson W. H., On-table lavage to achieve safe restorative rectal and emergency left colonic resection without covering colostomy. *Br. J. Surg.*, 1986, **73**, 61.

VITTORIO STAUDACHER, BRUNO ANDREONI E FRANCESCO CORRADO

ADENOMIOSI: v. ENDOMETRIOSI*; v. anche: UTERO (XV, 1442).

ADENOSINA

F. *adénosine*. - I. *adenosine*. - T. *Adenosin*. - S. *adenosina*.

SOMMARIO

Definizione e generalità

L'adenosina (Ado) è un nucleoside purinico costituito da adenina (6-aminopurina) e riboso in forma di N-glicoside, la 9-β-D-ribofuranosiladenosina (fig. 1). Se al posto del riboso c'è invece il 2-desossiriboso, si ha il nucleoside 2'-deossiadenosina (dAdo: fig. 1). L'Ado è presente in concentrazione elevata nei tessuti dei mammiferi dove partecipa a molteplici funzioni, strutturali, bioenergetiche e neuromodulatrici.

L'Ado come tale svolge un ruolo di modulatore di funzioni cellulari, soprattutto nel sistema cardiocircolatorio e nel S.N.C. É stato infatti dimostrato che Ado si libera nei tessuti a seguito di stimolazione nervosa. Più precisamente, è l'ATP (v. ADENOSINTRIFOSFORICO ACIDO*) che viene rilasciato dalle vescicole di deposito di neurotrasmettitori in qualità di cotrasmettitore; l'Ado si forma successivamente, dall'ATP, a livello sinaptico o nelle cellule effettrici postsinaptiche. In tal modo essa entra in gioco nel modulare le funzioni cellulari *in loco*, in qualità di elemento regolatore dei più svariati stimoli nervosi.

Sotto forma di derivati mono-, di- o trifosforici, quali l'adenosin-5'-monofosfato, o ac. adenilico (v. ADENILICO ACIDO), l'adenosin-5'-difosfato (v. ADENOSINDIFOSFORICO ACIDO*) e l'adenosin-5'-trifosfato (v. ADENOSINTRIFOSFORICO ACIDO*), l'Ado svolge un'importante funzione nel metabolismo energetico. In condizioni di ipossia, ischemia o carenza di substrati energetici, la defosforilazione graduale dell'ATP porta a un'aumentata formazione di Ado che induce vasodilatazione, fungendo così da «segnale di errore» tra esigenze metaboliche e circolo locale, al fine di aumentare il rapporto tra disponibilità e richiesta di ossigeno nei tessuti, in particolare in quelli cardiaco e cerebrale.

L'Ado, in forma di ac. adenilico (AMP) e la dAdo in forma di ac. deossiadenilico, sono importanti costituenti degli acidi nucleici RNA e DNA (v. NUCLEICI ACIDI). L'Ado fosforilata entra anche a far parte di coenzimi (v.) e del nucleoside adenosin-3',5'-monofosfato ciclico (v. ADENILICO CICLICO ACIDO) messaggero intracellulare di svariati stimoli nervosi e umorali.

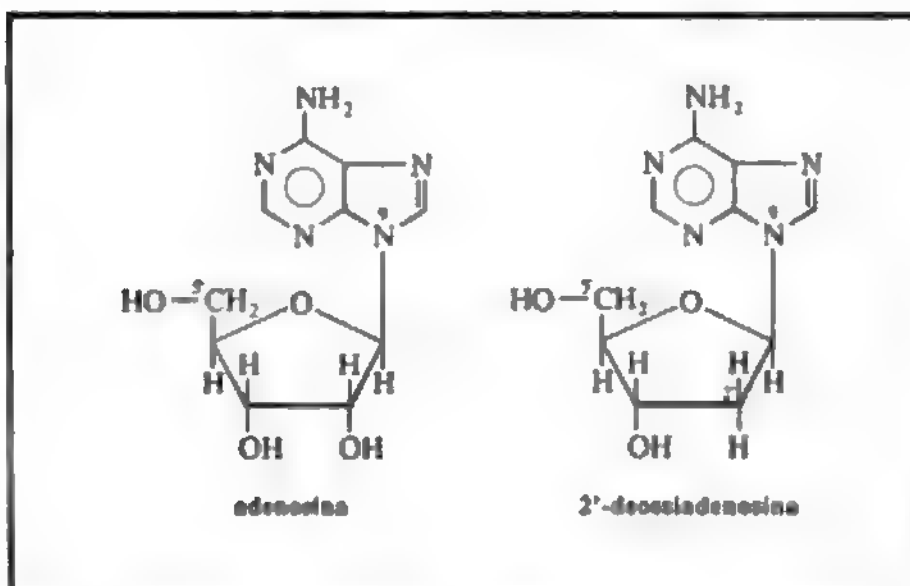



Fig. 1. Formula di struttura dell'a. e della 2'-deossiadenosina.

Si ritiene che anomalie dei livelli di Ado nei tessuti si associno, o possano essere responsabili di meccanismi che stanno alla base di disordini psichiatrici e di situazioni fisiopatologiche dei sistemi cardiocircolatorio e immunitario. Da ciò l'interesse sul come l'Ado si formi, si liberi dalle cellule e venga da queste ricuperata a vari livelli cellulari mediante processi tra loro strettamente integrati.

Biosintesi e catabolismo

Le cellule hanno la capacità di sintetizzare *ex novo* l'Ado da aminoacidi e ac. formico; ma tale sintesi è dispendiosa dal punto di vista energetico, per cui normalmente è di scarsa entità (10%). L'Ado si forma invece prevalentemente dall'AMP (fig. 2) tramite una reazione di defosforilazione catalizzata dall'enzima 5'-nucleotidasi, che è a sua volta inibito dall'ATP. Quest'enzima è localizzato soprattutto nelle membrane cellulari (ecto-5'-nucleotidasi), ma ne esiste anche una forma solubile intracellulare (endo-5'-nucleotidasi).

La cellula miocardica ha nel suo interno un'elevata capacità di ricuperare l'Ado, tramite l'adenosinchinasi, enzima che fosforila l'Ado riformando così AMP (fig. 2). Il miocardio integro quindi, rilascia difficilmente Ado. In condizioni di forte ipossia e ischemia, si verifica una diminuzione dei livelli di ATP e un correlato aumento di AMP, che viene liberato dai miocardiociti e defosforilato ad Ado, in sede extracellulare, dall'ecto-5'-nucleotidasi endoteliale. L'Ado provoca un rilasciamento delle cellule muscolari lisce vasali, incrementando così la portata del circolo. Compiuta la funzione di correttore del metabolismo, l'Ado viene ricaptata avidamente dalle cellule endoteliali tramite un sistema di trasporto saturabile (o anche per diffusione, ma solo alle concentrazioni più elevate, quando il sistema trasportatore è saturato). All'interno delle cellule endoteliali l'Ado può essere degradata, dall'adenosindeaminasi, a inosina, ipoxantina, xantina e ac. urico, prodotto finale del catabolismo (fig. 2); in alternativa, può essere ricuperata tramite fosforilazione a formare nuovo ATP (fig. 2). L'ac. urico origina dall'Ado solo nell'endotelio dei capillari; nei grossi vasi, dove manca la xantinodeidrogenasi (che ossida l'ipoxantina a xantina), la degradazione si arresta invece allo stadio di ipoxantina. Nei microvasi si ha soprattutto un ricupero e trasporto dell'Ado, per mantenere costante il livello dei nucleotidi; così, endotelio e miocardiociti sono intimamente accoppiati nel controllare il metabolismo dei nucleotidi. Ado si accumula in sede extracellulare in quantità elevata solo quando l'ATP è defosforilato dalle cellule endoteliali dei grossi vasi.

Queste conoscenze sul *turnover* dell'Ado derivano da studi condotti sul cuore; affinità e discrepanze a livello di altri tessuti non sono ancora conosciute. É ragionevole pensare che anche nel S.N.C., tessuto sensibilissimo alla carenza di ossigeno come il cuore, i meccanismi descritti siano del tutto validi, o comunque molto simili.

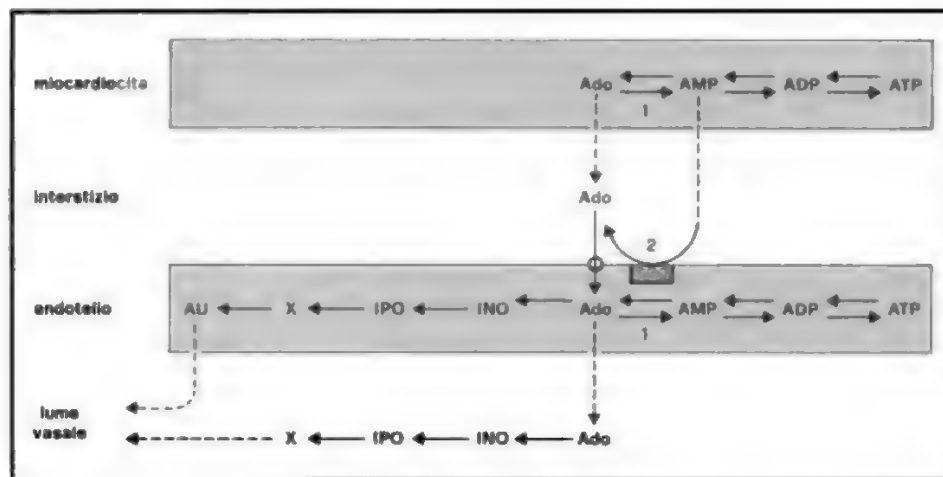



Fig. 2. Schema del metabolismo dell'a. a livello cardiaco. Ado = adenosina; INO = inosina; IPO = ipoxantina; X = xantina; AU = acido urico; 1 = endo-5'-nucleotidasi; 2 = ecto-5'-nucleotidasi.

Azioni biologiche

I più noti effetti biologici dell'Ado sono: vasodilatazione con ipotensione, bradicardia, blocco della conduzione atrioventricolare, arresto della motilità intestinale, modulazione del tono bronchiale, ipotermia, sedazione, inibizione della respirazione e vasocostrizione renale. Oggetto di ricerca più recente sono le azioni algogena e anticonvulsivante, e gli effetti a livello psichico, affettivo e comportamentale.

In particolare, a livello cardiaco l'Ado svolge 3 azioni di interesse fisiologico: *a*) vasodilatatrice, implicata nella regolazione del flusso coronarico; *b*) antagonista degli effetti emodinamici e metabolici delle catecolamine, tale da prevenire un'iperstimolazione cardiaca e ridurre il consumo di ossigeno; *c*) inibitrice della conduzione dello stimolo atrioventricolare, possibile responsabile del blocco atrioventricolare in ipossia. In sintesi, l'Ado aumenta il rifornimento di ossigeno al cuore con l'azione coronarodilatatrice, e riduce il consumo di ossigeno con l'effetto a livello del miocardio; funge pertanto quale segnale utile ad aumentare il rapporto tra offerta e richiesta di ossigeno al cuore. Queste azioni coinvolgono 3 diversi meccanismi: l'interazione con recettori specifici di membrana del tipo A_2, che stimolano l'adenilciclasi (fig. 3), con conseguente aumento dell'AMP ciclico, che, a sua volta, rilascia la muscolatura vasale; la stimolazione da catecolamine (β-adrenergica) è invece antagonizzata dall'interazione dell'Ado con i recettori del tipo A_1, che inibiscono l'adenilciclasi e riducono i livelli di AMP ciclico (messaggero intracellulare dell'azione delle catecolamine); l'effetto sulla conduzione dello stimolo è sostenuto da interazioni dell'Ado con i canali ionici del potassio e del calcio (fig. 3).

Fig. 3. Schema dei meccanismi d'azione dell'adenosina. I due recettori con cui la sostanza può interagire, gli A_1 e gli A_2, rispettivamente inibiscono o stimolano l'adenilciclasi, con conseguente diminuzione o aumento della concentrazione di AMP ciclico, il messaggero intracellulare. L'adenosina è anche in grado di influenzare i flussi ionici di membrana: accelera la fuoriuscita del K^+ e diminuisce invece l'ingresso del Ca^{++}, con meccanismi ancora poco conosciuti.

Farmaci inibitori del trasporto dell'Ado, quali il dipiridamolo e la papaverina, aumentano la concentrazione extracellulare del nucleoside e ne potenziano gli effetti a livello cardiocircolatorio.

L'azione dell'Ado a livello bronchiale è controversa: se *in vitro* rilascia il muscolo liscio delle vie respiratorie, *in vivo* invece, e in particolare nell'uomo, l'Ado induce broncocostrizione, antagonizzata dalle metilxantine. L'effetto broncocostrittore è mediato dai recettori A_1, quello broncodilatatore dai recettori A_2. Questo complesso meccanismo dell'Ado nel controllare la reattività delle vie respiratorie può essere espressione di variazioni quantitative nelle due popolazioni di recettori, oppure di interferenza con altri fattori di regolazione, quali le prostaglandine.

Nel S.N.C. l'Ado rappresenta un sistema generale di controllo, comportandosi come neuromodulatore a carattere inibitorio. Gli effetti più conosciuti sono quello ipnogeno e quello anticonvulsivante. Di recente è stato dimostrato che l'Ado è in grado di indurre dolore e ansia, e anche effetti di tipo comportamentale, legati a depressione; nell'animale dimostra un'attività simile a quella dei neurolettici classici (bloccanti dei recettori dopaminergici). Per quanto riguarda i meccanismi d'azione dell'Ado a livello centrale, essa agisce o indirettamente, inibendo la liberazione di numerosi neurotrasmettitori, quali acetilcolina, GABA, glutammato, dopamina, noradrenalina e serotonina, tramite un'interferenza con l'ingresso del calcio nelle terminazioni nervose; oppure direttamente, su recettori A_1 e A_2 (fig. 3) localizzati a livello pre- o postsinaptico. Gli effetti indotti dall'Ado tramite stimolazione di questi recettori sono antagonizzati dalle metilxantine, quali caffeina e teofillina, che bloccano ambedue i recettori. Così, l'azione anticonvulsivante e quella algogena dell'Ado sono antago-

nizzate dalla teofillina. Farmaci che bloccano, invece, la ricaptazione cellulare dell'Ado, quale la papaverina, hanno effetto anticonvulsivante perché aumentano la concentrazione dell'Ado in prossimità dei recettori.

La maggior parte delle cellule del S.N.C., se non tutte, posseggono recettori per l'Ado; la distribuzione dei recettori A_1 e A_2 non è tuttavia omogenea, per cui gli effetti dell'Ado possono essere diversi, od opposti, a seconda della prevalenza di un tipo di recettore nelle varie zone cerebrali. Quest'ineguale distribuzione dei recettori, e il ritrovamento di analoghi dell'Ado aventi affinità selettiva per i diversi recettori esterni di membrana – ma non per i sistemi di trasporto, e quindi incapaci di entrare nelle cellule – dovrebbe consentire la scoperta di nuovi farmaci utili nei disordini del S.N.C. e privi di effetti collaterali, ad es. quelli cardiocircolatori, e viceversa. La ricerca in questo campo è oggi straordinariamente vivace e prolifica.

Sindrome da deficit di ADA (adenosindeaminasi)

Il deficit di adenosindeaminasi (ADA) è un disordine del metabolismo intermedio dell'Ado e della dAdo che conduce a un blocco dello sviluppo del sistema linfocitario e si associa a una forma autosomica recessiva di immunodeficienza combinata. Nei soggetti affetti da tale malattia si osserva riduzione o assenza di ADA nei linfociti, eritrociti, fibroblasti (e anche nel liquido amniotico); peraltro sono assenti alterazioni del sistema cardiocircolatorio, dell'emostasi o del sistema nervoso, nonostante i livelli plasmatici di Ado siano circa 10 volte più elevati del normale.

Nella sindrome da deficit di ADA sono state identificate alcune alterazioni a livello biochimico: *a*) un accumulo abnorme di deossiadenosintrifosfato (dATP), prodotto a partire da dAdo in situazione di assenza di ADA; *b*) una riduzione dell'ATP eritrocitario conseguente a deplezione degli adenin-nucleotidi attraverso la via dell'inositolo monofosfato (IMP) e defosforilazione a inosina (fig. 4); tale condizione è ritenuta responsabile anche dell'anemia emolitica osservata nel deficit di ADA; *c*) un accumulo di S-adenosilomocisteina dovuto a inibizione, da parte di dAdo

Fig. 4. Metabolismo intracellulare dell'a. Ado = adenosina; Ino = inosina; IMP = inosinmonofosfato; 1 = S-adenosil-omocisteina idrolasi; 2 = adenosin-deaminasi.

e Ado, dell'enzima S-adenosilomocisteinidrolasi (fig.4). La S-adenosilomocisteina in eccesso sembra responsabile degli effetti citotossici nelle cellule del midollo osseo e negli eritrociti. Il fenomeno biochimico appare ancor più interessante se correlato all'osservazione che i geni per la sintesi dell'S-adenosilomocisteinidrolasi e dell'ADA sono situati in regioni vicine dello stesso cromosoma 20.

Non è ancora noto come le anomalie metaboliche siano in grado di indurre le alterazioni nelle cellule linfocitarie, anche se è stato osservato che il trattamento con deossicoformicina (un farmaco inibitore dell'ADA) in pazienti con leucemia a cellule T ha prodotto il cambiamento della linea cellulare da linfoide a mieloide. Poiché i soggetti con deficit congenito di ADA presentano assenza selettiva di linee cellulari linfocitarie, è ipotizzabile che il punto fondamentale di regolazione sia a livello della differenziazione delle cellule staminali.

La terapia di elezione del deficit di ADA è il trapianto di midollo da donatori HLA-compatibili. É stata suggerita, in alternativa, la somministrazione di eritrociti umani irradiati come fonte di ADA, ma scarsi sono stati i risultati. Migliore risposta sembra aversi con l'impiego di ADA bovina legata a polietilenglicole, dotata di emivita plasmatica più prolungata.

Bibliografia

Burnstock G., *Blood Vessels*, 1987, **24**, 156.
Dunwiddie T. W., *Int. Rev. Neurobiol.*, 1986, **27**, 63.
Gerlach E., Becker B. F. eds., *Topics and Perspectives in Adenosine Research*, 1987, Springer, Berlin.
Jarvis M. F., Williams M., *Trends Pharmacol. Sci.*, 1987, **8**, 330.
Pelleg A., Michelson E. L., Dreifus L. S., *Cardiac Electrophysiology and Pharmacology of Adenosine and ATP: Basic and Clinical Aspects*, 1987, Liss, New York.
Stone T. W. ed., *Purines. Pharmacology and Physiological Roles*, 1985, Macmillan, London.
Su C., *Annu. Rev. Physiol.*, 1985, **47**, 665.
Williams M., *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 1987, **27**, 315.

GIULIANA FASSINA E EUGENIO RAGAZZI

ADENOSINDEAMINASI: v. ADENOSINA*.

ADENOSINDIFOSFORICO ACIDO

F. *acide adénosin-diphosphorique.* - I. *adenosin-diphosphate acid.* - T. *Adenosindiphosphorsäure.* - S. *ácid adenosindifosfórico.*

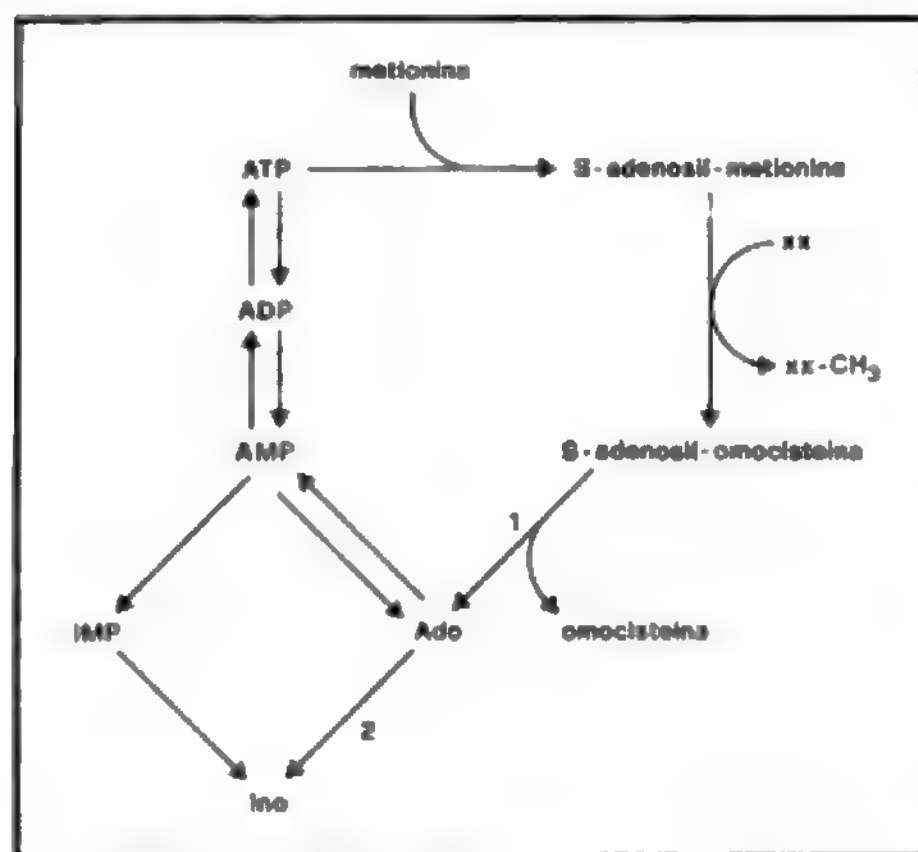
L'ac. adenosindifosforico (sigla del suo sale adenosindifosfato: ADP) è un nucleotide presente in tutte le cellule e implicato soprattutto nel metabolismo energetico, oltre che in altre funzioni. È in continuo equilibrio con l'adenosintrifosfato (ATP, v. ADENOSINTRIFOSFORICO ACIDO*) che è il composto ubiquitario fornitore d'energia, secondo la reazione:

$$ATP \rightleftarrows ADP + energia.$$

La produzione di ADP è dunque il risultato della idrolisi dell'ATP, reazione che prende parte a numerosi processi biochimici. L'ADP si forma inoltre nel corso della risintesi dell'ATP a partire dall'AMP, secondo la seguente equazione catalizzata dalla AMP-chinasi:

$$ATP + AMP = 2ADP.$$

L'ADP è quindi riconvertito ad ATP principalmente per mezzo del ciclo degli acidi tricarbossilici e della fosforilazione ossidativa.

La struttura dell'ADP può essere rappresentata dalla formula A – P ~ P, dove A rappresenta il radicale del nucleoside adenosinico, P un gruppo fosfato, ~ un legame fosfato ad alta energia costituito da una anidride acida tra

due gruppi fosfati e —, infine, il legame esterico presente nel radicale adenosinmonofosfato (AMP).

L'idrolisi del legame ad alta energia libera 36 kJ/mol e porta alla formazione di AMP e fosfato inorganico, secondo la seguente reazione: $ADP + H_2O \rightarrow AMP + Pi$.

L'ADP prende parte alla contrazione muscolare nel senso che la molecola di miosina (v. MUSCOLO), in quanto fornita di attività enzimatica adenosintrifosfatasica, distacca una molecola di ac. fosforico dall'ATP trasformandolo in ADP: quando il muscolo viene eccitato si ha infatti l'idrolisi dell'ATP che fornisce l'energia per interazione tra miosina e actina. Questa reazione è immediatamente seguita da quella fra fosfocreatina e ADP, cioè dalla resintesi dell'ATP (v. MUSCOLO, IX, 2213 e fig. 38).

Tra le funzioni dell'ADP è da ricordare la regolazione della glicolisi e del ciclo degli acidi tricarbossilici, attraverso l'attivazione della 6-fosfofruttochinasi e della isocitratodeidrogenasi. Infine, l'aggregazione delle piastrine è favorita dalla liberazione di ADP dalle piastrine stesse.

V. anche: FOSFORILAZIONE, *fosfati ad alta energia* (VI, 1876).

Bibliografia

Lehninger A. L., *Biochimica*, 1975, Zanichelli, Bologna.

RED.

ADENOSINTRIFOSFORICO ACIDO [v. vol. I, col. 622]

L'ac. adenosin-5'-trifosforico (sigla del suo sale adenosintrifosfato: ATP) è risultato essere ubiquitario in tutte le forme di vita animale, vegetale e microbica. La sua struttura può schematizzarsi come una 6-amminopurina (adenina) alla cui posizione 9 è legato un residuo D-ribosidico in conformazione β, esterificato a sua volta in posizione 5' da un trimetafosfato in cui i residui fosforici (indicati con α, β e γ) sono uniti tra loro mediante un legame di tipo anidridico (fig. 1).

L'ATP è un costituente essenziale di tutte le cellule essendo la fonte e il mezzo di trasferimento dell'energia necessaria a numerosi processi. Tra questi la motilità e la contrazione cellulare, il trasporto ionico e la sintesi di molecole. L'ATP è inoltre precursore insieme ad altri nucleosidi trifosfato (GTP, CTP e UTP) degli acidi ribonucleici (RNA) ed esercita, sia direttamente, sia quale precursore dell'AMP ciclico (v. ADENILICO CICLICO ACIDO), una potente azione regolatoria del metabolismo.

Principalmente a causa dell'alta concentrazione citoplasmatica (2-15 m*M*) rispetto ai bassi livelli riscontrabili nei fluidi extracellulari, l'ATP è stato sempre associato a funzioni intracellulari ed è tutt'oggi prevalente l'idea che questo metabolita non possa attraversare la membrana citoplasmatica. Negli ultimi 30 anni si sono tuttavia accumulate evidenze sperimentali che l'ATP possa di fatto attraversare la membrana citoplasmatica, probabilmente mediante un trasportatore specifico, e possa quindi svolgere anche funzioni extracellulari.

La funzione dell'ATP nell'acquisizione e trasferimento di energia nella cellula avviene mediante reazioni accoppiate nelle quali l'energia dei legami presenti nel nucleotide viene resa disponibile permettendo l'evoluzione di processi endoergonici. A tale proposito, una caratteristica fondamentale dell'ATP, e in generale dei composti fosforilati in soluzione acquosa, è quella di essere termodinamicamente labili ma cineticamente stabili; ciò fa sì che *in vivo* essi possano intervenire nei processi metabolici solo quando entra in azione l'opportuno enzima. La versatilità d'azione dell'ATP trova ragione nel fatto che esso ha la possibilità di

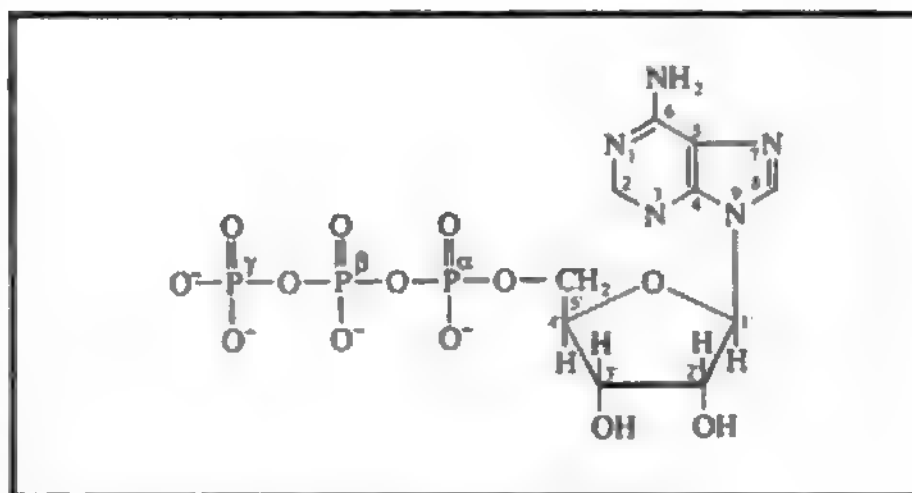



Fig. 1. Schema della formula di struttura dell'ATP.

intervenire nelle reazioni con il coinvolgimento di quattro diversi legami e il trasferimento sulla opportuna molecola accettrice, che in generale è caratterizzata da una spiccata nucleofilia, di quattro diversi residui. Nella fig. 2 sono schematizzate le diverse possibilità di accoppiamento dell'ATP al processo di attivazione di un generico accettore Z.

Come rilevabile dallo schema l'elemento costante nelle diverse reazioni è la scissione di un legame anidridico tra due dei tre residui di ac. fosforico presenti nell'ATP. L'alta energia libera standard d'idrolisi di un tale tipo di legame, che per la scissione del fosfato γ dell'ATP misurato a pH 7 è di circa −7300 cal/mol, è spiegabile sulla base delle caratteristiche chimicofisiche degli aggruppamenti atomici coinvolti. La forte repulsione di carica tra i residui fosforici presenti nell'ATP a pH 7, che verrebbe a ridursi in seguito alla separazione dei prodotti, come pure un più favorevole processo di idratazione di questi ultimi, sono fattori di primaria importanza nel definire il più basso livello energetico che compete agli stessi prodotti di reazione rispetto all'ATP. D'altra parte a seguito della scissione viene a decadere una condizione, presente nel legame pirofosforico, di forte competizione esercitata sugli elettroni da atomi adiacenti equivalenti. È chiaro che la variazione di energia libera d'idrolisi risentirà fortemente di quei fattori che influiscono sullo stato di ionizzazione e sulla dislocazione elettronica della molecola di ATP. Il pH quindi, o ioni metallici bivalenti che hanno la capacità di formare complessi con l'ATP, influiscono su tale parametro in maniera significativa. Studi strutturali mostrano che il Mg^{2+} forma composti di coordinazione bidentati con i residui fosforici β e γ dell'ATP, con costanti di dissociazione comprese tra 10^{-4} e 10^{-5}. Considerando i livelli intracellulari di Mg^{2+} (30 m*M*) ne consegue che, per quanto la stabilità cinetica di tali complessi sia relativamente bassa con una costante di scambio di 10^4 sec^{-1}, l'ATP nella cellula è presente sotto forma di complesso Mg : ATP. D'altra parte la necessità della presenza di ioni magnesio nella valutazione di svariate attività enzimatiche in cui è coinvolto l'ATP suggerisce che il metallo conferisce al nucleotide peculiari caratteristiche conformazionali e/o di reattività indispensabili al riconoscimento e alla catalisi.

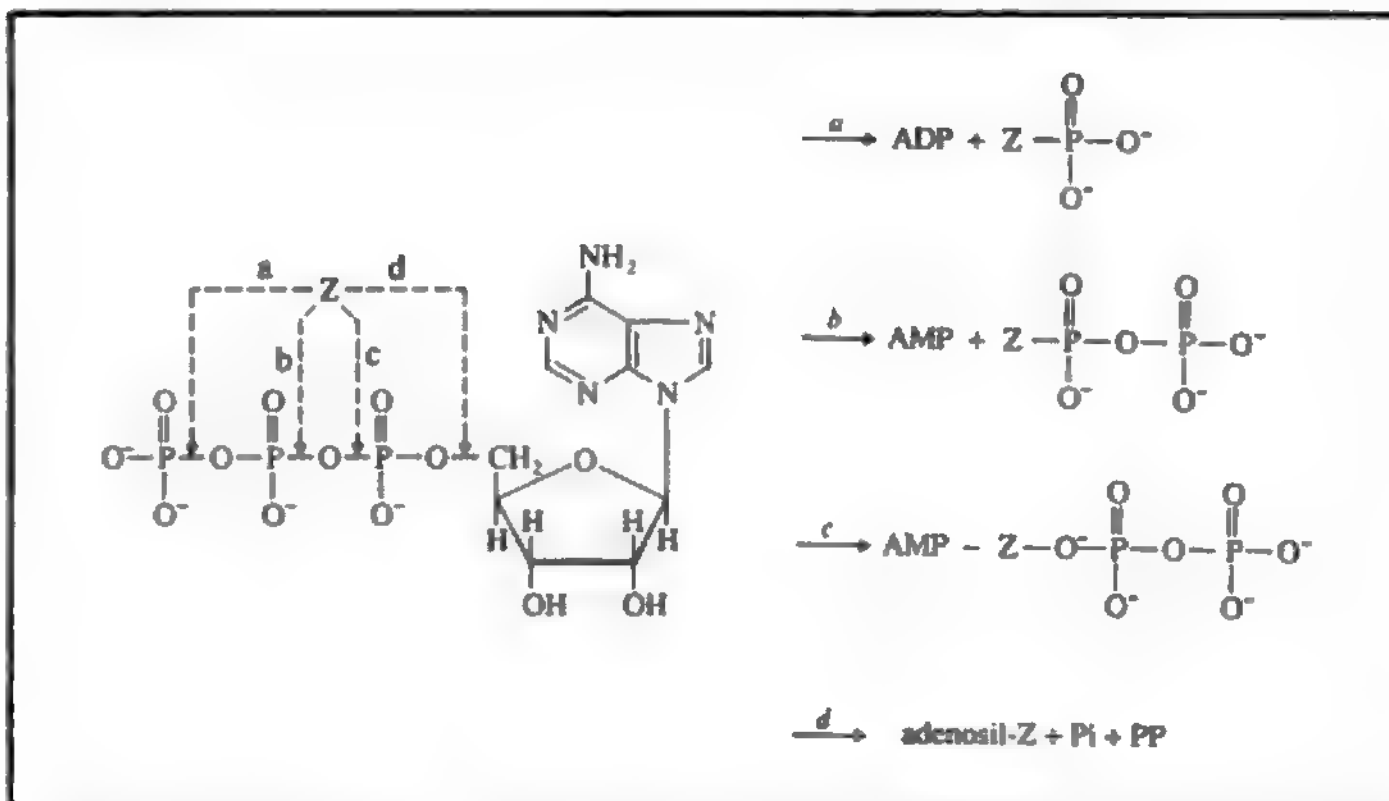
Tornando alle reazioni di fig. 2 è da sottolineare che la specificità del processo, cioè il tipo di legame coinvolto e la natura della molecola accettrice, è esclusivamente definita dalla specificità dell'enzima che catalizza la reazione. Le reazioni di fosforilazione (reazione *a*) trovano nei processi metabolici una larghissima diffusione. Gli enzimi che catalizzano tale tipo di reazione prendono il nome di *chinasi* e la loro specificità è definita dal nome del substrato accettore del fosforile. La creatinchinasi ad es. catalizza il trasferimento del fosfato γ dell'ATP alla creatina. Il prodotto

Fig. 2. Schema delle diverse possibilità di accoppiamento dell'ATP al processo di attivazione di un generico accettore Z.

$\xrightarrow{a}$ ADP + Z—PO_3^{2-}

$\xrightarrow{b}$ AMP + Z—P—O—P—O^-

$\xrightarrow{c}$ AMP — Z—O—P—O—P—O^-

$\xrightarrow{d}$ adenosil-Z + Pi + PP

di reazione che si genera, la fosfocreatina, possiede anch'esso un legame ad alto contenuto energetico tanto che l'equilibrio della reazione è di fatto spostato verso la sintesi dell'ATP. L'immagazzinamento di energia chimica nella fosfocreatina fa sì che tale molecola possa assolvere a una funzione di supporto energetico rigenerando ATP da ADP (adenosindifosfato) durante la contrazione muscolare.

La fosforilazione del glicoso per azione di enzimi quali la glicochinasi o la esochinasi, è un altro esempio di attivazione metabolica:

D-glicoso + ATP → D-glicoso-l-fosfato + ADP.

In questo caso l'irreversibilità della reazione determina la canalizzazione del glicoso nella via glicolitica permettendone l'utilizzazione sia a fini bioenergetici (resintesi di ATP da ADP) che quale fonte di carbonio.

Una reazione di fosforilazione di particolare interesse, che si realizza in tutte le cellule, è quella catalizzata dall'enzima *adenilatochinasi* detto anche *miochinasi*, mediante la quale l'AMP viene fosforilato ad ADP:

ATP + AMP ⇄ 2 ADP.

Questa reazione, che è reversibile e può essere sfruttata dalla cellula anche nel senso della sintesi di ATP, è alla base del concetto di *carica energetica* (*energy charge*), definito da una opportuna combinazione dei livelli intracellulari di ATP, ADP e AMP, proposto per valutare lo stato di energia della cellula. I processi di fosforilazione di nucleosidi monofosfato (NMP) a difosfato (NDP) e di questi ultimi a nucleosidi trifosfato (NTP):

$$NMP \xrightarrow{ATP \;\; ADP} NDP \xrightarrow{ATP \;\; ADP} NTP$$

sono tappe determinanti per l'approvvigionamento di precursori per la sintesi degli acidi nucleici e di substrati per quei processi di fosforilazione (v.) e trasferimento di energia in cui è richiesto lo specifico intervento di nucleotidi diversi dall'ATP. Un esempio è la formazione dell'uridinadifosfoglicoso (UDPG), un precursore del glicogeno, in cui è richiesta la presenza di UTP quale agente attivante:

D-glicoso-l-fosfato + UTP → UDPG + PP.

È da notare che l'azione dell'ATP quale agente trainante processi endoergonici non richiede che il prodotto di reazione sia necessariamente una specie fosforilata. Sono numerose le reazioni che procedono in questo modo e un esempio è offerto dalla sintesi di glutammina a partire da ammoniaca e acido glutammico per azione dell'enzima glutamminasintetasi:

acido glutammico + NH_3 + ATP → glutammina + + ADP + Pi.

La formazione dell'ammide è in questo caso accoppiata formalmente all'idrolisi del legame tra il fosfato β e γ dell'ATP così che, anche se nel chimismo del processo catalitico è prevedibile l'esistenza di intermedi fosforilati, la specie accettrice finale del fosfato è l'acqua.

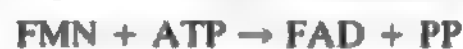
Oltre che nei processi di attivazione metabolica il trasferimento del fosfato γ dell'ATP può realizzarsi su specifici residui amminoacidici (serina e treonina) delle proteine. La modificazione covalente di enzimi mediante fosforilazione catalizzata da proteinchinasi con diverso grado di specificità, accoppiata a un processo di defosforilazione catalizzato da proteinfosfatasi, costituisce un sistema di regolazione enzimatica la cui ubiquitarietà è ormai ampiamente verificata.

La reazione di trasferimento del pirofosfato (PP) (reazione *b*) si incontra con minore frequenza di quella del trasferimento del fosfato. Di particolare importanza nel quadro metabolico cellulare è l'attivazione del D-riboso-5-fosfato per azione della PRPP-sintetasi:

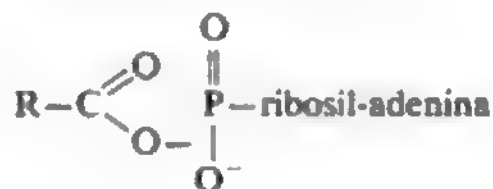
D-riboso-5-fosfato + ATP → PRPP + AMP.

Il 5-fosfo-αD-ribosil-l-pirofosfato (PRPP) è un metabolita ad alta energia ed è coinvolto sia nella sintesi *de novo* purinica e pirimidinica che nelle vie di recupero delle basi azotate, come pure nella biosintesi dell'istidina e dei coenzimi piridinici.

Il trasferimento di un residuo adenilico dell'ATP con liberazione di pirofosfato (reazione *c*) si realizza ad es. nella reazione di formazione del coenzima flavin-adenindinucleotide (FAD) a partire dal flavin-mononucleotide (FMN):

FMN + ATP → FAD + PP

Un tale tipo di trasferimento lo troviamo anche quale tappa preliminare di attivazione di due importanti processi metabolici, l'ossidazione degli acidi grassi e la sintesi proteica. Gli acidi grassi, per azione dell'enzima acetil-CoA-sintetasi, e gli amminoacidi, per azione dell'enzima ammi-

noacil-*t*-RNA sintetasi, vengono trasformati, a spese dell'ATP, rispettivamente in aciladenilati (R = catena alifatica dell'acido grasso) e amminoaciladenilati (R = R'$-CHNH_2-$ = residuo amminoacidico):

$$R-C\overset{\displaystyle O}{\underset{\displaystyle O-}{\Large\lessgtr}}\ \overset{\displaystyle O}{\underset{\displaystyle O^-}{\overset{\|}{\underset{|}{P}}}}-\text{ribosil-adenina}$$

L'elevata energia di legame di queste anidridi miste è ora disponibile per ulteriori specifiche trasformazioni. Così l'aciladenilato è precursore di un tioestere, l'acil-CoA, che prosegue nella via ossidativa, mentre l'amminoaciladenilato è diretto precursore di un estere tra il carbossile amminoacidico e le posizioni 2' o 3' del residuo ribosidico terminale dell'estremità 3' del *t*-RNA. L'energia connessa al legame estereo dell'amminoacil-*t*-RNA è determinante nella successiva tappa di condensazione tra i residui amminoacidici per formare la catena polipeptidica.

Una singolare reazione di eliminazione del pirofosfato offerta dall'ATP è quella concomitante alla transesterificazione intramolecolare del fosfato α dell'ATP sulla posizione 3' della porzione ribosidica con formazione di AMP ciclico (adenosin-3',5'-monofosfato) (v. ADENILICO CICLICO ACIDO).

Analogamente ai sistemi implicanti la fosforilazione e defosforilazione di proteine, sia pure limitatamente alla glutamminasintetasi batterica, l'adenililazione e deadenililazione ATP-dipendente di uno specifico residuo di tirosina dell'enzima costituisce un potente mezzo di regolazione dell'attività enzimatica.

Quale esempio di reazione di trasferimento della porzione nucleosidica dell'ATP e liberazione di fosfato e pirofosfato (reazione *d*), basti citare la formazione della S-adenosilmetionina, un metabolita implicato in numerosi processi di metilazione:

$$\text{metionina} + \text{ATP} \rightarrow \text{S-adenosilmetionina} + \text{Pi} + \text{PP}.$$

L'ampio coinvolgimento dell'ATP nei processi metabolici implica per questo metabolita un elevato *turnover* e impone quindi la necessità di un efficiente sistema di sintesi; è stato calcolato che nell'uomo la produzione giornaliera di ATP a partire da ADP è di ben 70 kg. I meccanismi con cui l'ATP viene generato sono sempre connessi a processi ossidoriduttivi e sono essenzialmente di due tipi: fosforilazione a livello di substrato e fosforilazione associata al trasporto elettronico.

Il primo tipo di meccanismo è tale per cui l'energia di processi ossidoriduttivi viene resa disponibile per la formazione di composti con legami ad alta energia i quali, a loro volta, agiscono da trainanti il processo di fosforilazione dell'ADP. È tipica di questo tipo di reazioni la formazione di ATP da ADP a spese dell'ac. 1,3-difosfoglicerico o del fosfoenolpiruvico la cui sintesi nella via glicolitica è di fatto determinata dalla riduzione del coenzima NAD^+ a livello della tappa metabolica catalizzata dall'enzima gliceraldeide-3-fosfatodeidrogenasi (v. GLICOLISI).

Nella così detta fosforilazione ossidativa, la sintesi di ATP da ADP e fosfato inorganico si realizza, a livello della membrana mitocondriale interna, sfruttando l'energia connessa all'ossidazione dei coenzimi NADH e $FADH_2$. La catena respiratoria costituita dal complesso NADH-deidrogenasi, dal complesso citocromo b-c_1 e dal complesso citocromo-ossidasi, determina un flusso elettronico che dai coenzimi ridotti va verso l'accettore finale che è l'ossigeno, attraverso una serie ben definita di processi ossidoriduttivi a potenziale crescente. A tale flusso elettronico conseguirebbe l'instaurarsi di un gradiente elettrochimico transmembrana considerato la forza trainante diretta della reazione di fosforilazione.

Nel mondo vegetale la fonte diretta di energia per la vita cellulare e quindi di ATP è la luce. Mediante il processo fotosintetico l'energia luminosa, captata da opportuni pigmenti, viene utilizzata per la sintesi di ATP accoppiando, ancora una volta mediante un complesso sistema di processi ossidoriduttivi, la fosforilazione dell'ADP al trasporto di elettroni dall'acqua al coenzima piridinico $NADP^+$ che funge da accettore finale.

V. BIOENERGETICA (II, 2266); COENZIMI (IV, 304); ENZIMI (V, 2229); FOSFORILAZIONE (VI, 1874); FOSFORILAZIONE OSSIDATIVA (VI, 1883).

Bibliografia

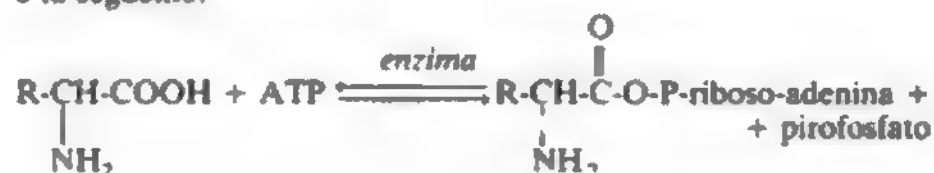
Cacchi S., Caglioti L., Rosini G., *Chimica delle sostanze naturali*, 1971, Ambrosiana, Milano.
Chandry I. H., Clemens M. G., Baue A. E., in Stone T. W. ed., *Purines: Pharmacology and Physiological Roles*, 1985, VCH Weinheim.
Lehninger A. L., *Biochimica*, 1975, Zanichelli, Bologna.

UMBERTO MURA

Errata-corrige

Lo schema della formula di struttura dell'ATP di col. 622 del vol. I è errato; quello corretto è riportato nella fig. 1 di questo Aggiornamento (col. 112).

La formula in basso di col. 624 del vol. I è errata; quella corretta è la seguente:

$$\underset{\displaystyle NH_2}{\text{R-}\underset{|}{\text{CH}}\text{-COOH}} + \text{ATP} \underset{}{\overset{enzima}{\rightleftharpoons}} \underset{\displaystyle NH_2}{\text{R-}\underset{|}{\text{CH}}}\text{-}\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{\text{C}}}\text{-O-P-riboso-adenina} + \text{pirofosfato}$$

ADENOVIRUS [v. vol. I, col. 626]

Proprietà del virus

In aggiunta alle ben note proteine che costituiscono la capside (esoni, pentoni e fibre), recentemente sono stati identificati e purificati altri polipeptidi, denominati proteina III, IV, VIII, IX e X, le cui funzioni sono prevalentemente quelle di comporre e mantenere la struttura della capside.

Il virione di adenovirus contiene un nucleo centrale denso, il nucleoide, con diametro di circa 40-45 nm, contenente DNA e proteine.

D'altra parte, l'introduzione negli ultimi anni delle tecniche di biologia molecolare ha permesso uno sviluppo rapidissimo delle conoscenze sulla struttura del genoma degli a. e ha portato all'analisi funzionale dei vari geni.

È stato quindi possibile dimostrare la presenza, sulla molecola del DNA degli a., di sequenze direttamente responsabili della capacità di questi virus di indurre tumori in animali da esperimento. Questa «regione trasformante» è situata all'estremità sinistra della molecola lineare del DNA degli a. ed è, da sola, capace di trasformare colture cellulari *in vitro*.

Epidemiologia e profilassi

L'uso di vaccini formolati è stato praticato in passato con successo; a causa, però, dell'irregolarità delle caratteristiche antigeniche, i vaccini formolati sono stati abbandonati

e sostituiti con un vaccino a virus viventi attenuati, di estrema efficacia per la prevenzione nelle comunità militari. Dopo l'iniziale vaccinazione con virus vivente attenuato del tipo 4, che debellò l'epidemia di malattia respiratoria acuta tra le reclute degli U.S.A., ha fatto la sua comparsa il tipo 7. Successivamente, dopo l'impiego di vaccini viventi contenenti i tipi 4 e 7, sono cominciati a comparire altri sierotipi, quali il 21. In ogni caso, i vaccini da adoperare nelle comunità militari debbono almeno contenere i tipi 3, 4 e 7, mentre in comunità chiuse può essere impiegato un vaccino contenente i tipi compresi tra 1 e 7.

Bibliografia

Philipson L., *Structure and Assembly of Adenovirus*, in Doerfler W. ed., *Current Topics in Microbiology and Immunology*, 1983, Springer, Berlin.
Van der Eb A. J., Bernards R., *Transformation and Oncogenicity by Adenovirus*, in Doerfler W. ed., *Current Topics in Microbiology and Immunology*, 1983, Springer, Berlin.

LIVIA CIOÈ

Sindromi cliniche da adenovirus

A partire dalla metà degli anni '70 alcune infezioni da a. sono state associate con sindromi non respiratorie, quali: diarrea acuta, cistite emorragica e, in pazienti immunocompromessi, infezione sistemica con pneumopatia. Inoltre, sindromi quali la cherato-congiuntivite epidemica, in precedenza associata esclusivamente con infezioni da a. tipo 8, sono state individuate anche in relazione a infezioni causate da a. di altri sierotipi.

Diarrea infantile

L'impiego di metodiche elettronmicroscopiche per la ricerca di particelle virali nelle feci di bambini diarroici ha portato all'individuazione di a., oltre che di rotavirus (v.), come causa non infrequente di questa sindrome. A. dei sierotipi 40 e 41 sono quelli implicati nella genesi di diarree infantili. Si tratta di ceppi di a. non coltivabili *in vitro* sugli abituali substrati cellulari in relazione a una condizione di «difettività» della sintesi del DNA. Pertanto gli isolamenti sono stati ottenuti su linee cellulari particolari (cellule congiuntivali di Chang) o su linee di cellule trasformate da altri tipi di a. La caratterizzazione immunologica di ceppi evidenziati morfologicamente può essere ottenuta mediante la metodica di immuno-elettronmicroscopia (v. MICROSCOPIA ELETTRONICA [IX, 1241]).

Il quadro sindromico non si discosta sensibilmente da quello delle diarree infantili da rotavirus (v.), mentre, dal punto di vista epidemiologico, non si riscontrano, per le forme da a. i picchi epidemici invernali osservati in numerose epidemie da rotavirus.

La diagnosi di questa infezione è essenzialmente affidata ad indagini elettronmicroscopiche. La caratterizzazione immunologica di ceppi evidenziati morfologicamente può essere ottenuta mediante la metodica di immunoelettronmicroscopia.

La sierologia non ha trovato costruttive applicazioni a fini diagnostici in questa sindrome.

Sempre in ambito di patologia enterica, a. dei tipi 1, 2, 3, 5 sono stati associati con episodi di intussuscezione intestinale nei bambini: si tratta di osservazioni su casi sporadici basate su isolamenti virali ottenuti in bambini che presentavano la sindrome occlusiva da intussuscezione, per lo più insorta dopo affezioni respiratorie acute. In questi casi solo raramente è stato possibile dimostrare un movimento anticorpale significativo verso l'a. isolato, che in genere apparteneva ai sierotipi 1, 2, 3 e 5.

Cistite emorragica

Cistite emorragica con ematuria macroscopica della durata di 2-4 giorni è stata osservata in numerosi soggetti in età infantile studiati in Giappone e in America: le ricerche virologiche hanno dimostrato in un quarto fino alla metà di questi casi la presenza di a. nelle urine e il contemporaneo sviluppo di un significativo movimento anticorpale specifico. I sierotipi 11 e 21 sono risultati i più frequentemente coinvolti. La cistite emorragica infantile da a. è stata osservata con frequenza più che doppia nei bambini rispetto alle bambine, dato, questo, che ha fatto ipotizzare una diffusione ematica anziché ascendente dell'infezione urinaria.

Per quanto riguarda il decorso, l'ematuria macroscopica regredisce in 3 giorni circa, mentre i disturbi urinari (pollachiuria e disuria) e il reperto di ematuria microscopica si estendono per ulteriori 2-4 giorni. Nelle epidemie studiate negli U.S.A. e in Giappone non sono stati individuati picchi stagionali, ed è stato accertato con studi sieroepidemiologici che l'infezione asintomatica da a. tipo 11 è frequente nei bambini. Sotto il profilo diagnostico la determinazione degli anticorpi neutralizzanti per i tipi 11 e 21, qualora riveli un titolo superiore a 55, può essere considerata come fortemente indicativa di infezione adenovirale in bambini con cistite emorragica.

Altre sindromi attribuite ad adenovirus

Casi di encefalite e meningoencefalite sono stati associati con infezioni da a. dei sierotipi 7, 1, 6, 12 e 32. Si tratta di casi sporadici, o anche di casi epidemici occorsi durante episodi di pneumopatia da a. Inoltre, in pazienti ipogammaglobulinemici sono stati documentati casi di meningoencefalite da a. a decorso cronico. Sotto il profilo diagnostico l'esame dei parametri chimici e citologici del liquor non fornisce dati di chiaro significato diagnostico in questi casi. L'etiologia può essere stabilita con ricerche virologiche tradizionali, quali l'isolamento virale e la dimostrazione del movimento anticorpale specifico.

Nell'ospite immunocompromesso, a. possono essere isolati dalle urine nell'ambito di condizioni cliniche compatibili con infezione sistemica. In particolare, affezioni sistemiche associate con infezioni da a. sono state descritte in pazienti sottoposti a trapianto renale.

Terapia

Non esiste una terapia specifica per le infezioni da a., che fortunatamente sono tuttavia caratterizzate da prognosi benigna e solo raramente sono associate a mortalità.

Bibliografia

Mandell G. L., Gordon Douglas L., Bennett J. E., *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 1985, 2 ed., Wiley, New York.
Mufson M. A., Belshe R. B., *J. Urol.*, 1976, **115**, 191.
Stalder H., Hierholzer J. C., Oxman M. N., *J. Clin. Microbiol.*, 1977, **6**, 257.
Yolken R. H., Lawrence F. *et al.*, *J. Pediatr.*, 1982, **101**, 21.

GIOVANNI RICCHI E LOREDANA SARMATI

ADIASPIROMICOSI

Sin.: adiaspirosi, haplamicosi. - F. *adiaspiromycose*. - I. *adiaspiromycosis*. - T. *Adiaspiromycose*. - S. *adiaspiromicosis*. [comp. di *a-* priv. e del gr. *diaspèirō* disseminare — con lettura itacistica — perché la cellula fungina cresce fino a notevoli dimensioni senza moltiplicarsi, e di *-micosi*].

Definizione

Micosi polmonare, sia dell'uomo che di altri animali, in particolare dei roditori, provocata dai funghi *Emmonsia parva* ed *Emmonsia crescens*.

Cenni storici

L'*Emmonsia parva* fu isolata per la prima volta nel 1942 da Emmons e Ashburn nei polmoni di alcuni roditori. Negli anni successivi Jellison dimostrò la grande diffusione del fungo ottenendo il suo isolamento dai polmoni di numerosi animali di specie diversa catturati in varie parti del mondo (U.S.A., Europa, Asia, Africa, America del sud). Nel 1960 Emmons e Jellison identificarono una nuova specie di fungo, appartenente sempre al genere *Emmonsia*, che si distingueva dall'*E. parva* per delle dimensioni nettamente superiori e che per tale motivo fu denominato *E. crescens*. Solo nel 1964 Doby-Dubois, descrivendo il primo caso di adiaspirosi polmonare in un soggetto affetto da mucoviscidosi, dimostrò la patogenicità del fungo per l'uomo. Da allora, meno di 20 casi di adiaspiromicosi umana sono stati descritti in diverse parti del mondo (Cecoslovacchia, Honduras, Guatemala, Russia).

Etiologia

Emmonsia parva: in terreno colturale di agar con glicoso e neopeptone, il fungo forma delle piccole colonie, scolorate e lisce, caratterizzate dalla presenza di piccole ife biancastre. A 20-25 °C le colonie raggiungono un diametro di circa 5 cm in 2 settimane. La sporulazione avviene a partire da ife indifferenziate che formano, lateralmente, delle piccole e corte conidiofore dalle quali si originano le aleuriospore, di diametro di 3-3,5 μm, sferoidali, leggermente appiattite sull'asse verticale. Quando le aleuriospore vengono poste in agar a 40 °C si ingrandiscono, raggiungendo un diametro di 10-25 μm e prendono il nome di *adiaspore* (comp. di *a-* priv. e del gr. *diasporà* dispersione, disseminazione perché raggiungono grandi dimensioni senza moltiplicarsi).

Emmonsia crescens: a 20-25 °C le colonie del fungo sono difficilmente distinguibili da quelle di *E. parva*. In queste condizioni di coltura il fungo si distingue per delle aleuriospore leggermente più grandi. Se coltivate a 37 °C o se utilizzate per infettare sperimentalmente un topo, le aleuriospore si trasformano in adiaspore, che raggiungono dimensioni enormi (200-700 μm). Le adiaspore più grandi possono contenere fino a diverse centinaia di nuclei.

Epidemiologia e patogenesi

L'*E. crescens* è un fungo ubiquitario, mentre l'*E. parva* è endemica nel sud-ovest degli U.S.A. Entrambi i funghi sono degli usuali saprofiti del terreno e le loro spore vengono disseminate nell'ambiente dal vento; la via di trasmissione dell'infezione è quella inalatoria. Non è dimostrata la trasmissione diretta da animale a uomo o interumana.

Le spore fungine (aleuriospore), penetrate attraverso le vie respiratorie, si localizzano a livello alveolare dove vanno incontro a un progressivo aumento di volume, trasformandosi quindi in adiaspore. La spora non si riproduce e rimane localizzata a livello alveolare dove determina un granuloma caratterizzato da una scarsa reazione flogistica e dalla presenza di cellule mononucleate, di cellule epitelioidi e di istiociti. Nei granulomi più grandi e di più vecchia data sono frequenti i fenomeni di calcificazione.

Sintomatologia

La malattia, che si manifesta esclusivamente a livello polmonare, si può presentare in forma circoscritta, nella grande maggioranza dei casi, oppure diffusa. La forma circoscritta, caratterizzata da un unico o da pochi focolai polmonari, decorre in modo del tutto asintomatico ed è quasi sempre un reperto accidentale a livello autoptico. Le forme sintomatiche sono quelle diffuse, che occorrono sempre in pazienti che già presentano un'affezione polmonare (mucoviscidosi, tbc, aspergillosi, silicosi, neoplasia, etc.). La sintomatologia è legata alla presenza a livello polmonare di centinaia, in alcuni casi di migliaia, di granulomi che inizialmente sono causa di febbre e tosse, ma che, successivamente, possono portare a quadri di insufficienza respiratoria grave, talvolta letale. Il reperto radiologico del torace dimostra la presenza di immagini nodulari multiple, di dimensioni variabili, nel contesto delle quali si evidenziano aree calcifiche.

Diagnosi e terapia

La diagnosi, che si avvale dell'esame radiologico del torace, si basa fondamentalmente sull'esame istologico di materiale bioptico prelevato dalle lesioni polmonari, che permette di riconoscere la spora fungina al centro del caratteristico granuloma.

A tutt'oggi nessuno dei farmaci antifungini utilizzati per il trattamento dell'a. si è dimostrato efficace.

Bibliografia

Emmons C. W., Jellison W. L., *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1960, **89**, 91.

Jellison W. L., *Adiaspiromycosis (=Haplomycosis)*, 1969, Mountain Press, Missouri.

MASSIMO ANDREONI

ADIPOSO TESSUTO [v. vol. I, col. 657]

Istogenesi e presenza in condizioni patologiche

Il *tessuto adiposo secondario*, pur essendo considerato secondario a una particolare e molto frequente modulazione del sistema fibroblastico del mesenchima e, in condizioni normali, solo in rapporto al tono endocrino e metabolico dell'organismo, mostra, allo studio delle sue cellule, alcune peculiari caratteristiche che lo avvicinano a quella parte più funzionalmente attiva del mesenchima che chiamiamo sistema reticoloistiocitario (anzi, si è creduta valida l'ipotesi di includerlo direttamente in tale sistema [fig. 1]).

Le ragioni di questa valutazione sono varie, ma soprattutto funzionali: oltre alla natura argentofila delle fibre che contornano e delimitano gli alveoli adiposi (i quali non sono più enormi vacuoli intracellulari, bensì cavità adipose nelle quali prospettano più cellule lipogenetiche), è da rilevare il fatto che, positivamente, gli adipociti sono cellule in potenza fagocitanti, come è dimostrato dalla possibilità di dimostrare granulopessia sotto carico di colloidi e colori vitali e dalla completa fagocitosi, ad es. di parassiti, in condizioni patologiche. Il fatto che in coltura si possa vedere con facilità una trasformazione di cellule fibroblastosimili in altre adiposimili non ha una rilevanza oppositoria poiché è noto che, in coltura, il riconoscimento cellulare non è più tanto facile.

Il *t. a. primario* (*grasso bruno* di Hammar) ha invece un'origine diversa e non ancora ben stabilita, poiché deriva da abbozzi qualitativamente e quantitativamente definiti, in luoghi definiti dell'embrione e del neonato (particolarmente in sede perivascolare, nella zona interscapolare e all'intorno di alcuni visceri). Nell'uomo adulto non si distingue dal comune t. a., ma nei dimagrimenti estremi ritorna anche nell'adulto l'aspetto primitivo del tessuto, che è similghiandolare (v. sotto), mentre il riassorbimento del grasso secondario lascia un comune tessuto interstiziale.

Il colorito bruno del t. a. primario, quando non sia completamente repleto, deriva dalla ricchezza in mitocondri delle sue cellule, e quindi di citocromi, e dall'abbondante vascolarizzazione. Le cellule di questo tessuto in questa condizione di non massimale replezione sono bene individuabili, poliedriche, a citoplasma relativamente abbondante e schiumoso; il tessuto è suddiviso in lobuli e la

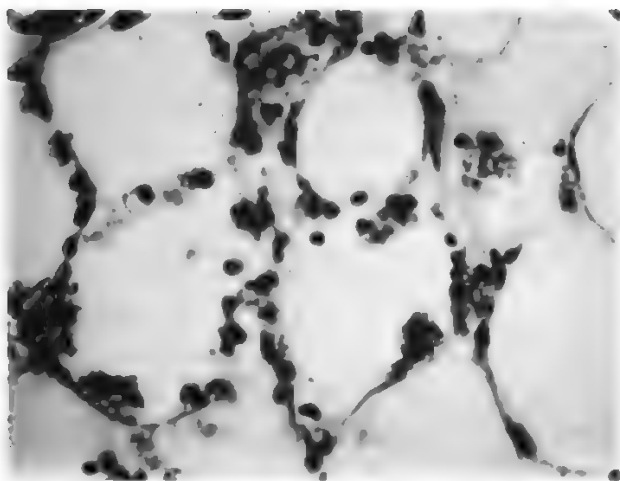



Fig. 1. Dimostrazione dell'appartenenza del tessuto adiposo secondario o comune al sistema reticoloistiocitario. Va premesso che gli alveoli adiposi nel tessuto adulto e repleto non corrispondono ad una sola cellula adiposa o lipocita, ma a più d'una, di regola schiacciate tra il contenuto trigliceridico degli alveoli e la parete stromale (reticolare) di questi. Quando vi sia una particolare stimolazione, per es. flogistica, di tali cellule, che corrisponde in genere anche a un riassorbimento parziale del contenuto dell'alveolo, esse si rendono evidenti e con aspetti mobilitativi e fagocitari. Nel presente caso si trattava di un'infezione leishmaniotica (*Leishmania tropica*) ed è facile osservare la notevole mobilitazione di cellule fra gli alveoli, ma molte anche prospicenti verso le cavità alveolari, e in piena fagocitosi dei parassiti. (*Osservazione Aloisi*).

replezione di grasso avviene dalla periferia al centro dei lobuli. Oltre ai lipidi v'è un abbondante contenuto glicogenico.

Quanto alla distribuzione del comune t. a. (secondario), essa è, come è noto, largamente influenzata dalla dieta e dal metabolismo, a parte le sedi paradigmatiche, note dall'anatomia.

È però importante ricordare la facilità con cui il t. a. secondario si neoforma, in condizioni patologiche, anche indipendentemente da una sollecitazione metabolica, e cioè come sostituto di un tessuto parenchimale andato perduto; in particolare ciò si verifica negli organi costituiti da elementi separati e che possono progressivamente andare incontro ad atrofia, come avviene nei muscoli scheletrici, nel miocardio, nel midollo osseo (adiposi sostitutiva). Un esempio fisiologico di questo processo è l'adiposi che subisce il timo al momento della pubertà. Ma, in condizioni patologiche, questa adiposi può essere anche esorbitante, come, ad es., nella distrofia muscolare pseudoipertrofica, in cui la falsa ipertrofia (dei polpacci) è appunto dovuta a esagerata infiltrazione adiposa sostitutiva.

Fisiologia e biochimica del comune tessuto adiposo

Per il trasporto lipidico nei due sensi è molto importante la mediazione delle lipoproteine e dell'insulina; ma questa serve anche per l'ingresso nell'adipocita del glicoso che si deposita anche come glicogeno quando non venga tutto utilizzato in una lipogenesi interna alla cellula; le lipoproteine e altri composti lipotrasportatori sono naturalmente sotto il controllo delle lipasi.

Si è visto che l'insulina è importante, non solo nel ruolo di catalizzatore del trasporto transmembrana dell'adipocita, bensì anche per tutto il tragitto capillari → citoplasma; in questo effetto dell'insulina si constatano differenze legate al sesso; vi sono poi oggi indicazioni per l'esistenza di un fattore insulinosimile che regolerebbe la stessa differenziazione delle cellule indifferenziate del mesenchima in adipociti e quindi la stessa entità numerica di questi: di tale fattore si cerca oggi la codificazione genetica in vista del trattamento delle obesità.

Ma la replezione e dereplezione del tessuto adiposo secondario è sotto il controllo del sistema endocrino nel suo complesso, ormoni tiroidei e steroidei, dell'adrenalina e del sistema nervoso simpatico, con un'afferenza, atta a rilevare lo stato di replezione, verso il complesso ipotalamico ove si compie la più fine omeostasi.

Una constatazione di notevole importanza medica – e che risale all'epoca dell'uso indiscriminato del DDT – è che nel tessuto adiposo possono accumularsi veleni esogeni (naturalmente a seconda della natura chimica) che poi vengono rilasciati a circolare nell'organismo in un periodo di accentuato dimagrimento.

Fisiologia e biochimica del tessuto adiposo primario

Le cellule di questo tessuto, studiabili negli animali e nell'uomo neonati o negli animali ibernanti, sono, come si è detto, ricchissime di mitocondri e questi sono grandi e con creste molto sviluppate. Ciò corrisponde al tono metabolico, specialmente ossidativo, che qui è molto elevato, utilizzandosi grandi quantità di glicogeno e di lipidi come fonte energetica.

Ma la caratteristica principale delle cellule di questo tessuto è che quei mitocondri sono, almeno in parte, «dissociati», cioè che i processi ossidativi mitocondriali non si concludono con l'immagazzinamento dell'energia ricavata in forma di ATP, bensì questa energia si esprime quasi tutta in calore. Sembra che ciò avvenga per una diversa sistemazione del passaggio dei protoni (H^+), i quali vengono ricacciati nella matrice, sì che non si determina un gradiente elettrochimico; è oggi dimostrato che tale effetto è dovuto alla presenza di una speciale proteina detta *termogenina* (p. m. 32.000); essa viene anche siglata UCP (*Uncoupling Protein*) e ha, appunto, l'ufficio di realizzare il disaccoppiamento delle ossidazioni (che sono notevolmente intense) dalle fosforilazioni al fine di immagazzinare energia sotto forma di composti fosforilati a rapida resa, come in tutte le altre cellule. Sappiamo infatti dalla patologia che un disaccoppiamento mitocondriale è lesione grave e sinonimo di degenerazione e di morte della cellula.

Una tale strana, inusitata, situazione, che è invece fisiologica nel grasso bruno, corrisponde però all'ufficio oggi riconosciuto a questo tipo di tessuto: quello di provvedere alla termogenesi «non da brivido» di organismi in condizioni esposte, quali i neonati e gli animali ibernanti, che non si muovono. La distribuzione organismica di tale tessuto indica appunto che il calore ivi prodotto dall'attività metabolica viene convogliato, tramite una diffusione intramurale, direttamente nel sangue circolante (principalmente venoso) e quindi a tutto l'organismo.

Se nell'adulto, e in particolare nell'uomo, i depositi di t. a. primario non sono più (in condizione di salute) morfologicamente riconoscibili, la loro permanenza è tuttavia documentabile (per quelli più superficiali) mediante termografia all'infrarosso alla superficie del corpo e come risposta termogenetica da adrenalina.

Gli ultimi dati biochimici indicano che la termogenina ha una struttura tripartita assai omologa a quella della proteina trasportatrice (*carrier*) del complesso fosforilato ADP/ATP (translocasi) e anche al *carrier* mitocondriale dei fosfati. Ciò suggerisce un'origine filogenetica comune, ma anche una cospicua inversione funzionale. Inoltre, essa possiede un segmento aggiuntivo C-terminale, idrofilo, che

sporge oltre la membrana interna verso il lato citosolico di quella. Tale proteina disaccoppiante ha però anche sequenze aminoacidiche sufficientemente differenti e presenta quindi una sua differenziazione antigenica rispetto alla translocasi ADP/ATP.

L'esposizione al freddo o un'iniezione di adrenalina fanno aumentare la termogenesi da grasso bruno nei topi adulti; contemporaneamente aumenta la quantità del mRNA corrispondente alla sintesi della termogenina, ma, curiosamente, è un mRNA poco stabile.

Anche il t. a. primario è sotto gli stessi controlli neurormonali del comune t. a., e anche qui si verifica un accumulo di tossici esterni liposolubili, molti dei quali danneggiano fortemente o rendono inattiva la funzione termogenetica del t. a. primario.

Bibliografia

Aquila H., *EMBO J.*, 1985, **4**, 2369.
Ebner S. *et al.*, *Eur. J. Biochem.*, 1987, **170**, 469.
Heaton G. M. *et al.*, *Eur. J. Biochem.*, 1978, **82**, 515.
Himms-Hagen J., *Ann. Rev. Physiol.*, 1976, **38**, 315.
Nicholls D. G., *FEBS Lett.*, 1976, **61**, 110.
Nicholls D. G., *Biochim. Biophys. Acta*, 1979, **549**, 1.
Runswick M. J., *EMBO J.*, 1987, **6**, 1367.

MASSIMO ALOISI

ADOLESCENZA [v. vol. I, col. 684]

Psicologia e psicopatologia dell'adolescenza

Negli ultimi dieci anni si è verificato un consistente aumento delle ricerche condotte su vasta scala, spesso con un carattere transculturale, consentendo verifiche più estese sulle ipotesi riguardanti problemi e disagi dell'adolescenza. In particolare, si è ridimensionato il rilievo di alcuni concetti dei quali si è spesso abusato per spiegare i processi della conflittualità adolescenziale, come quello di «scarto generazionale». Numerose ricerche hanno dimostrato come i conflitti fra adolescenti e genitori riguardino prevalentemente fattori abbastanza marginali rispetto a valori di ordine morale, religioso, politico, nei confronti dei quali la conflittualità è minore del previsto (Rutter, 1976). Inoltre le conflittualità interpretabili in termini di «scarto generazionale» sono più frequenti e attive ai livelli socioculturali inferiori, mentre hanno un ruolo minore ai livelli medio-alti (Palmonari, 1979).

Lo stesso vale per il termine «crisi di identità», usato come interpretazione riduttiva dei disturbi dello sviluppo adolescenziale: ricerche su vasta scala suggeriscono che i disturbi veri e propri dell'identità si ritrovano in una percentuale di soggetti molto piccola rispetto alle attese (Rutter, 1976). Questi disturbi, tuttavia, sono una componente importante nella vulnerabilità degli adolescenti a crisi di natura psicopatologica. Secondo stime effettuate in Inghilterra, dal 17 al 19% degli adolescenti accusa crisi di questo genere, che comportano come sintomo più visibile ansia e depressione, il cui tasso aumenta nettamente all'inizio dell'a. Tuttavia si va affermando la concezione per cui la crisi psicopatologica, oltre a eventuali componenti costituzionali e a fragilità provocate da pregresse difficoltà relazionali, è legata all'effetto cumulativo di fonti di stress che agiscono simultaneamente in un periodo ristretto, anziché essere dislocate in successione (cosiddetta «teoria focale»).

Alcuni AA. negano che si possa parlare di una specificità psichiatrica dell'a., le cui manifestazioni psicopatologiche sono simili a quelle degli adulti. In generale si riconosce, però, che vi sono peculiarità in diversi quadri psicopatologici a quest'età. Così, ad es., le cosiddette «nevrosi di insuccesso» (Mâle, 1982), che possono insorgere al termine di un ciclo di studi o al momento della scelta del lavoro. In concomitanza con situazioni edipiche disturbate, la figura del padre è troppo energica, rafforzata dal successo ed è vissuta come insuperabile; parallelamente vi è la presenza di una madre esageratamente vicina, invasiva o proibitiva. In alcuni casi agiscono forti componenti masochistiche.

Secondo alcuni AA. di orientamento psicoanalitico (Laufer e Laufer, 1984), la peculiarità è tale da poter far affermare che non vi è alcuna somiglianza fra i disturbi dell'a. e quelli dell'età infantile o dell'età adulta. In questa prospettiva, le turbe psicopatologiche (che possono sfociare in una psicosi adolescenziale) sono precedute da un *breakdown* evolutivo: vi sarebbe un rifiuto inconscio del corpo sessuale e un concomitante senso di passività nei confronti delle esigenze del proprio corpo. Esisterebbe un rapporto preciso fra unificazione dell'immagine corporea, differenziazione maschio-femmina e risoluzione del complesso edipico. Il problema centrale, da questo punto di vista, è l'instaurarsi dell'identità sessuale, in concomitanza con il processo di integrazione dell'immagine del proprio corpo. Questo processo, secondo i Laufer, che hanno lungamente studiato i disturbi adolescenziali in un centro specializzato a Londra, ha un ruolo centrale; ciò si accorda, del resto, con molti altri punti di vista, anche non psicoanalitici. A esso sono collegati problemi che riguardano il costituirsi di simbolizzazioni affettive particolari, come quelle relative all'AIDS o all'uso dei contraccettivi (in entrambi i sessi). Queste simbolizzazioni sono ritenute anche una componente importante nell'instaurarsi di disturbi psicogeni dell'alimentazione, come la *bulimia* e l'*anoressia*, più caratteristiche dell'a., anche se è stato dimostrato che questi disturbi sono significativamente legati a specifiche dinamiche intrafamiliari. Per quanto riguarda le anoressie, ricerche sperimentali hanno dimostrato, inoltre, che molti soggetti hanno specifiche difficoltà nel riconoscere gli stimoli della fame.

In ogni caso, studi recenti condotti negli U.S.A. mostrano come, man mano che il preadolescente si sviluppa verso l'adolescente, vi sia un progressivo incremento dei disturbi psicotici, con una centralità delle sindromi depressive.

È stato riscontrato da diversi studiosi (ad es. Mâle, 1982) come si manifestino in alcuni casi preschizofrenie adolescenziali, che iniziano con stati confusionali o allucinatori; altri sintomi, eventualmente concomitanti, possono essere l'isolamento progressivo, la difficoltà di concentrare l'attenzione, con conseguenti insuccessi nello studio e una ostilità esagerata verso l'ambiente familiare.

Secondo alcuni AA. di indirizzo psicoanalitico, ad es. Mâle, non sempre una terapia analitica basata sull'interpretazione è la più indicata per il trattamento dei disturbi adolescenziali: in alcuni casi è preferibile impostare una psicoterapia molto più direttiva.

Nelle possibili soluzioni di tipo psicopatologico, il *suicidio adolescenziale* ha avuto negli ultimi tempi una particolare attenzione. Secondo i Laufer, anche un tentativo di suicidio non particolarmente serio in quest'età può essere interpretato come un episodio psicotico; esso rappresenta sempre una perdita temporanea della capacità di mantenere un legame con la realtà esterna, ed è sintomo di una crisi che va affrontata con urgenza. Molti AA. sono d'accordo nel ritenere che anche le semplici minacce di suicidio non vanno prese alla leggera, specie se sono legate a una storia di relazioni disturbate. Conger (1977), sulla base di studi clinicostatistici, ha descritto una serie di «segnali di avvertimento» del processo presuicida nell'a.: la presenza continuata di umore depresso, concomitante con disturbi

del sonno e dell'alimentazione, un crescente isolamento (che viene considerato in ogni caso un sintomo di un progressivo deterioramento delle relazioni oggettuali), una crisi profonda nella comunicazione con genitori e altri adulti significativi nella vita dell'adolescente, episodi pregressi di tentati suicidi o incidenti. Secondo i Laufer, uno dei segni di rischio è rappresentato dal fatto che l'adolescente è convinto che la sua morte sarebbe un sollievo per i suoi genitori o per il terapista; l'idea di ciò che i genitori potrebbero provare non sembra suscitare alcun senso di colpa. Un altro segno è l'impossibilità di controllare l'impulso ad aggredire i genitori.

Ricerche statistiche hanno mostrato come il suicidio nell'a. aumenti progressivamente di frequenza fra i 12 e i 15 anni, con una crescita più elevata dopo i 15 anni. Il numero degli adolescenti suicidi maschi è il doppio di quello delle femmine, e ciò è stato riscontrato in diverse culture. Negli U.S.A. durante il ventennio 1954/1974 la frequenza dei suicidi adolescenziali si è triplicata, mentre quella degli adulti è rimasta relativamente costante. In genere, gli episodi sono preceduti da una lunga storia di problemi; si manifesta un'indisponibilità di mezzi interni per far fronte al carico cumulativo di stress endogeno. L'adolescente suicida sarebbe caratterizzato, sul piano psicodinamico, dall'incapacità di assumere il lutto (nel senso psicoanalitico) e di organizzare le difese caratteristiche delle diverse strutture psicopatologiche (Haim, 1974). Il processo presuicida nell'a. sarebbe costituito, comunque, da un'associazione fra una tendenza tanatogena, male integrata e mantenuta più o meno autonoma, e la fragilità della struttura interna del soggetto. Componenti costituzionali opererebbero quindi in sinergia con relazioni oggettuali pregresse insoddisfacenti o inadeguate. È stato riscontrato che un fattore scatenante non marginale può essere rappresentato dalla presenza di modelli di adolescenti suicidi, che possono operare, attraverso complessi processi identificativi, una sorta di contagio.

La vulnerabilità dell'a., in particolari circostanze, si manifesta, come è noto, nelle *tossicomanie*, che colpiscono in maggioranza soggetti in questa fascia di età. Sebbene sia certo che le pressioni ambientali hanno un ruolo importante e non si possa configurare una tipologia adolescenziale precisa che esprima una predisposizione alla tossicomania, molte ricerche hanno suggerito l'esistenza di componenti psicologiche familiari e personali che costituiscono un fattore facilitante (Bergeret, 1983). Dalle prime considerazioni psicoanalitiche, come quelle di Fenichel, secondo le quali vi sarebbe come componente primaria un arcaico desiderio orale associato a una scarsa regolazione pulsionale e alla ricerca di soddisfazioni regressive, l'attenzione degli studiosi si è spostata al campo psicologico totale in cui insorge la tossicomania durante quest'età, e in particolare alle dinamiche familiari. Si è così riscontrato come nelle famiglie di adolescenti tossicodipendenti si ritrovino con frequenza significativa dinamiche analoghe a quelle che si manifestano in rapporto a diverse forme di reazione psicopatologica: ad es., il padre ha spesso un ruolo periferico e la madre un ruolo centrale. Se la figura paterna è particolarmente inadeguata, le condizioni possono diventare particolarmente critiche. Vi sono talora complicità inconsce fra madre e figli. Le deformazioni relazionali intrafamiliari, non sempre accompagnate da conflittualità manifesta, si esprimono in distorsioni sul piano della comunicazione intrafamiliare, nella quale sono frequenti contraddizioni; svalutazioni dell'altro, incoerenze, strategie volte a mettere in scacco il coniuge, il genitore, il figlio o il fratello (Stanton, 1982; Togliatti Malagoli, 1982). In alcuni casi, nei quali la madre è particolarmente invadente-dominante, vi sono prolungamenti di una situazione di simbiosi dall'infanzia all'a. Altri fattori che possono facilitare questo sbocco dei disturbi adolescenziali sono la brusca rottura con le figure parentali (come quelle provocate dalla ribellione a una dipendenza diventata troppo angosciosa), e il conseguente sovrainvestimento nel gruppo dei pari (l'iniziazione alla droga è spesso una sorta di rituale che accompagna l'accettazione in alcuni gruppi). È stato rilevato, inoltre, come l'adolescente tossicodipendente possa diventare uno strumento della conflittualità intrafamiliare, ed egli stesso tragga vantaggio dall'esercitare potere sulla famiglia per le sue condizioni, rinforzando in questo modo il proprio comportamento tossicodipendente. È noto, inoltre, l'effetto di vari fattori di ordine socioculturale, come lo sradicamento dal proprio ambiente d'origine.

Condizioni molto simili sono quelle che accompagnano il manifestarsi di reazioni di *devianza* o delinquenza. Occorre sottolineare che alcune manifestazioni, come piccoli furti, anche all'esterno della famiglia, sono spesso sintomi passeggeri che non possono essere interpretati in un quadro di devianza.

Numerosi studi hanno mostrato come le condizioni per uno sviluppo socialmente deviante si possano rintracciare nello sviluppo precedente all'a. I dati di ricerche longitudinali condotte negli U.S.A. e in Inghilterra indicano che i soggetti che in età adolescenziale hanno manifestato comportamenti delinquenziali fin dai 7-8 anni erano valutati da parte degli insegnanti come meno responsabilli, meno capaci di regolazione pulsionale, più intolleranti nei confronti dell'autorità; sul piano sociale, erano meno graditi e accettati dai coetanei (Coleman, 1983). Questi tratti tendevano a mantenersi stabili nel tempo. Aspetti comuni alle diverse personalità dei futuri devianti sono una rappresentazione di se stessi particolarmente negativa, il senso di inutilità, e lo scarso rispetto di se stessi.

È stato riscontrato, con ricerche sul campo, come anche la scuola, fra i diversi fattori di ecologia sociale, abbia un'importanza rilevante nel facilitare sbocchi socialmente devianti delle problematiche adolescenziali: indipendentemente dal contesto socioculturale, in alcune scuole i tassi di comportamento deviante sono significativamente più elevati che in altre. Uno dei processi coinvolti a questo proposito sembra il sistema di valutazione degli insegnanti: il «bollare» precocemente un adolescente che manifesta sintomi di devianza come un futuro delinquente gli assegna un ruolo che il giovane cercherà di realizzare (Hargreaves *et al.*, 1975).

Negli ultimi decenni appare in forte aumento anche la devianza femminile, che si realizza prevalentemente con manifestazioni analoghe a quella maschile (offese a persone e alla proprietà), contrariamente all'ipotesi per cui la devianza femminile troverebbe un ambito specifico nei fatti legati alla sessualità. In Germania, dove la devianza femminile si è quasi triplicata dal 1969 al 1977, i delitti gravi di violenza trovano la punta massima nell'età adolescenziale, fra i 14 e i 17 anni.

In generale, si tende a distinguere una devianza «sociologica», dove i fattori di ecologia sociale hanno una parte preponderante, da quella «personale», che si ritrova più frequentemente nelle classi medie, ed è legata prevalentemente a disturbi provenienti dall'area familiare. Le ricerche hanno posto in evidenza come la dipendenza della devianza adolescenziale dalla famiglia non sia così semplice: dati come la rottura dell'unità familiare o la perdita dei genitori sono meno correlati alla devianza giovanile di quanto non lo siano indici più sottili che riguardano il clima emotivo e le dinamiche profonde della famiglia. La maggiore attenzione ai fattori sociali e culturali nel contesto

dell'ambiente adolescenziale ha fatto riscontrare come agiscano, nell'immagine dell'adolescente che si sviluppa negli adulti, gli effetti dei *mass media*, che tendono a mettere in risalto particolari caratteristiche comuni di certi gruppi adolescenziali come se fossero generali, mentre si ritrovano solo in minoranze che non possono essere considerate come rappresentative.

È stato inoltre dimostrato che lo *sviluppo cognitivo* adolescenziale, che ha tanta influenza sulle capacità di giudizio morale e sulle capacità di autoregolazione dell'individuo, nonché sulle sue possibilità di successo scolastico (fatto importante per quanto riguarda l'adattamento generale), viene completato nella sua ultima fase (il pensiero formale e ipotetico deduttivo con tutte le sue funzioni) solo da una minoranza di soggetti. Esso non rappresenta, quindi, come si potrebbe desumere dalla concezione di Piaget, un'acquisizione che conclude necessariamente lo sviluppo dell'intelligenza (Coleman, 1983).

Attualmente sono in corso numerose ricerche longitudinali che riguardano continuità e discontinuità di tratti temperamentali che vanno dall'infanzia all'a. I dati finora disponibili, sebbene chiariscano le condizioni che nell'infanzia influenzano il successivo sviluppo, tendono a mettere in risalto maggiormente le discontinuità, e quindi suggeriscono cautela nel formulare previsioni in quest'arco dello sviluppo.

Bibliografia

Bergeret J., *Chi è il tossicomane*, 1983, Dedalo, Bari.
Caplan G., Lebovici S., *Problemi psicosociali dell'adolescenza*, 1979, Boringhieri, Torino.
Coleman J. C., *La natura dell'adolescenza*, 1983, Il Mulino, Bologna.
Conger J. J., *Adolescence and Youth*, 1977, Harper & Row, New York.
Haim A., *I suicidi degli adolescenti*, 1974, Guaraldi, Rimini.
Hargreaves D. H. *et al.*, *Deviance in Classrooms*, 1975, Routledge & Kagan, London.
Laufer M. e E. M., *Adolescenza e breakdown evolutivo*, 1984, Boringhieri, Torino.
Lorand A. *et al.*, *Psicoanalisi dell'adolescente*, 1971, Armando, Roma.
Lutte G., *Psicologia degli adolescenti e dei giovani*, 1987, Il Mulino, Bologna.
Mâle P., *Psicoterapia dell'adolescente*, 1982, Cortina, Milano.
Palmonari G. *et al.*, *Identità imperfette*, 1979, Il Mulino, Bologna.
Rutter M., *J. Child Psychol. Psychiatry*, 1976, **17**.
Stanton D. *et al.*, *The Family Therapy of Drug Abuse and Addiction*, 1982, Guilford Press, New York.
Togliatti Malagoli M., *Il contributo della psicoterapia relazionale di fronte ai problemi psicologici del giovane tossicomane*, in Caprara G. V. e De Luca G., *Istituzioni e tossicodipendenze*, 1982, Il Pensiero Scientifico, Roma.

DARIO VARIN

ADRENERGICI FARMACI: v. ADRENALINA (I, 704); CATECOLAMINE (III, 1165); ISOPROTERENOLO (VIII, 571); NORADRENALINA (X, 1233); SIMPATICOMIMETICI FARMACI (XIV, 289); VASOPRESSORI (XV, 1803); v. anche: ANFETAMINA (I, 2227); ANFETAMINA*; COCAINA*; EFEDRINA (V, 826); INODILATATORI*.

ADRENOGENITALE SINDROME [v. vol. I, col. 719]

Etiopatogenesi

Classicamente si intende con il termine di sindrome adrenogenitale l'iperplasia surrenalica congenita secondaria a uno o più difetti enzimatici della steroidogenesi. La conseguente aumentata produzione di androgeni di origine surrenalica dà luogo a una serie di manifestazioni fenotipiche, a volte presenti anche in altre patologie della ghiandola surrenalica, quali ad es., il carcinoma. È per tale motivo che in questa voce accanto alle più moderne acquisizioni nel campo della s. a. propriamente detta è stata trattata anche la patologia più tipicamente neoplastica.

La s. a. da difetto enzimatico congenito con sintomatologia clinica presente alla nascita è piuttosto rara: 1 caso ogni 5000-15.000 nascite, con un rapporto tra i due sessi, in favore di quello femminile, di 3-4:1, ma è la malattia surrenalica più frequente dell'infanzia e della giovinezza. La frequenza è maggiore, 1:100, nei casi a difetto enzimatico con espressione clinica tardiva, dell'età adulta.

La s. a. da difetto enzimatico congenito è trasmessa come tratto autosomico recessivo legato al sistema HLA, localizzato sul cromosoma 6. Il gene che codifica per la 21-idrossilasi è situato in stretta contiguità della regione HLA-B;DR. L'associazione più significativa per la s. a. congenita a espressione neonatale è con l'HLA-Bw47;DR7. Anche altri antigeni HLA, come B5, B35, B40, sono associati ad aumentato rischio di malattia. Queste associazioni, d'altra parte, sono altamente variabili secondo il gruppo etnico di appartenenza. Per gli italiani è stato documentato un legame tra l'HLA-B14;DR1 e la s. a. a espressione tardiva.

Per ciò che concerne invece l'incidenza del carcinoma del surrene, essa è valutata in 2 casi per milione di abitanti; il 20% di questi sono associati a virilizzazione e il 12% a femminilizzazione. Mancano invece dati epidemiologici sulla prevalenza di adenomi surrenalici funzionanti nella popolazione generale.

Fisiopatologia

Per una più accurata disamina delle recenti acquisizioni in tema di fisiopatologia si rimanda alla voce SURRENALI GHIANDOLE, *sindrome adrenogenitale (iperplasia surrenalica congenita)* (XIV, 1706).

Diagnosi

Nelle forme di iperplasia bilaterale primitiva, oltre a un aumento modesto dei 17-chetosteroidi, si osserva un incremento principalmente sia dell'ACTH e del 17-α-idrossiprogesterone ematici che del pregnantriolo urinario associato a bassi livelli di cortisolemia e di 17-idrossicorticoidi urinari: in essa i livelli dei suddetti steroidi si riducono anche fino a valori normali dopo inibizione con desametasone, mentre aumentano in maniera cospicua a seguito della somministrazione di ACTH.

Le forme di virilizzazione sostenute da tumore sono caratterizzate da un marcato incremento dei valori del deidroepiandrosterone e del testosterone plasmatici e/o urinari e dei 17-chetosteroidi urinari con bassi valori di ACTH ematico.

Nel tumore, che è sganciato da qualsiasi controllo endocrino, non si osservano modificazioni di sorta dopo inibizione o stimolazione con ACTH. Nelle forme con tumore femminilizzante, all'aumento, non costante, dei 17-chetosteroidi urinari fa riscontro un incremento cospicuo di 17-β-estradiolo, estrone ed estriolo ematici e degli estrogeni totali urinari. Nella s. a. associata a ipertensione si può avere un incremento sia dell'11-desossicorticosterone che del corticosterone ematici associati o meno a iperaldosteronismo. Nella s. a. con perdita di sale si hanno bassi livelli di aldosterone plasmatico e urinario assieme a un'elevata attività reninica plasmatica.

Lo studio ormonale va completato con la tomografia computerizzata, l'ecotomografia, l'angiografia e la scintigrafia surrenalica, che permettono di stabilire l'esistenza e la sede dell'eventuale tumore.

Nelle donne, la diagnosi differenziale va posta con le patologie di origine ovarica o con l'irsutismo idiopatico. Per rilevare forme di s. a. asintomatiche o paucisintomatiche è utile valutare sia i livelli basali che l'incremento del 17-α-idrossiprogesterone plasmatico dopo stimolazione con ACTH. Nello stesso tempo la tipizzazione del sistema HLA permette di individuare precocemente i portatori del difetto genetico nell'ambito familiare. La diagnosi prenatale di s. a. in gravidanze a rischio (s. a. in consanguinei) si basa sulla valutazione del 17-α-idrossiprogesterone, dei 17-chetosteroidi e del pregnantriolo nel liquido amniotico. Se la tipizzazione del sistema HLA nelle cellule del liquido amniotico rivela che il feto è HLA-identico al parente affetto e le analisi ormonali sono positive, si predice che il feto è malato.

Prognosi e terapia

Severa (talora incompatibile con la vita) è la prognosi nei casi di s. a. sostenuta da deficit di 20-22-idrossilasi desmolasi e nelle forme più gravi di carenza di $\Delta^5$3-β-idrossideidrogenasi. Negli altri casi la prognosi è generalmente buona, tanto più quanto più sono precoci la diagnosi e la terapia. Per ciò che concerne la patologia tumorale associata a virilizzazione la prognosi è buona solo nei casi sostenuti da adenomi, mentre è infausta nei carcinomi. Solo il 30% dei pazienti inoperabili sopravvive a 2 anni dalla diagnosi.

I casi sostenuti da tumore vanno immediatamente operati. Il trattamento radioterapico non risulta efficace. In caso di tumori inoperabili è indicata la chemioterapia. Il farmaco di elezione è l'*op'*-DDD*(1,1-dicloro-20[*o*-clorofenil)2(*p*-clorofenil]-etano) o mitotano. Altri farmaci, come la ciclofosfamide, la carmustina (o BCNU), la doxorubicina e il cisplatino, possono risultare efficaci.

Nei casi sostenuti da iperplasia, la terapia di elezione è quella basata sulla somministrazione di cortisonici. Il desametasone e il prednisone sono i farmaci di scelta, eccetto che nei neonati, per i quali viene preferito l'idrocortisone. Si inizia nelle prime settimane con dosi elevate e la somministrazione è preferibilmente serale per sfruttare la maggiore sopprimibilità notturna della secrezione di ACTH.

V. anche: SURRENALI GHIANDOLE (XIV, 1706; 1721).

Bibliografia

Andreani D., Menzinger G., *Trattato di diagnostica funzionale endocrinologica*, 1984, Piccin, Padova.

New M. I., Speiser P. W., *Endocr. Rev.*, 1986, 7, 331.

ANTONINO NATOLI E CLARA NATOLI

ADRENOGLOMERULOTROPINICO SISTEMA: v. RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONE SISTEMA (XIII, 639).

ADRIAMICINA: v. DOXORUBICINA*.

AEROBIOLOGIA

F. *aérobiologie*. - I. *aerobiology*. - T. *Aerobiologie*. - S. *aerobiología*.

SOMMARIO

Definizione e generalità

L'aerobiologia è una disciplina scientifica che studia le origini, il rilascio in atmosfera, il trasporto e la deposizione di particelle anemofile. Tra queste, particolare importanza hanno quelle di origine biologica, come pollini di piante a semi, spore fungine, alghe, virus, batteri, actinomiceti, protozoi e frammenti di insetti (aeroplancton). Tali particelle, disperse in atmosfera, vanno a costituire degli aerosol biologici che, a contatto con cute o mucose umane, o per inalazione o ingestione, possono essere causa di malattia.

Il campo di applicazione dell'a. è però esteso allo studio anche di particelle e gas originati da attività dell'uomo e naturali che inducono effetti biologici sull'uomo stesso, oltre che su animali e piante. Tra queste componenti citiamo polveri e fumi, pesticidi, radionuclidi, etc. Da ciò si deduce la multidisciplinarietà di questa scienza. In tale contesto, pur essendo rilevante il contributo medico, e in particolare di igienisti, allergologi, pneumologi, microbiologi, etc., un ruolo importante viene svolto da botanici, patologi vegetali, fisici dell'atmosfera, biometeorologi, etc.

Proprietà dinamiche delle particelle aerotrasportate

Le particelle sospese in atmosfera tendono a seguire dei tragitti lineari che vengono modificati sia dalla forza di gravità che dall'interazione frizionale con molecole di aria, oltre che da variazioni di velocità nel mezzo gassoso. Queste forze causano traiettorie divergenti da quelle delle correnti aeree che trasportano le particelle. Queste ultime tendono poi a deviare dal tragitto della corrente aerea in dipendenza soprattutto dal loro stato fisico. L'influenza selettiva della dimensione delle particelle sulla loro deposizione può essere valutata correttamente quando queste cadono in aria perfettamente calma. In questa particolare situazione all'accelerazione di gravità si oppone solo la resistenza aerodinamica esercitata dalle molecole di gas e le particelle raggiungono rapidamente e mantengono una frequenza stabile di caduta quando queste forze raggiungono l'equilibrio.

Per aerosol sferici da 1 a 100 μm la frequenza o velocità terminale di caduta (V_s) può essere espressa con la legge di Stoke:

$$V_s = \frac{2\,\sigma - \varrho}{9\,\mu} \cdot gr^2$$

dove V_s = velocità terminale di sedimentazione in cm/sec; σ = densità delle sfere in g/cm^3 (acqua = 1.00); ϱ = densità del mezzo (aria = 1.27×10^{-3} g/cm^3 a 18 °C); g = accelerazione di gravità (980 cm/sec); μ = viscosità dell'aria (1.8×10^{-4} g/sec a 18 °C); r = raggio della particella. Una gocciolina d'acqua di 10 μm di raggio ha una velocità terminale di caduta di 1,2 cm/sec (Gregory, 1972).

Condizioni di aria calma vengono difficilmente incontrate in natura. Numerosi eventi fisici, come la convezione termica, il vento, la pioggia, etc., interferiscono, infatti, con il cammino delle particelle in atmosfera. Comunque il loro comportamento, espresso da V_s, influenza anche l'efficienza degli apparecchi che vengono usati per captarle e che differiscono a seconda del tipo di particella che si vuole catturare, se, ad es., di tipo chimico (come gli inquinanti industriali) o biologico, come pollini o spore fungine. Per queste ultime si usano attualmente soprattutto campionatori volumetrici tipo Hirst (modello Burkard o VPPS-2000 Lanzoni) (fig. 1).

Campionatore volumetrico o *spore-trap*

I campionatori volumetrici vengono utilizzati per indagini di tipo qualitativo e quantitativo su pollini e spore fungine utilizzando il principio dell'impatto per depressione, che consente di superare molti dei limiti legati alla tecnica gravimetrica (Mandrioli e Puppi 1978; D'Amato 1981).

Fig. 1. *Pollen-trap* (campionatore volumetrico per pollini e spore tipo VPPS 2000-Lanzoni).

Una pompa ad alimentazione elettrica, connessa all'apparecchio volumetrico, permette di creare il vuoto al suo interno in modo da consentire una suzione di un volume noto d'aria (10 l/min) attraverso una fenditura ristretta di dimensioni note e fisse (2 × 14 mm). Le particelle aspirate vanno a depositarsi su di una striscia di plastica trasparente cosparsa di silicone fluido e disposta su un tamburo che, controllato da un sistema a orologeria con un'autonomia di 7 giorni, ruota a una velocità costante (2 mm/h) in modo da far descrivere al tamburo una rivoluzione completa in 1 settimana. Al termine del giro completo di 7 giorni il tamburo viene prelevato e il nastro è tagliato in 7 segmenti di 48 mm ognuno, corrispondente ciascuno a un giorno di campionamento. Ogni segmento viene montato su di un vetrino coprioggetto, fissato con una soluzione di gelatina glicerinata e di fenolo e colorato con fucsina basica. L'identificazione delle spore e la loro conta si effettuano al microscopio ottico con metodo statistico.

Tra le particelle biologiche di interesse medico nel campo dell'allergologia troviamo i pollini di piante a semi e le spore fungine, i quali costituiscono aerosol biologici che possono veicolare antigeni responsabili di malattie allergiche come oculoriniti e asma bronchiale. Dal momento che il trasporto attraverso l'atmosfera costituisce il mezzo principale di dispersione di queste particelle biologiche, ne deriva che l'a. ha una particolare importanza ai fini allergologici per la possibilità che essa offre di seguire il fenomeno della liberazione e della diffusione ambientale di pollini e spore fungine permettendo di studiare la loro distribuzione sul territorio quantificandone la concentrazione per m^3 d'aria.

I pollini

I pollini, cellule riproduttive maschili di piante a semi, sono responsabili di una tipica patologia, per lo più a carattere ricorrente e nettamente stagionale, mediata da anticorpi IgE e caratterizzata sostanzialmente da disturbi di tipo essudativo delle mucose nasali e bronchiali.

Per poter indurre l'insorgenza di manifestazioni allergiche, i pollini devono non solo contenere allergeni in grado di sensibilizzare l'organismo dei soggetti atopici, ma devono essere prodotti in gran quantità da sorgenti ampiamente diffuse e possedere caratteristiche aerodinamiche tali da permetterne il trasporto a distanza.

A

B

C

D

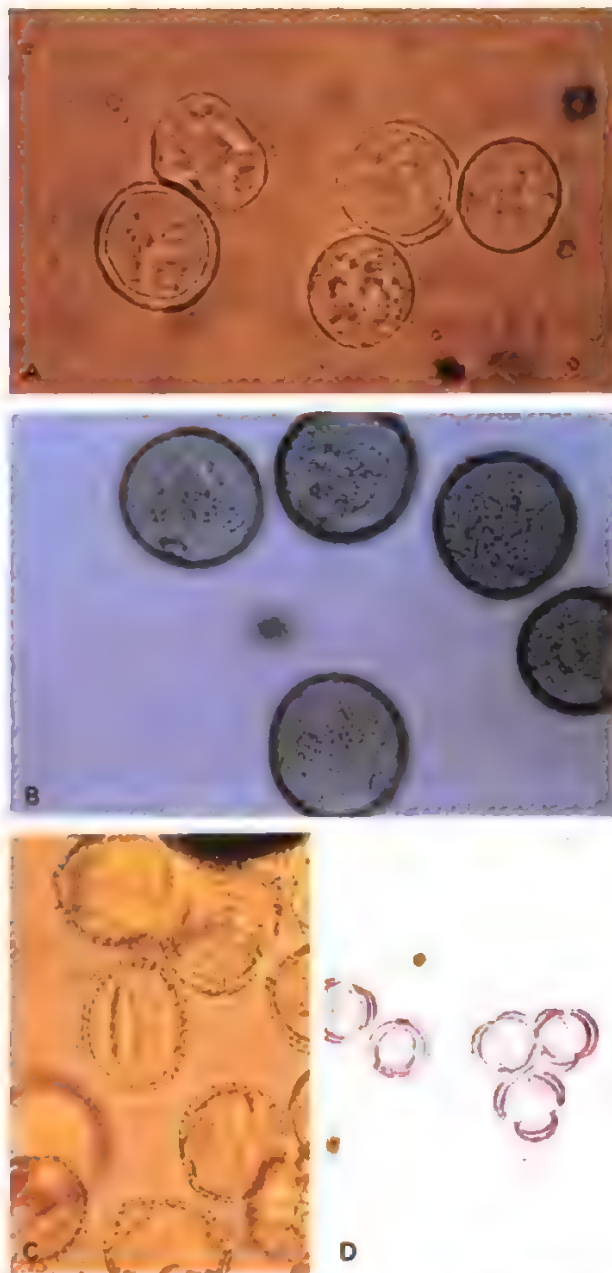



Fig. 2. Pollini allergenici in microscopia ottica. *A*) Parietaria; *B*) graminacee; *C*) olivo; *D*) assenzio selvatico.

La conoscenza dell'etiopatogenesi della pollinosi (v.) dipende strettamente dai dati che sono stati acquisiti dalla ricerca aerobiologica (D'Amato 1981; 1986). È questa branca del sapere che, attraverso lo studio della composizione aerosporologica della bioatmosfera di un determinato ambiente, ci fornisce la gamma delle possibili cause della sensibilizzazione allergica. Tali studi si basano soprattutto sul monitoraggio aerobiologico dei pollini allergenici. La presenza atmosferica periodica di granuli pollinici è le-

Fig. 3. Calendari pollinici in Italia. Un calendario unificante i dati derivanti da città a diversa latitudine e con climi notevolmente differenti tra loro viene ad avere un valore solo indicativo. Si veda ad es. per l'Italia settentrionale il clima tipicamente mediterraneo della Liguria, che favorisce una pollinazione più precoce rispetto al clima subcontinentale dell'Emilia e a quello prevalentemente continentale della Lombardia e del Piemonte nonchè a quello submontano delle zone più vicine all'arco alpino.

ITALIA SETTENTRIONALE

GEN FEB MAR APR MAG GIU LUG AGO SET OTT NOV DIC

Betulaceae
Urticaceae
Salicaceae
Graminaceae
Oleaceae
Fagaceae
Platanaceae
Plantaginaceae
Chenopodiaceae
Artemisia

ITALIA CENTRALE

GEN FEB MAR APR MAG GIU LUG AGO SET OTT NOV DIC

Betulaceae
Urticaceae
Salicaceae
Graminaceae
Oleaceae
Fagaceae
Platanaceae
Plantaginaceae
Chenopodiaceae
Artemisia

ITALIA MERIDIONALE E INSULARE

GEN FEB MAR APR MAG GIU LUG AGO SET OTT NOV DIC

Betulaceae
Urticaceae
Salicaceae
Graminaceae
Oleaceae
Fagaceae
Platanaceae
Plantaginaceae
Chenopodiaceae
Artemisia

gata, infatti, ai cicli stagionali di fioritura e pollinazione delle piante. Questo processo varia da luogo a luogo nel tempo di comparsa, nell'intensità e nella durata, essendo influenzato dalle condizioni climatiche del territorio considerato e quindi dalla diversa composizione floristica. La valutazione giornaliera qualitativa (identificazione di famiglie ed eventualmente di specie polliniche [fig. 2]) e quantitativa (conta pollinica per m^3 d'aria) effettuata per almeno 3 anni completi, fornisce dei dati medi sul periodo di presenza stagionale e sulla concentrazione di granuli pollinici nell'atmosfera del luogo in cui si effettua la rilevazione consentendo di compilare un calendario pollinico della zona studiata (figg. 3-4) (Charpin e Surinyach, 1974). Questi studi hanno vari riflessi sugli aspetti clinici della patolo-

gia polline-dipendente sia nel campo diagnostico e terapeutico che in quello della ricerca (tab. I) (D'Amato e Melillo 1984).

I calendari pollinici

I calendari pollinici delle regioni italiane hanno consentito di appurare l'esistenza di 3 stagioni di pollinazione, e cioè le seguenti (fig. 3).

Una stagione *invernale preprimaverile*, definibile come bassa stagione, legata alla pollinazione di alberi. Al sud inizia in dicembre, con la pollinazione del nocciolo a cui fa seguito quella delle cupressacee. In Italia settentrionale si trovano in questo periodo soprattutto i pollini di betulacee. Più tardivamente si ha la pollinazione del platano. In questa stagione le manifestazioni cliniche

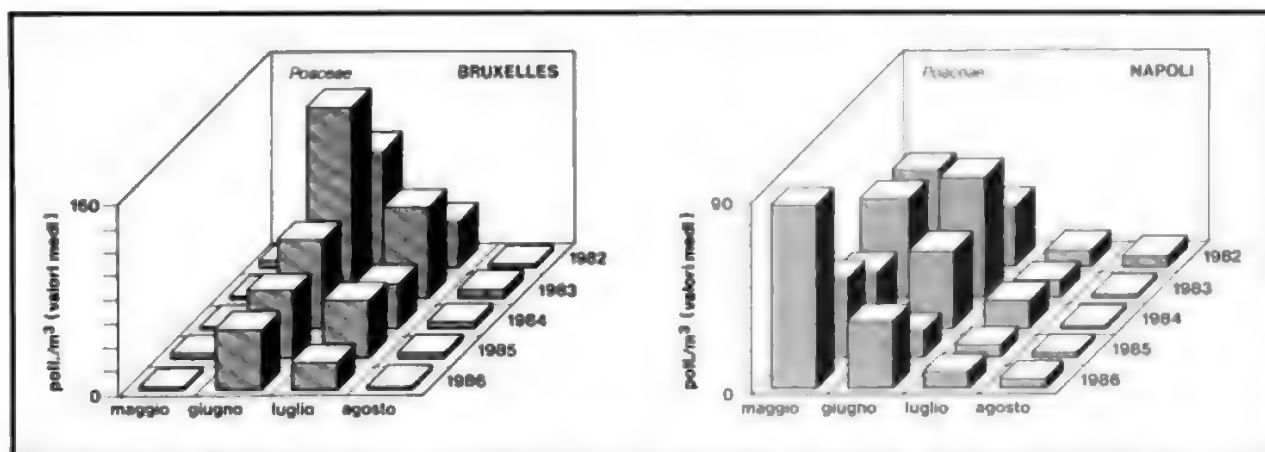



Fig. 4. Variazioni della concentrazione atmosferica (granuli/m^3 d'aria) dei pollini di graminacee (*Poaceae*) negli anni 1982-86 a Napoli e a Bruxelles.

TAB. I. APPLICAZIONI IN ALLERGOLOGIA CLINICA DEGLI STUDI AEROBIOLOGICI RELATIVI AI POLLINI ALLERGENICI

Diagnosi
correlazione con l'anamnesi del paziente
correlazione con le risposte dei test diagnostici allergologici

Clinica
per confrontare risultati di centri diversi al fine di evidenziare differenze nei periodi e nel tipo di pollinazione
per la valutazione delle variazioni di parametri fisiopatologici e immunologici:
a) variazioni dei livelli sierici di IgE specifiche per gli allergeni pollinici;
b) variazioni dei livelli di mediatori chimici;
c) variazioni della soglia di responsività tessutale specifica (cutanea, congiuntivale, nasale e bronchiale) agli estratti allergenici;
d) variazioni della soglia di reattività bronchiale aspecifica;
per la valutazione delle variazioni della sintomatologia rinitica e/o asmatica

Terapia
come guida a un corretto trattamento farmacologico e iposensibilizzante specifico.

Ricerca
in corso di studi programmati in doppio cieco, mono- o multicentrici, di terapia farmacologica e immunologica della pollinosi.

sono molto rare e in genere di lieve entità per il breve periodo di pollinazione e l'elevata piovosità dei mesi invernali.

Una stagione *primaverile-estiva*, che è la grande stagione pollinica, in cui si osserva la pollinazione delle graminacee (fig. 2, *B*) che inizia, in genere, in aprile, con lievi differenze tra le varie regioni italiane, e che procede fino all'inizio dell'estate in Italia settentrionale e talvolta fino a luglio in quella meridionale. In questo periodo si colloca la pollinazione della parietaria, al sud più precoce di quella delle graminacee. La parietaria (fig. 2, *A*) è la principale causa di pollinosi in Italia meridionale e in Liguria. Nella grande stagione pollinica, tra maggio e giugno, si situa anche il periodo di fioritura dell'olivo (fig. 2, *C*) che, anche se non protratto nel tempo, ha una cospicua importanza allergenica in alcune regioni, come Puglia, Calabria, Sicilia, Liguria e Campania.

Una stagione *estiva-autunnale*, in cui si osserva, oltre al secondo picco pollinico delle graminacee al nord e della parietaria al sud, la presenza atmosferica dei pollini dell'assenzio selvatico (fig. 2, *D*).

Spore fungine

I miceti possono essere responsabili di una gran varietà di malattie di interesse dermatologico, allergologico, pneumologico, internistico in generale, etc. In a. l'attenzione è rivolta alle spore fungine anemofile, che hanno interesse soprattutto in campo pneumologico e allergologico, anche se in allergologia clinica la sensibilizzazione da miceti ha un ruolo di importanza secondaria rispetto a quella da pollini (D'Amato 1981; 1984).

I funghi costituiscono un estesissimo ed eterogeneo gruppo di organismi inferiori del regno vegetale. Ne fanno parte muffe, lieviti, funghi a cappello e altre forme saprofite di substrati completamente diversi (ad es., foglie e terra dei boschi, sostanze alimentari, rifiuti organici in decomposizione) o parassite di vegetali e di animali, tra cui anche l'uomo. La capacità dei miceti di attecchire con facilità su numerosi substrati formando rapidamente colonie in grado di disperdere spore può spiegare il processo evolutivo e il loro ruolo come sorgenti allergeniche (fig. 5). Le spore, complesse strutture biologiche composte di enzimi, glicoproteine e lipidi, sono cellule specializzate deputate alla riproduzione e assolvono principalmente il compito della diffusione della specie. Esse vengono liberate nell'atmosfera in gran quantità e possono essere trasportate dalle correnti aeree a grandi distanze. Successivamente sedimentano al suolo in ambiente aperto o anche all'interno delle abitazioni, sul pavimento, ove si possono evidenziare frammiste a particelle di polvere. In condizioni ambientali favorevoli, soprattutto in presenza di umidità relativa elevata e di scarsa ventilazione, possono poi germinare.

Le spore anemofile dei miceti costituiscono gran parte delle particelle biologiche aerodisperse. Esse, diffondendo nell'atmosfera, venendo inalate e depositandosi sulla cute e sulle mucose delle vie aeree in condizioni particolari possono indurre l'insorgenza di varie forme di patologia cutanea e respiratoria, allergica e non. Appare evidente, quindi, l'importanza dei campionamenti aerosporologici al fine di identificare le spore fungine presenti nell'atmosfera libera e all'interno delle abitazioni o degli ambienti di lavoro. Indagini sulla presenza ambientale di spore fungine sono state effettuate in diverse zone geografiche utilizzando varie metodiche, dalle semplici capsule di Petri con terreno di coltura all'interno fino ai campionatori di vario tipo, tra cui i già citati volumetrici tipo Hirst. Sono stati così identificati classi e generi allergenici ed è stata valutata la loro distri-

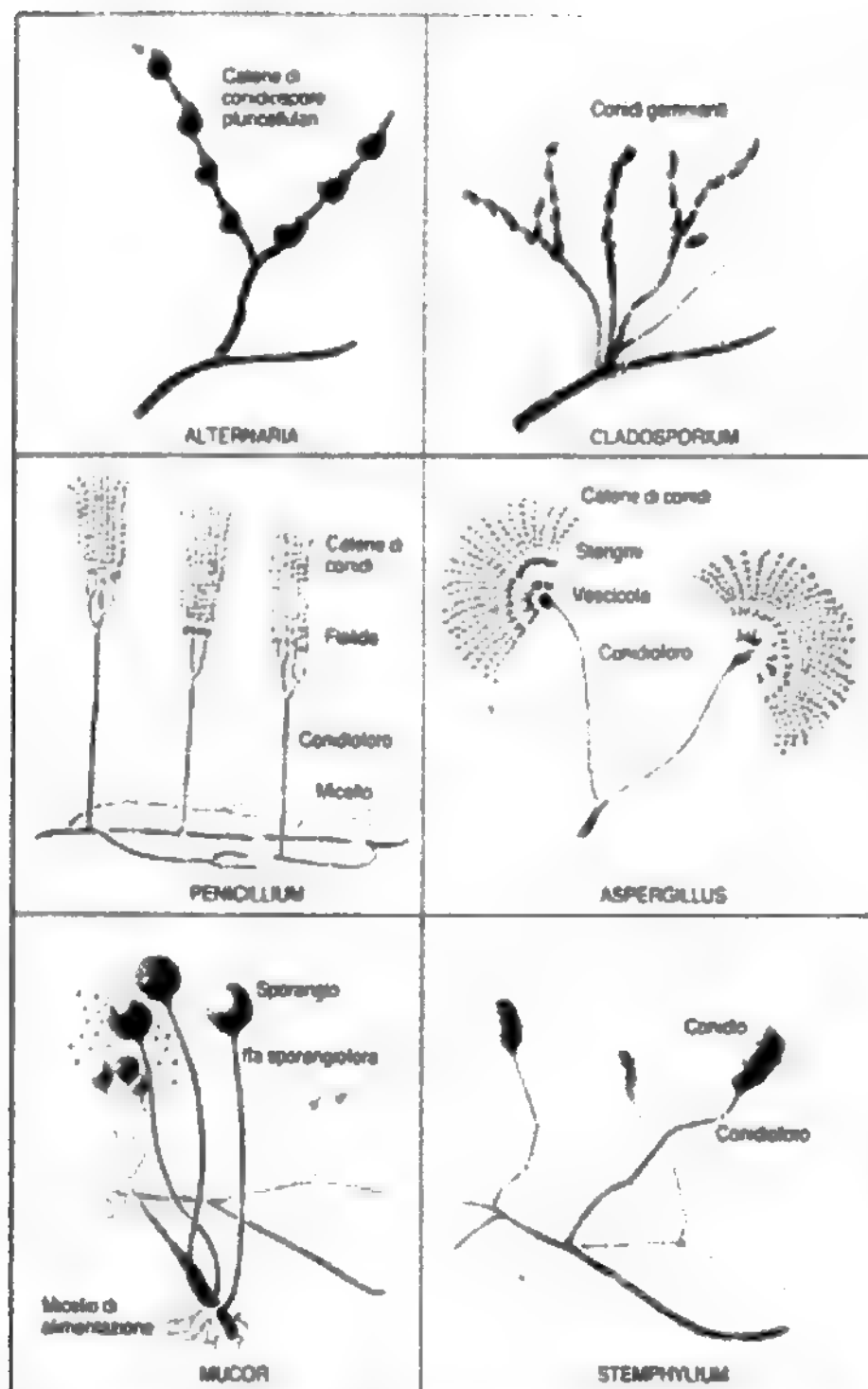



Fig. 5. Aspetti morfologici in microscopia di vari miceti di interesse medico in coltura. (*Da D'Amato e Melillo, 1984*).

buzione stagionale, ma la prevalenza dei miceti può differire in zone diverse in dipendenza del clima, della flora e del tipo di coltura agraria ove i miceti soprattutto si sviluppano.

La maggior parte dei miceti presenta una dipendenza stagionale con concentrazioni atmosferiche più elevate nei mesi più caldi da aprile a ottobre. In questo periodo, con temperature medie elevate e con scarsa piovosità, si osserva, in particolare, una crescita abbondantissima delle dematiacee con *dry spores* (fig. 6), come, ad es., l'*Alternaria* e il *Cladosporium*. Nella tarda estate e in autunno i picchi possono essere collegati al processo di decomposizione stagionale del materiale vegetale, mentre, l'incremento della concentrazione aerea delle *wet spores* (fig. 7), come di quelle dei basidiomiceti e degli ascomiceti, è dato dalle condizioni favorevoli di umidità. L'elevarsi della temperatura ambientale favorisce quindi la crescita di molti miceti. Il freddo dell'inverno riduce le concentrazioni atmosferiche fungine, poi la neve ricopre le colonie presenti sul terreno impedendo la liberazione delle spore.

Inquinamento chimico dell'atmosfera

Lo strato di gas che avvolge il pianeta terra, essenziale per il mantenimento della vita, è il luogo di discarica di inqui-

Fig. 6. *Dry spores*: spore di miceti la cui concentrazione atmosferica aumenta con l'elevarsi della temperatura ambientale: 1) *Helminthosporium*; 2) *Cladosporium*; 3) *Stemphylium*; 4) *Drechslera*; 5) *Alternaria*; 6) *Epicoccum*; 7) *Polythrincium*. (*Da D'Amato e Melillo, 1984*).

Fig. 7. *Wet spores*: spore di miceti la cui concentrazione atmosferica aumenta con l'elevarsi dei valori di umidità relativa. Le spore del disegno appartengono a specie diverse di ascomiceti e basidiomiceti. (*Da D'Amato e Melillo, 1984*).

nanti di vario tipo, quali prodotti dell'attività naturale (ad es., l'anidride solforosa emessa dai vulcani attivi e dalla decomposizione della vegetazione) e umana. Sono soprattutto questi ultimi che modificano la qualità dell'aria, in particolare negli agglomerati urbani (impianti di riscaldamento domestico, combustione dei motori di veicoli, impianti di incenerimento di rifiuti, etc.) e nelle aree industriali. Tra gli inquinanti atmosferici maggiori troviamo il monossido di carbonio, gli ossidi di solfo, gli idrocarburi, gli ossidi di azoto e materiale corpuscolato (Amdur 1975). La prevalenza di alcuni inquinanti rispetto ad altri dipende dal tipo di agente inquinante al suolo. Ad es., i gas di scarico di motori a scoppio vanno a incrementare la concentrazione atmosferica di monossido di carbonio, di idrocarburi e di ossidi di azoto piuttosto che di anidride solforosa prodotta in particolare da attività industriali e da motori alimentati a gasolio. A seconda della prevalenza delle sostanze chimiche possiamo dividere l'inquinamento atmosferico in fotochimico, od ossidativo, e riducente. L'inquinamento fotochimico è determinato da idrocarburi e ossidi di azoto presenti, in particolare, nell'atmosfera delle aree urbane, soprattutto quali prodotti di scarico di motori di auto a benzina. Per l'azione della luce solare gli ossidi di azoto e i vapori di idrocarburi, già di per se stessi inquinanti, subiscono reazioni chimiche con formazione di ossidanti tossici, quale, in particolare, l'ozono, il più tossico dei composti derivanti dall'inquinamento fotochimico. Se la presenza dell'ozono in stratosfera è indispensabile per la conservazione della vita sul nostro pianeta, la sua presenza al suolo è dannosa alla vita biologica. Per concentrazioni superiori a 0,2 ppm persistenti nel tempo si hanno effetti nocivi sulla salute umana con azione lesiva particolarmente sull'apparato respiratorio.

Oltre all'inquinamento fotochimico, di tipo ossidativo, c'è l'inquinamento di tipo riducente, determinato principalmente dall'anidride solforosa e da materiale particolato, soprattutto particelle di carbone. È, questo, un inquinamento di tipo prevalentemente chimicoindustriale. L'anidride solforosa, operando da riducente, può ossidarsi con formazione di aerosol di ac. solforico, solfato e bisolfito di ammonio.

Questo tipo di inquinamento è il principale responsabile, in condizioni meteorologiche particolari, delle *piogge acide* che colpiscono in maniera severa la vita biologica, in particolare la vegetazione, soprattutto nelle zone prossime a centrali termoelettriche o a grandi centri industriali e petrolchimici.

Ricordiamo i danni irreversibili da «piogge acide» subiti da intere foreste dell'Europa centrale e degli U.S.A. (Likens e Bormann, 1974). In alcune zone, poi, come, ad es., le città di Milano e Pavia, ove un elevato indice di urbanizzazione si associa a un notevole sviluppo industriale, o come Napoli, ove l'intensissimo traffico automobilistico si associa alla presenza di industrie nell'area urbana, l'inquinamento di tipo riducente è presente insieme a quello fotochimico. Per la presenza di composti acidi nell'atmosfera di Milano il pH dell'acqua piovana dal normale 5,7 si abbassa talvolta anche al di sotto di 4 con azione nociva, oltre che sulla vegetazione, anche sull'uomo, che può reagire con manifestazioni infiammatorie e degenerative, particolarmente a carico dell'apparato respiratorio. Ai composti acidi è poi imputabile anche un'azione di tipo tossico genetico, teratogenetico e oncogenetico.

Deriva da ciò la necessità di un monitoraggio delle varie componenti dell'inquinamento chimico atmosferico al fine di verificare eventuali concentrazioni di rischio per la vita biologica (V. INQUINAMENTO DELL'AMBIENTE*).

Inquinamento radioattivo

La radioattività, quale emissione di energia derivante dall'instabilità dei nuclei atomici di isotopi radioattivi, può essere di tipo particellare (particelle α e β) o di tipo ondulatorio (radiazioni γ). Particelle α e β e radiazioni γ vengono definite *radiazioni ionizzanti* per la loro capacità di ionizzare la materia. Orbene, non è sempre vero che radioattività sia senz'altro uguale a danni biologici. Esiste, infatti, una radioattività ambientale definita *fondo naturale* che accompagna la vita dell'uomo e che deriva dal cosmo (sole e spazi interstellari), dal suolo, dalle rocce, dall'acqua e dagli alimenti. In un anno, un uomo riceve, dal fondo naturale di radioattività, in media 125 mrem (ricordiamo che il Sievert [Sv] ha recentemente sostituito il rem; 1 Sv = 100 rem). La normativa italiana prevede che a questa dose si può aggiungere una quota di 5000 mrem complessivi nell'arco di 30 anni, con una media annuale di 166 mrem in più oltre ai 125 del fondo naturale.

Per una più estesa trattazione sull'inquinamento radioattivo, V. ATOMICA ENERGIA, LESIONI DA*; INQUINAMENTO DELL'AMBIENTE*.

Bibliografia

Amdur M. O., *Air Pollutants*, in Casarett L. J., Edoull J., *Toxicology, the Basic Science of Poisons*, 1975, Macmillan, New York, p. 123.
Charpin J., Surinyach R., *Atlas europeen des pollens allergisants*, 1974, Sandoz, Paris.
D'Amato G., *Allergia respiratoria da pollini e da miceti*, 1981, Lombardo, Roma.
D'Amato G., *Mould Allergy in Italy*, in Wilken Jensen K., Gravesen S., *Atlas of Moulds in Europe Causing Respiratory Allergy*, 1984, ASK Publ., Copenhagen, p. 108.
D'Amato G. *Asma Allergia Immunopatol.*, 1986, **68**, 7.
D'Amato G. Melillo G., *Le aerospore di importanza allergenica in Italia*, in *Atti XVI Congr. Naz. Soc. Ital. Allergol. Immunol. Clin.*, 1983, Lombardo, Roma, p. 291.
D'Amato G., Melillo G., *Allergia respiratoria*, 1984, Ed. Bayropharm, Milano.
Gregory P. H., *The Microbiology of the Atmosphere*, 1972, Leonard Hill, Bucks, England.
Likens G. E., Bormann F. H., *Science*, 1974, **184**, 1176.
Mandrioli P., Puppi G., *Pollini allergenici in Emilia-Romagna*, 1978, Dipartimento ambiente-territorio-trasporti Regione Emilia-Romagna, Studi e documentazione n. 13.

GENNARO D'AMATO

AERONAUTICA MEDICINA [v. vol. I, col. 738]

Fisiologia e patologia dell'uomo in volo

Il progresso della fisiopatologia aeronautica negli ultimi 15 anni è stato principalmente di natura applicativa, con risultati apprezzabili per il confort e la sicurezza del volo, e con l'estensione di molte nozioni e tecniche tipicamente aerofisiologiche a varie attività sportive e mediche (anestesiologia, pneumologia, valutazione funzionale cardiorespiratoria, etc.). Esso ha contribuito anche a ridurre considerevolmente le controindicazioni al volo per soggetti inabili o con patologie prima considerate incompatibili con il trasporto aereo.

Espressione di questo orientamento pratico può considerarsi la relativamente limitata estensione dei capitoli di fisiologia e fisiopatologia del volo atmosferico (circa 300 pagine) rispetto agli argomenti di selezione, controllo, prevenzione e operatività concernenti il personale navigante e di assistenza al volo nonché gli aspetti medici del trasporto e del lavoro aereo (circa 500 pagine) nel più recente trattato della disciplina coordinato da R. L. DeHart (1985).

Il lettore interessato potrà trovare notizie complementari o più recenti, relative alla fisiologia e alla patologia del-

l'uomo in volo, anche sotto i seguenti esponenti dell'opera di base: BAROPATIE (II, 1932); BIOMETEOROLOGIA (II, tab. Ib); EMOGLOBINE (V, 1398-1405); GLOMO CAROTIDEO (VII, 451); IPEROSSIA (VIII, 89); IPOCAPNIA (VIII, 312); IPOSSIA E IPOSSIEMIA (VIII, 433); MAL DI MONTAGNA (IX, 185); NEON (X, 336); ORIENTAMENTO (X, 1898-1909); OSSIMETRIA (X, 2216); OZONO (XI, 570-571); RESPIRATORIO APPARATO (XIII, 755); RESPIRAZIONE (XIII, 939-949); SPORT, MEDICINA DELLO, *fondamenti di fisiologia dello sport* (XIV, 836); *sport aerei* (XIV, 1036).

In questo Aggiornamento le nuove conoscenze sull'adattamento all'altitudine sono trattate in ACCLIMATAZIONE* e gli effetti delle *vibrazioni* lo saranno sotto il relativo esponente (v. VIBRAZIONI*).

Considerando gli argomenti secondo l'ordine della precedente trattazione, appare importante la definizione quantitativa, resa possibile sull'uomo dalle nuove metodiche di indagine incruenta, dell'effetto dilatatore dell'ipossia sulle coronarie e sulle arterie dell'encefalo: secondo Ernsting e Sharp (in Dhenin, 1978) l'incremento della portata coronarica è tale che un soggetto a 7500 m non presenta evidenza elettrocardiografica di ipossia miocardica e il flusso cerebrale aumenta dal 50 al 100%. Queste ricerche hanno anche confermato che in normossia e in ipossia modica (PaO_2 > 45-50 mmHg, 6-7 kPa) la portata dipende quasi esclusivamente dalla $PaCO_2$ talché essa si dimezza per una diminuzione di 20 mmHg (2,6 kPa).

Il meccanismo degli effetti dipendenti dalle variazioni più o meno rapide della *pressione barometrica in toto* è stato ulteriormente studiato.

G. Rotondo (1968, 1976), H. S. Fuchs (1967, 1984), nel descrivere casi di *pneumotorace spontaneo* singolo e ricorrente da decompressione in volo, sottolineano l'importanza delle alterazioni parenchimali preesistenti (cisti e bronchiettasie subpleuriche, tbc, enfisema bolloso) e l'influenza facilitante della respirazione di O_2 a pressione, delle manovre anti-G e delle sollecitazioni provocate dalle manovre acrobatiche. La prevenzione delle recidive consiste nel trattamento chirurgico del tratto pleuropolmonare interessato.

La pressione barometrica è responsabile anche delle *odontalgie* che insorgono nei soggetti con infiammazioni della polpa dentaria, specialmente ascessi apicali, in rapporto probabilmente con intensa reazione vasomotoria ed edema nella cavità pulpare (cfr. G. Giangregorio, 1975). L'emorragia endotimpanica (ma anche, raramente, endosinusale) che caratterizza il *barotrauma dell'orecchio medio* e dei seni paranasali, è attualmente attribuita alla notevole differenza di pressione transcapillare che si instaura, durante la discesa del velivolo, fra i gas presenti nel sangue (i quali sono in continuo equilibrio pressorio con l'ambiente attraverso gli scambi alveolari) e l'aria contenuta nella cassa del timpano, rimasta a un valore subatmosferico a causa della precedente depressione ascensionale e non riequilibrata, durante la discesa, per l'ostacolata apertura della tuba eustachiana. Barotraumi di varia gravità sono stati osservati nel 9% di soggetti sani nel corso di 100.000 ascensioni fittizie eseguite dall'USAF nel 1964-65.

Gli *effetti delle accelerazioni* sono stati oggetto di fruttuose ricerche fisiologiche ed ergonomiche, nelle quali è stata anche confermata l'importanza determinante della durata delle forze, che rappresenta il principale fattore differenziale fra le accelerazioni transitorie (*impact*, urto) agenti per 1-2 sec e quelle protratte o sostenute, di durata superiore e, di regola, di grandezza inferiore.

Le *accelerazioni transitorie* si manifestano solitamente negli incidenti di volo e sono caratterizzate da un momento (massa × velocità) elevato, per cui il corpo possiede grande energia cinetica nell'istante della decelerazione.

Gli effetti biomeccanici dipendono anche dalla sollecitazione o sforzo (*stress*) esercitata sul corpo e dalla deformazione (*strain*) che questo può subire prima di rompersi. La sollecitazione è espressa dal rapporto tra la forza e l'area superficiale o di sezione sulla quale si esercita in direzione normale: in questo caso provoca compressione o allungamento del corpo su cui agisce; se invece la forza si esercita in direzione parallela (sollecitazione di taglio) tende a fletterlo o a torcerlo. L'effetto finale dipende in gran parte dalla natura e struttura interna del corpo sollecitato, le quali possono anche modificare direzione e intensità della forza deformante.

Esempi di questi fatti si trovano in tutta la traumatologia del traffico e dello sport. Un caso paradigmatico è quello delle fratture vertebrali che si osservano non raramente nel *lancio di emergenza mediante sedile eiettabile*. Infatti, la fuoriuscita da un moderno aeroplano da combattimento e il salvataggio con paracadute sono possibili solo lanciando il pilota a mezzo di appositi sedili forniti di propulsori, i quali imprimono velocità e direzioni tali da evitarne l'urto contro i piani di coda. L'accelerazione media impressa al sistema va da 10 a 20 volte la gravità terrestre (ma i valori di picco sono assai più elevati) a seconda delle caratteristiche del sistema di eiezione e di altri fattori ed è di brevissima durata, da 0,1 a 0,18 sec di picco; la forza d'inerzia relativa provoca un carico elevatissimo sulla colonna, specialmente nel tratto dorsolombare, pressoché parallelo a essa, cui si sommano, al momento dell'uscita dall'abitacolo, una decelerazione altrettanto elevata e quasi ortogonale, dovuta alla resistenza dell'aria, l'effetto diretto del vento relativo sull'organismo e, durante la caduta libera, la disordinata rotazione e l'avvitamento del soggetto. La reazione d'inerzia nel verso $+G_z$, cioè longitudinale, agisce direttamente e prevalentemente sui corpi vertebrali: il suo effetto lesivo può essere notevolmente diverso (o anche mancare) per vari motivi: atteggiamento della colonna in flessione a causa della posizione di lancio non corretta e/o di contenzione inadeguata; efficacia dell'appoggio sui poggiapiedi, sui braccioli, sul poggiatesta o sostegno dato dalla tendina protettiva del capo, tensione muscolare, etc.

Nell'ampia indagine di G. Rotondo, A. Costanzo e G. Via (1985), concernente 133 lanci con carica eiettiva compiuti nel trentennio 1954-1983, sono riportati 15 casi mortali, 27 casi di lesioni lievi e 49 di completa incolumità; nei rimanenti 42 soggetti si sono osservati 27 casi di fratture vertebrali singole o multiple, principalmente nel tratto di passaggio Txii-Li, e 15 casi di lesioni traumatiche non vertebrali.

Altri AA. citano fratture della base del cranio e lesioni a distanza. Sironi *et al.* (1981) hanno descritto i danni neurologici più frequenti. Tutti concordano sulla grande utilità preventiva di un accurato e ripetuto addestramento mediante le apposite rampe di lancio.

I *limiti di resistenza dell'organismo* alle sollecitazioni degli urti non possono essere stabiliti quantitativamente neanche in modo orientativo poiché sono molte e complesse le condizioni riguardanti la dinamica dell'incidente e le interrelazioni con il corpo del soggetto e non è quindi possibile trarre indicazioni generali valide per tutti i casi: è noto che soggetti precipitati accidentalmente o volontariamente da altezze di molte decine di metri sono sopravvissuti, talvolta anche quasi incolumi, mentre una caduta sul pavimento può provocare gravi fratture e anche morte. In campo sperimentale, e non considerando le ricerche su animali di taglia medio-piccola in quanto i risultati non si possono applicare all'uomo per il principio degli effetti della scala dimensionale, restano le coraggiose ricerche, eseguite in

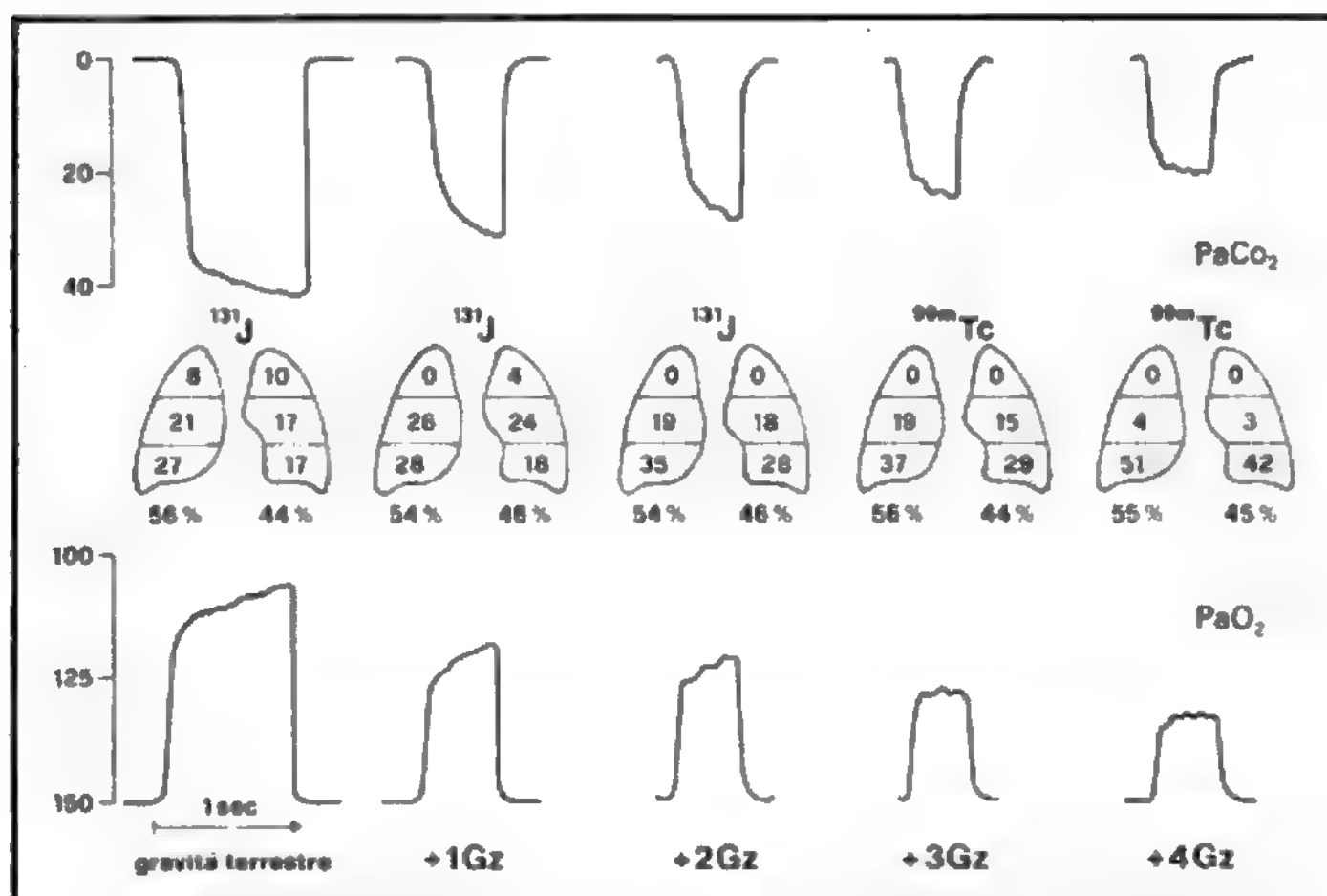



Fig. 1. Variazioni di PaO_2 e di $PaCo_2$ per valori crescenti di $+G_z$. Negli schemi al centro della figura è riportata la distribuzione delle sostanze marcate, che corrisponde alla perfusione capillare. (*Da von Nieding et al., modificata e ridisegnata*).

gran parte su se stesso, del col. J. P. Stapp (v. R. L. DeHart, cap. VIII). Esse hanno dimostrato specialmente la sopportazione a urti frontali ($-G_x$) quali si hanno in incidenti automobilistici, di volo e sportivi: vincolato al sedile con adatte cinture e bretelle, il corpo umano resiste a decelerazioni medie anche di $-45G_x$ (picco di 490 G/sec) con lesioni non gravissime (emorragie retiniche, shock, albuminuria) e a valori simili, ma con punte di oltre 2000 G/sec, nel verso $+G_x$. La dannosità dipende, più che dal valore medio della decelerazione, da quello di picco all'istante del suo inizio. Una risposta comune, anche a vettori decelerativi diversi, è la bradicardia riflessa con o senza episodi sincopali, i quali, invece, sono la regola per decelerazioni $-G_z$.

Nel campo delle *accelerazioni sostenute* sono stati portati contributi notevoli alla conoscenza della *circolazione polmonare* e dei rapporti ventilazione/perfusione, dei riflessi adattativi cardiovascolari e dei limiti di sopportazione nei soggetti allenati.

Si deve a von Nieding *et al.* (1973) un'accurata indagine scintigrafica e ossimetrica nell'uomo (figg. 1 e 2) che ha dimostrato la quasi totale scomparsa del sangue nel polmone sinistro durante accelerazioni $-4G_y$ (laterolaterale verso destra) e l'andamento della PaO_2, che decresce linearmente di circa 10 mmHg (1,3 kPa) per ogni $+1G_z$ mentre la PAO_2 (pressione parziale alveolare) aumenta da 5 a 7 mmHg per lo stesso gradiente sicché la differenza alveolocapillare di PO_2 raggiunge 60 mmHg (circa 7 kPa) a $+3G_z$ e il rapporto ventilazione/perfusione è profondamente alterato.

In questa condizione le basi presentano diffusa atelettasia, aggravata dalla respirazione di O_2 al 100% e dall'indumento anti-G.

L'*attività cardiaca* è stata esplorata sotto diversi aspetti: misure con il metodo di Fick e con tecnica ecocardiografica hanno dimostrato diminuzioni della gettata sistolica molto coerenti, intorno al 32% a $+2G_z$, al 38% a $+2,4G_z$ e al 46% a $+3G_z$ (valori a circa 1 min, cioè costanti dopo le iniziali brusche variazioni). Il contemporaneo aumento riflesso della frequenza cardiaca compensa quasi totalmente quel decremento, sicché la portata dei ventricoli resta sostanzialmente immutata o aumenta leggermente.

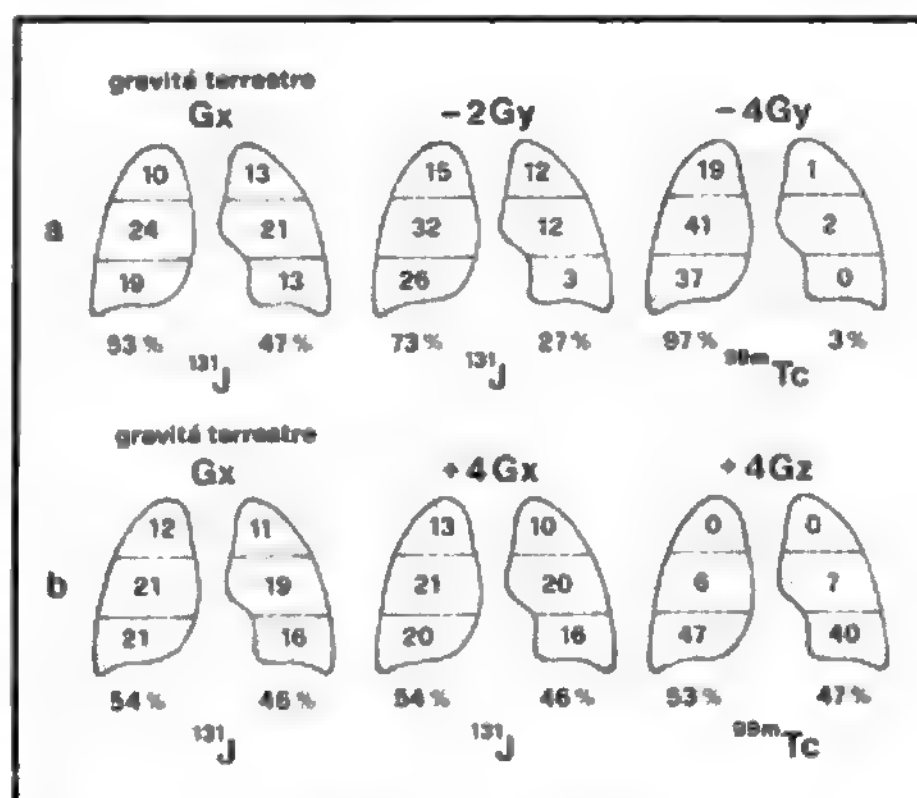



Fig. 2. Variazioni nella perfusione polmonare dovute alla posizione corporea e al vettore gravitoinerziale: *a*) distribuzione della perfusione nel soggetto supino ($+G_x$) e sue variazioni per effetto di una forza $-2Gy$ e $-4Gy$ (inerzia agente dal lato destro della figura verso il sinistro); *b*) distribuzione della perfusione quando $+4G$ agiscono in direzione sagittale ($+4G_x$) o longitudinale ($+4G_z$). (*Da von Nieding et al., modificata e ridisegnata*).

J. E. Whinnery e M. H. Laughlin (1982) hanno misurato nel maiale nano la pressione nel ventricolo destro, trovando aumenti consistenti (sistolica 85 mmHg fra $+3$ e $+5G_z$: valore medio su 5 animali), ma estremamente variabili. Anche il flusso coronarico si mantiene elevato, almeno sino a quando la pressione diastolica aortica è > 100 mmHg.

Il compenso circolatorio primario a $+G_z$ è dato dall'aumento della frequenza cardiaca: soggetti allenati a queste sollecitazioni presentano incrementi medi quasi lineari da $+3$ (122/min) a $+7G_z$ (168/min), ma con differenze inter- e intraindividuali notevoli. Anche l'attività di volo adde-

TAB. I. FREQUENZA CARDIACA SUBITO PRIMA E DURANTE $+G_z$
(da Parkhurst *et al.*, 1972)

Accelerazione in G_z	Frequenza cardiaca subito prima	Frequenza cardiaca max durante $+G_z$
+ 3	92 ± 3	109 ± 3
+ 5	93 ± 3	125 ± 4
+ 6	98 ± 3	142 ± 4
+ 7	100 ± 9	159 ± 4
+ 8	103 ± 4	156 ± 5
+ 9	116 ± 6	167 ± 4

strativa con aeroplani convenzionali comporta sensibili aumenti di frequenza cardiaca prima, durante e dopo il volo, ben correlati con altri indicatori di stress, tanto negli allievi quanto negli istruttori; in questi ultimi è ovviamente modesta, ma si protrae maggiormente dopo il volo (C. A. Ramacci *et al.*, 1981).

Il riflesso cardioacceleratore, partente dai pressocettori carotidei e aortici, ha una latenza di 6-10 sec ed è influenzato da fattori ormonali e psicologici, dall'età, dalla pressione arteriosa e dal condizionamento: si ha infatti, nei soggetti addestrati, una reazione anticipatoria all'incirca commisurata alla grandezza e durata dei G previsti (tab. I).

Un fenomeno noto da tempo, cioè la comparsa di alterazioni del ritmo, ha avuto un'analisi statistica dettagliata da un'indagine della Scuola di medicina aeronautica dell'USAF su 9831 prove in centrifuga simulanti le manovre di combattimento aereo eseguite in un triennio in 544 soggetti sani (cfr. L. R. DeHart, 1985). Le evenienze più osservate furono: aritmia sinusale 15,9%;
sistoli ventricolari premature 10,9%;
sistoli atriali premature 7,8%;
bradicardia sinusale 5,5%;
ritmo atriale ectopico 3,8%.

Con frequenza sempre più bassa, ma non trascurabile, si ebbero contrazioni giunzionali premature, contrazioni ventricolari premature con bigeminismo o trigeminismo e dissociazione atrioventricolare. Quest'ultima, come l'aritmia, la bradicardia e i ritmi ectopici sinusali, fu osservata quasi esclusivamente dopo la centrifugazione, mentre le altre alterazioni furono rilevate durante questa, fatto interpretato come espressione di squilibrio neurovegetativo (predominanza simpatica prima e durante, vagale dopo l'accelerazione). Le disritmie citate non vanno considerate necessariamente fatti patologici, ma solo segni di una risposta a sollecitazioni estremamente intense. Diverso significato, per il rischio potenziale di brusca perdita della coscienza, hanno il blocco senoatriale con concomitante asistolia, la dissociazione atrioventricolare e la tachicardia ventricolare (quest'ultima documentata in volo in soggetti con prolasso della mitrale).

Su 24 aspiranti astronauti sottoposti a $+3G_z$ per 10 min da G. C. Modugno *et al.* (1982), i soggetti che superarono la prova presentarono aumenti di frequenza regolari del 50% circa, con comparsa di P polmonare e turbe della ripolarizzazione non significative, mentre i non idonei manifestarono bradicardia più o meno precoce (in un caso fino a temporaneo arresto cardiaco con ricupero spontaneo) o tachicardia notevole. La determinazione simultanea della frequenza critica di fusione centrale retinica ha fornito indicazioni attendibili sul grado di sopportazione del carico accelerativo, assai ben correlate con la risposta cardiovascolare e generale.

Mancano dati sperimentali sulle meno rapide ma certamente importanti risposte vasomotorie influenzanti la resistenza individuale ai $+G_z$.

Registrazioni di elettrocardiografia dinamica eseguite in voli addestrativi comportanti manovre acrobatiche con accelerazioni fino a $+6G_z$ hanno dimostrato aumenti medi di frequenza intorno al 50% del valore di riposo, durante i 30-45 min di pilotaggio, con inizio prima del volo e ritorno alla norma differito anche di qualche ora, o caratterizzato, in alcuni soggetti, dal ritorno di episodi tachicardici a varia distanza dal volo. (G. Calcagnini *et al.*, 1981). Gli stessi AA. hanno documentato aumenti di frequenza fino al 100% in piloti di elicottero subito prima e durante immediate missioni di soccorso e ricerca in mare, aumenti che talora persistono per ore dopo l'atterraggio.

Le prestazioni eccezionali fornite da recenti aviogetti militari, tipicamente l'F-16, ma anche altri, hanno provocato nuove situazioni fisiopatologiche in rapporto alla rapidità con la quale si raggiungono elevati multipli di $+G_z$, tale da provocare perdita della coscienza in 5-8 sec, cioè prima dei riflessi compensatori cardiovascolari e senza sintomi premonitori visivi: R. Landry (1984), nel riportare alcuni casi conclusi con incidente mortale, fa rilevare che circa il 20% dei piloti interpellati aveva sperimentato almeno un episodio di *G-induced-loss-of-consciousness* risoltosi favorevolmente, percentuale assai elevata in quanto l'evento si accompagna di regola ad amnesia retrograda. La prevenzione è in parte tecnologica: sedile con schienale inclinato di 30° all'indietro e sostegno per mantenere gli arti inferiori sollevati, indumenti anti-G (v. AERONAUTICA MEDICINA, I, 782) con valvola di immissione del gas a flusso rapido; in parte addestrativa, fisica generale e specifica, assai utile.

Questo grave fenomeno non avviene se il carico accelerativo è di brevissima durata (v. SPORT, MEDICINA DELLO, fig. 57, XIV, 1037-38).

Una causa importante di incidenti, dipendente dai moti dell'aeroplano e mediata principalmente dall'apparato vestibolare, è il *disorientamento in volo*, caratterizzato da errori percettivi di assetto, posizione e movimento i quali sono responsabili di errori di giudizio e quindi di manovre inadeguate. Vi compartecipano illusioni visive di vario tipo (specialmente nel volo notturno) che, secondo un'inchiesta di P. De Giosa (1980), sono denunciate dal 50% dei soggetti.

Velocità supersonica, manovrabilità elevata e nuove tecniche operative, quali il volo radente ad alta velocità, hanno aggravato ed esteso il *carico neurosensoriale sul pilota*, superando in vari casi, o in situazioni particolari, la soglia di saturazione del sensore biologico e/o la quantità d'informazione che il S.N.C. è in grado di trattare tempestivamente compiendo scelte decisionali e fornendo risposte motorie adeguate.

Ciò ha portato a due diversi indirizzi: sostituzione dell'intervento umano con automatismi sempre più complessi e affidabili, oppure perfezionamento ergonomico di strumenti e comandi. La prima via è stata seguita per il pilotaggio nel volo radente in cui il governo manuale dell'aeroplano non è possibile, sia per il restringimento funzionale del campo visivo (che a quelle velocità diviene quasi tubolare) e per la relativa lunghezza dei tempi di percezione e di reazione selettiva, sia per le scosse irregolari, violente e ravvicinate che interferiscono con la motilità volontaria e anche con l'acutezza visiva.

Esempi del secondo indirizzo si trovano negli strumenti di navigazione e di controllo della propulsione, nei visualizzatori relativi e nei sistemi di allarme, i quali tutti, grazie all'impiego generalizzato dell'elettronica a larga integrazione, forniscono informazioni sintetiche con il minimo di movimenti del capo e degli occhi (*head-up display*) e con il massimo di intelligibilità immediata. Ovviamente, le due solu-

zioni possono coesistere ed essere attivate quando occorre. Anche i comandi manuali hanno caratteristiche peculiari, in alcuni casi mutuati dal pilotaggio spaziale, come la barra azionabile con i soli movimenti del polso e della mano.

Il vastissimo impiego dell'*elicottero* per la sorveglianza, il soccorso, i vari tipi di lavoro aereo e gli impieghi militari, ha reso necessario, fra l'altro, l'approfondimento delle conoscenze degli effetti delle vibrazioni su tutto l'organismo e dei mezzi di prevenzione, trattati sotto altro esponente (v. VIBRAZIONI).

Bibliografia

Balldin V. I., *Aviat. Space Environ. Med.*, 1984, **55**, 991.
Bogolepov N. N., *Ultrastructure of the Brain in Hypoxia*, 1983, Mir. Publ., Mosca.
Calcagnini G. *et al.*, *Riv. Med. Aeronaut. Spaz.*, 1981, **46**, 37.
Dal Fabbro G., *Medicina d'aviazione di linea*, 1973, Minerva Medica, Torino.
De Giosa P., *AMP-AGARD CP 287*, May 1980, Neuilly-sur-Seine.
DeHart R. L., *Fundamentals of Aerospace Medicine*, 1985, Lea & Febiger, Philadelphia.
Dhenin G. ed., *Aviation Medicine*, I, II, 1978, Tri-Med Books, London.
Evrard E., *Précis de médecine aéronautique et spatiale*, 1975, Maloine, Paris.
Fuchs H. S., *Riv. Med. Aeronaut. Spaz.*, 1984, **51**, 43.
Giangregorio G., *Minerva Aerospaz.*, 1975, **7**, 51.
Harding R. M., Mills F. J., *Aviation Medicine*, 1983, British Medical Association, London.
Landry R., *AMP-AGARD CP 377*, Sept. 1984, Neuilly-sur-Seine.
Modugno G. C., Meineri G. *et al.*, *Riv. Med. Aeronaut. Spaz.*, 1982, **47**, 235.
Müller B., *Die gesamte Luftfahrt-und Raumflugmedizin*, 1967, Droste, Düsseldorf.
Parkhurst M. S., Leverett S. D., Shubrooks S., *Aerospace Med.*, 1972, **43**, 708.
Quatrini V., *Ipossia ipossica*, 1983, Idelson, Napoli.
Ramacci C. A. *et al.*, *Riv. Med. Aeronaut. Spaz.*, 1981, **45**, 31.
Randel H., *Aerospace Medicine*, 1971, Williams & Wilkins, Baltimora.
Rotondo G., Costanzo A., Via G., *Minerva Aerospaz.*, 1985, **17**, 7.
Rotondo G., *Proc. Int. Congr. I.N.R.C.A.*, 1976, Ancona.
Sironi V. A. *et al.*, *Riv. Med. Aeronaut. Spaz.*, 1981, **47**, 53.
Tabusse L., Pannier R., *Physiopathologie et pathologie aéronautiques et cosmonautiques*, 1969, Doin, Paris.
von Nieding G., Krekeler H. *et al.*, *Pflügers Arch.*, 1973, **342**, 159.
Whinnery J. E., Laughlin M. N., *J. Appl. Physiol.*, 1982, **53**, 908.

ARISTIDE SCANO

AEROSOLTERAPIA [v. vol. I, col. 837]: v. BRONCODILATATORI*, *vie di somministrazione*.

AFACHIA [v. vol. I, col. 844]

Per la correzione dell'afachia, v. LENTI E OCCHIALI*, *lenti intraoculari*.

RED.

Errata-corrige

Penultima riga di col. 844:
lenti telescopiche *da sostituire con* lenti iseiconiche.

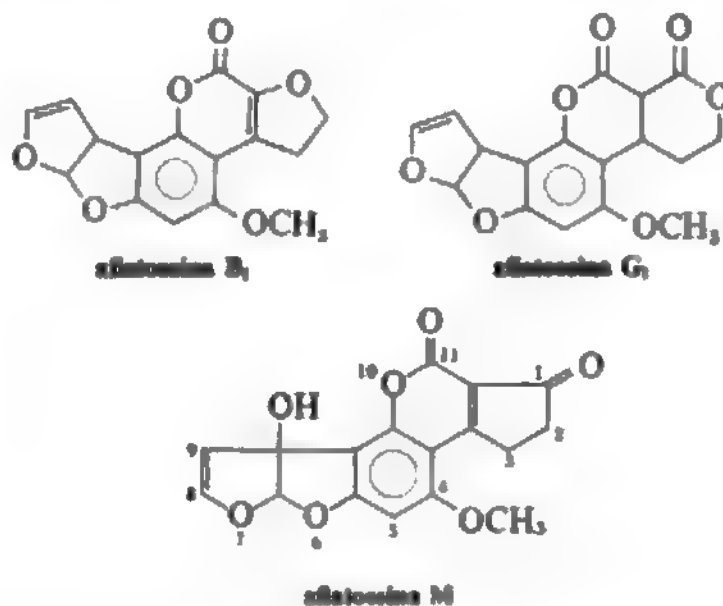
AFERESI: v. CITOAFERESI*; PLASMAFERESI (XI, 2299); TRASFUSIONE (XV, 277).

AFLATOSSINE

F. *aflatoxines*. - I. *aflatoxins*. - T. *Aflatoxine*. - S. *aflatoxinas*.

Con questo nome si indica una serie di composti molto simili tra loro e prodotti, come metaboliti, dal genere fungino *Aspergillus* e principalmente dall'*A[spergillus] fla[vus]* (donde il nome), secondariamente dall'*A. parasiticus*.

Cromatograficamente si differenziano almeno 4 forme molecolari di aflatossine, le quali vengono siglate secondo il colore di fluorescenza (B e G per *blue* e *green*) e secondo la provenienza (M per *milk*, latte, in quanto ritrovata nel latte di bovini intossicati); alle lettere si applicano anche indici che riguardano la mobilità cromatografica (così B_1, B_2; G_1, G_2, etc.). Le principali formule di struttura sono:

aflatossina B_1 — aflatossina G_1 — aflatossina M

Nel 1966 si è ottenuta la sintesi delle forme B_1 e G_1 (Buchi *et al.*). Sono solubili in glicole propilenico.

Si tratta di composti estremamente tossici, in particolare per il fegato, ove producono necrosi, ma in seguito anche tumori del tipo degli epatomi maligni, così come avviene per altri composti epatonecrotizzanti, quali, ad es., quelli prodotti da alcune specie di piante del genere *Senecio* (ma qui si tratta di composti diversi, cioè di alcaloidi pirrolizidinici); le a. sono pertanto importanti nel novero dei cancerogeni esterni e riguardanti l'alimentazione.

Data l'origine di questi potenti veleni, nella letteratura di lingua inglese sono annoverati come «micotossine» (v.); più rigorosamente sono però da definirsi *micotossici*, poiché il termine di tossine è bene riservarlo ai veleni proteici, e pertanto antigenici.

La loro scoperta risale a due grandi, e quasi contemporanee, epizoozie, una in Inghilterra, che riguardava una moria negli allevamenti di tacchini (*turkey «X» disease*, 1960), e l'altra negli allevamenti di trote iridate negli U.S.A. In ambedue i casi l'epizoozia era dovuta all'inquinamento fungino delle derrate alimentari usate in quegli allevamenti e più precisamente dei cereali (di varia sorte, ma spesso farine di arachidi o di semi di cotone) inclusi nel mangime e che provenivano dal Brasile e dall'Africa.

Una contaminazione da aspergillo non è infrequente in simili materiali, ma lo sviluppo del fungo, e quindi il determinarsi della tossicità, è legato a molti fattori apparentemente accessori, ma essenziali, quali l'umidità, la temperatura e l'aerazione dell'ambiente.

La prima manifestazione è costituita da focolai necrotici nel fegato analoghi a quelli provocati da vari altri epatotossici (cfr., in proposito, il già citato *Senecio*); intorno a queste zone necrotiche si sviluppa, in un secondo tempo, una proliferazione degli epiteli delle vie biliari interne e poi degli stessi epatociti, con la formazione di noduli epatomatosi e quindi di vere metastasi. Tale patologia è stata ripetuta facilmente in molti animali di laboratorio e in vari allevamenti di mammiferi e di volatili, così che, oggi, lo spettro delle specie sensibili a tali composti è molto vasto; gli animali più giovani lo sono di più che gli adulti, i maschi più delle femmine.

Questa patologia è oggi ben documentata circa la sequenza degli eventi; anche l'interpretazione patogenetica

biochimica è oggi, per alcuni caratteri, sufficientemente documentata.

Possiamo infatti affermare che le a. sono tra i carcinogeni più potenti e sono tali non solo per il fegato, bensì anche per il rene, sempre per somministrazione orale; per iniezione si possono formare sarcomi locali; talora, anche nel fegato, si possono determinare tumori benigni: molto dipende dalla dose efficace, che peraltro è naturalmente estremamente bassa, sia come unica somministrazione, sia, nella dieta, con minime contaminazioni giornaliere, ma, come pure si è visto, i risultati dipendono anche dall'età dell'animale.

Una patologia umana da a. non è invece documentata con certezza, anche perché è difficile che l'uomo si trovi nelle condizioni obbligate e forzose proprie degli allevamenti; ma a molti è sorto il sospetto che dietro la frequente cancrocirrosi di certe popolazioni africane (la cirrosi presuppone una regressione iniziale a tipo necrotico del parenchima epatico) possa esistere un avvelenamento cronico da a.; la cancrocirrosi umana è, come le lesioni da a., negli animali più frequente nei maschi che nelle femmine.

L'intervento biochimico delle a. è duplice, ma riguarda sempre il sistema degli acidi nucleici: esse hanno un effetto simile a quello della actinomicina D, nel senso che inibiscono la sintesi DNA-dipendente dell'RNA, cioè inibiscono la transcriptasi; ne consegue una caduta dell'RNA DNA-dipendente nel citoplasma degli epatociti, con rarefazione dei ribosomi, degradazione dei polisomi, trasformazione del reticolo endoplasmatico rugoso in liscio, caduta delle sintesi proteiche, necrosi; ma in quanto il veleno si è ancorato al DNA della cellula, esso agisce quindi anche come mutageno e di qui l'insorgenza dell'evento tumorale per messa in opera di oncogèni.

Ma, analogamente a quanto si è visto per altri cancerogeni, appare accertato che almeno una delle due azioni sia legata a una modificazione metabolica dell'a. da parte dell'epatocita, cioè a una trasformazione del veleno in un vero carcinogeno terminale. Importante, in questo processo, risulta essere l'intervento del sistema idrossilante del fegato, legato al citocromo P-450. Invece, a differenza di quanto si osserva con altri carcinogeni epatici, sembra che i tumori da a. non posseggano alfa-fetoproteine.

Nella cancerogenesi da a. si sono anche saggiati gli effetti coadiuvanti e, all'opposto, quelli inibenti: in generale, una dieta povera di proteine, che già di per sé danneggia il fegato, incrementa l'azione tossica e carcinogenetica; anche gli acidi grassi a struttura ciclopropanica, che sono contenuti spesso negli stessi materiali cerealicoli ove può allignare il fungo, e anche in quelli ad azione epatotossica da *Senecio* (ad es., *S. foetidus*), secondo alcuni risultano fortemente cocancerogeni (dunque un effetto solidale, esaltativo), mentre secondo altri non si riscontrerebbe questo effetto; un effetto incrementante la mutagenicità dell'a. è stato osservato da parte del benzoflavone che stimola la trasformazione metabolica del tossico, ma non in tutti i substrati epatici. Infine si sono viste interferenze, sul sistema idrossilante del fegato da parte dell'a. B_1 nei confronti di quella del benzopirene.

Bibliografia

Buchi R. *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 1986, **88**, 4534.
Detroy G. *et al.*, *Aflatoxin and Related Compounds*, in Ciegler A. *et al.* eds., *Microbial Toxins*, 1971, Academic Press, New York, pp. 3-178.
Goldblatt L. ed., *Aflatoxin*, 1969, Academic Press, New York.
Scarpelli D. G., *Progr. Tumour Res.*, 1976, **20**, 339-350.
Wogan G. N., *Fed. Proceed.*, 1968, **27**, 932-938.

MASSIMO ALOISI

AFTOSI [v. vol. I, col. 891]

Classificazione

Si riconoscono attualmente tre forme di aftosi ricorrenti. Le *a. ricorrenti minori* (80% dei casi) sono caratterizzate da piccole ulcerazioni (4-8 mm di diametro) buccali e/o genitali che cicatrizzano in 5-10 giorni senza lasciare traccia. Le *a. ricorrenti maggiori* (10% dei casi) (periadenite mucosa necrotica ricorrente di Sutton) sono caratterizzate da profonde ulcerazioni buccali e/o genitali, di grande dimensione (da 1 a 3 o più cm di diametro), estremamente dolorose, che guariscono in più settimane lasciando cicatrici talvolta mutilanti. Le *a. erpetiformi* (10% dei casi) sono caratterizzate da numerose lesioni ulcerative di circa 1 mm di diametro raggruppate in placche. Esse guariscono in 1-4 settimane e possono lasciare cicatrici.

La frequenza delle recidive è estremamente variabile: da un episodio ogni poche settimane a un episodio ogni uno o più anni.

Strategia terapeutica

Tra i numerosi farmaci che sono stati utilizzati nelle a. ricorrenti pochi sono quelli che hanno permesso di risolvere rapidamente un episodio acuto o di ottenere delle remissioni prolungate. Nella maggior parte dei casi ci si deve accontentare di un'attenuazione dei sintomi o di una semplice rarefazione delle *poussées*.

I mezzi terapeutici *topici* comprendono: corticosteroidi (idrocortisone, betametasone, triamcinolone) in gel o compresse da sciogliere in bocca 4-5 volte al dì; antibiotici (tetracicline): 5-6 sciacqui/*die* di 5-10 min con 250 mg di tetraciclina; toccature con ac. tricloroacetico al 33%.

I mezzi terapeutici *sistemici* comprendono: colchicina, dapsone, corticosteroidi e talidomide.

La scelta dei farmaci va effettuata sulla base di alcuni criteri clinici. Innanzitutto, si deve escludere che l'a. buccale e/o genitale sia l'epifenomeno di un'affezione sistemica trattabile. L'esame clinico e gli esami di laboratorio permetteranno di escludere una malattia di Behçet (a. bipolare, uveite), una malattia infiammatoria intestinale o un deficit di Vit. B_{12}, di folati o di ferro.

Lo schema terapeutico nelle forme idiopatiche dipende, invece, dall'importanza delle lesioni e dalla frequenza delle *poussées*.

Nelle *a. ricorrenti minori* e nelle *a. ricorrenti erpetiformi*, che recidivano con una frequenza inferiore a 1 volta al mese, si può ottenere un'attenuazione dei sintomi o una rarefazione delle *poussées* con terapie topiche con tetracicline, steroidi o toccature di ac. tricloroacetico al 33% a condizione che il trattamento sia iniziato nelle fasi iniziali. Nelle forme molto dolorose, con *poussées* che si verificano con una frequenza maggiore di 1 volta al mese, può essere indicato un trattamento di fondo con colchicina alla dose di 0,5-1 mg/*die*. Degli anestetici topici (lidocaina viscosa) possono essere utilizzati per alleviare il dolore prima dei pasti o durante la notte. Nelle forme in cui esiste un'accentuazione delle lesioni durante i periodi mestruali può essere indicato l'uso della pillola contraccettiva.

Nelle *a. ricorrenti maggiori* è senz'altro indicato un trattamento per via generale. Il dolore e gli esiti mutilanti di questa forma di a. giustificano il ricorso a farmaci non privi di effetti collaterali. Si può ricorrere in prima intenzione alla colchicina (0,5-1 mg/*die*), poi al dapsone (50-100 mg/*die*), al prednisone (1 mg/kg/*die*) e, come ultima risorsa, alla talidomide (100-200 mg/*die*). Se le recidive sono frequenti si può utilizzare la colchicina, il dapsone o, soprattutto, la talidomide (farmaco che non è disponibile in Italia e che è comunque di difficilissima reperibilità) come trattamento di fondo. Gli effetti collaterali di questi farmaci possono essere importanti (dolori addominali e diarrea per la colchicina, anemia per il dapsone, teratogenicità e neuropatia periferica per la talidomide) e la loro utilizzazione impone un'attenta sorveglianza clinica e di laboratorio e

l'esclusione assoluta di impiego della talidomide per le donne in gravidanza. Si ricordi che la talidomide, un ipnotico privo di evidenti vantaggi rispetto ad altri farmaci della sua categoria, è stato frequentemente causa di gravi difetti congeniti (focomelia soprattutto), quando somministrato durante la gravidanza. Viene ora impiegato con qualche efficacia nel trattamento della lebbra.

Bibliografia

Hutton K. P., Rogers R. S., *Dermatol. Clin.*, 1987, **5**, 761.
Pinquier L., Revuz J., *Ann. Dermatol.*, 1987, **114**, 751.

VINCENZO NAZZARO

AGGLUTININE FREDDE [v. vol. I, col. 908]

Definizione

Prendono il nome di *agglutinine fredde* tutti gli anticorpi che agglutinano i globuli rossi a temperatura al di sotto di 37 °C, fino a raggiungere un massimo di attività a 4 °C. L'agglutinazione da essi prodotta scompare se la sospensione siero-emazie viene posta a temperatura di 37 °C. L'intervallo termico di attività di tali anticorpi (amplitudine termica) può essere di pochi gradi oppure molto ampio.

La temperatura critica è la massima temperatura alla quale si riscontri capacità agglutinante. Alla capacità agglutinante può essere associata attività emolitica.

Quadri clinici

Sindrome da agglutinine fredde

I sintomi possono essere del tutto assenti, specie a climi temperati. Se presenti, essi sono dovuti a due fenomeni: l'agglutinazione intravascolare, che si verifica nelle parti più periferiche dopo esposizione al freddo, e l'emolisi, che necessita della partecipazione del complemento. L'agglutinazione intravascolare determina acrocianosi, porpora o fenomeno di Raynaud; talvolta la decolorazione della cute e il Raynaud sono persistenti, simulando una malattia vascolare. L'anemia emolitica è generalmente di media entità, esacerbata durante l'inverno. Sono colpiti i soggetti in età avanzata di ambo i sessi. Il sangue di questi pazienti presenta il fenomeno dell'autoagglutinazione, visibile a occhio nudo dopo pochi secondi dal prelievo a temperatura inferiore a 37 °C. Ciò che è discriminativo rispetto all'anemia emolitica autoimmune da anticorpi caldi, è che l'autoagglutinazione da a. f. regredisce completamente appena il sangue viene posto a bagnomaria a 37 °C. Gli eritrociti sono raramente anormali; i reticolociti sono lievemente aumentati; la fragilità osmotica è lievemente superiore alla norma. Il test antiglobulinico diretto è positivo. La reazione è del tipo «non-γ-globulinico». Il siero del paziente ha alti titoli di a. f., mentre i suoi eritrociti non sono agglutinati a 37 °C. L'intervallo di attività degli anticorpi è tra 4 e 32 °C e la temperatura critica è di 10-15 °C.

Emoglobinuria parossistica a frigore

Descritta originariamente in pazienti luetici, ha oggi soprattutto un'origine autoimmune o postvirale. Si verificano ripetuti episodi di emoglobinuria, spesso seguita da ittero, dopo esposizione al freddo. L'anticorpo responsabile, di Donath-Landsteiner, è una IgG a modesta attività agglutinante e prevalente attività emolitica. È attivo tra 4 e 15 °C e la temperatura critica è di 10-15 °C. V. anche: EMOGLOBINURIA (V, 1433).

Forme secondarie

Le a. f. possono svilupparsi nel corso di varie malattie neoplastiche (linfomi, leucemie, adenocarcinomi) e infettive. In particolare sono state descritte in casi di polmonite atipica primaria, mononucleosi infettiva, influenza, morbillo, varicella, parotite, infezioni da virus coxsackie A o citomegalovirus.

La loro attività è presente tra 0 e 6 °C e la loro temperatura critica è di 4-6 °C; hanno azione prevalentemente agglutinante e solo raramente si ha emolisi. Soprattutto nella polmonite atipica primaria esse sono state oggetto di studio.

A. f. sono state riscontrate recentemente in pazienti tossicodipendenti od omosessuali che presentavano anticorpi anti-HIV.

Anemia emolitica autoimmune da anticorpi caldi e freddi

La contemporanea presenza di anticorpi caldi a tipo IgG e di a. f. a tipo IgM è stata recentemente descritta in corso di anemie emolitiche, idiopatiche o secondarie a LES o a linfoma. Tali forme cliniche sono caratterizzate da un'anemia emolitica grave, non correlata all'esposizione al freddo e non accompagnata da fenomeni di agglutinazione intravascolare; in 1/3 dei pazienti è presente trombocitopenia. La risposta alla terapia steroidea è di solito drammatica.

Agglutinine fredde e cardiochirurgia

Gli interventi cardiochirurgici e le manovre a essi correlate, quali l'ipotermia e la cardioplegia a freddo, predispongono i soggetti portatori di a. f. al verificarsi di varie complicanze. Con l'ipotermia sistemica si possono avere agglutinazione intravascolare massiva, trombosi microvascolari diffuse, emolisi o nefrite da immunocomplessi. La cardioplegia con soluzioni ghiacciate di potassio può causare agglutinazione e trombosi intracoronarica con conseguenti ischemia o infarto miocardico. Tali complicanze sono rare in presenza di a. f. secondarie a malattie infettive o neoplastiche, che hanno una temperatura critica molto bassa. Negli altri casi, un'ipotermia che non raggiunga la temperatura critica, una cardioplegia normotermica con lavaggio delle coronarie prima della cardioplegia ipotermica ed eventualmente una plasmaferesi pre- e postoperatoria possono ridurre l'incidenza di tali complicanze.

Bibliografia

Diaz J. H., Cooper E. S., Ochsner J. L., *Arch. Int. Med.*, 1984, **144**, 1639.
Lima J., Ribera A. *et al.*, *Acta Haemat.*, 1986, **76**, 235.
Pruzanski W., Roelcke D. *et al.*, *Acta Haemat.*, 1986, **75**, 171.
Shulman I. A., Branch D. R. *et al.*, *J.A.M.A.*, 1985, **253**, 1746.
Sokol R. J., Hewitt S., Stamps B. K., *Acta Haemat.*, 1983, **69**, 266.

PIETRO SERRA

AGOPUNTURA [v. vol. I, col. 966]

SOMMARIO

La pratica dell'agopuntura

La pratica dell'agopuntura è costituita da una parte diagnostica e da una parte terapeutica.

La *diagnostica* mira ad accertare le variazioni del contenuto di energia, e quindi le variazioni di Yang e Yin, sia in generale che in ogni singolo territorio dei diversi meridiani (v. AGOPUNTURA, I, 970). Per raggiungere questo scopo la medicina cinese si avvale soprattutto dell'esame dei polsi, che consiste nella palpazione bi-

laterale, effettuata con tre dita, dell'arteria radiale. Secondo l'opinione prevalente ciascun dito identifica una speciale «posizione» del polso, cosicché a ogni lato esistono tre sedi; inoltre per ciascuna sede si può distinguere una posizione profonda e una superficiale. In tal modo, quindi, si possono identificare complessivamente 12 aree di palpazione del polso che corrispondono ai 12 meridiani. Mediante la palpazione profonda si trovano le sedi di palpazione dei meridiani Yin e dei corrispondenti organi, mentre mediante la palpazione superficiale si possono ottenere informazioni sui meridiani e gli organi Yang. In caso di malattia il medico agopuntore può apprezzare una variazione della qualità dei polsi, e tale variazione potrà assumere un carattere Yin o Yang in modo tale che egli potrà stabilire qual è l'organo ammalato e qual è la variazione energetica che provoca la malattia stessa.

La *pratica terapeutica* dell'a. deve tener conto del tipo dell'alterazione energetica e della sua localizzazione; da questi elementi deve poi risalire ai meridiani corrispondenti agli organi sofferenti, riconoscere i punti più adatti per apportare l'azione terapeutica e infine stabilire se si debba procedere tonificando o disperdendo l'energia in difetto o in eccesso. Solitamente l'azione terapeutica si esercita contemporaneamente su diversi «punti».

La tecnica terapeutica è fondata essenzialmente, anche se non unicamente, sull'infissione di aghi da a. Gli aghi che si impiegano possono essere d'oro o d'argento o anche d'acciaio inossidabile; essi sono dotati di un avvolgimento che funge da impugnatura, hanno un diametro di circa 0,3 mm e una lunghezza che varia solitamente da 4 a 7 cm. L'infissione dell'ago può essere fatta perpendicolarmente alla cute o con un'angolazione di 60°; essa raggiunge di solito una profondità di 2-8 mm, ma in particolari occasioni può raggiungere 2-3 cm e può essere seguita da alcuni movimenti di rotazione in senso orario o in senso antiorario, a seconda che si voglia aumentare la tonificazione o la dispersione.

A ogni seduta si possono infiggere fino a 14 aghi, che andrebbero lasciati *in situ* per 8-20 minuti. Le sedute dovrebbero essere effettuate a intervalli di 5-7 giorni e abitualmente non dovrebbero superare il numero di 15.

Le indicazioni della terapia agopunturale sono in linea di principio vastissime. Esse, tuttavia, variano notevolmente a seconda degli AA. Secondo gli agopuntori più vicini al pensiero tradizionale cinese l'a. può indurre benefici nella patologia più varia, ad es. la tachicardia, la cefalea, la febbre, l'emottisi, la diarrea, l'asma, la stenocardia, l'orchite, i disturbi ipofisari, etc. Negli AA. più vicini al pensiero occidentale si può notare una certa limitazione nelle indicazioni dell'a. ed essa viene consigliata soprattutto per ottenere l'analgesia in particolari distretti corporei. Secondo quanto viene affermato, l'effetto analgesico dell'infissione di aghi sarebbe tale da permettere di effettuare diversi tipi di interventi chirurgici con la somministrazione di basse dosi di farmaci o addirittura senza alcuna anestesia.

I «punti» impiegati in terapia sono di diverso tipo e hanno indicazioni diverse. Prima di tutto esistono i punti «sintomatici» che possono far scomparire i sintomi di una malattia o togliere il dolore. Oltre a questi vi sono poi per ogni meridiano i 2 punti principali (punto tonificante e punto sedativo), i 4 punti speciali (punto sorgente, punto di passaggio, punto di allarme e punto di assentimento), i punti di riunione e i punti cardinali. Tutti questi punti giacciono sui meridiani e servono a distribuire l'energia. Infine, vi sono punti che non stanno sui meridiani e che non hanno alcun rapporto diretto con la regolazione dell'energia.

La nomenclatura e la distribuzione dei vari punti sono quanto mai complesse e non possono essere analizzate in questa sede.

Interpretazioni moderne dell'agopuntura

Dopo che, nei primi decenni di questo secolo, l'a. si è diffusa nel mondo occidentale, numerosi medici, che avevano ricevuto una formazione scientifica, insoddisfatti della dottrina classica dell'a., hanno tentato di interpretare questa pratica terapeutica alla luce delle conoscenze scientifiche. Questi tentativi hanno modificato in parte sia la dottrina che la pratica dell'a. cinese tradizionale, dando luogo a numerose varianti e a conflitti di scuola.

Una particolare attenzione è stata rivolta a tentare di identificare la natura del «punto» usato dagli agopuntori. Sul piano istologico si è ritenuto di aver osservato, a livello dei punti di a., un accumulo di terminazioni nervose rispetto alle aree cutanee normali, ma questo risultato è stato messo in discussione ed è opinione condivisa che sia difficile poter mettere in luce strutture morfologiche connesse con la circolazione energetica cinese.

Analogamente, molte ricerche hanno tentato di identificare i «punti» mediante la misurazione della resistenza elettrica, dell'impedenza o del potenziale della pelle. Per quanto sia stato sostenuto che i «punti» corrispondono a zone di più bassa resistenza cutanea, non sembra che su tale argomento si sia raggiunta alcuna conclusione scientificamente fondata.

Al di là delle considerazioni dottrinali, l'infissione di aghi metallici in particolari zone della cute sembra indurre, in una certa percentuale di soggetti, un grado più o meno marcato di ipoalgesia o addirittura un'analgesia. Molti osservatori hanno infatti riportato che in soggetti sofferenti per varie forme di dolore cronico, come sciatalgie o nevralgie del trigemino o posterpetiche, o in pazienti sottoposti a interventi chirurgici l'a. tradizionale determina la scomparsa del dolore. Questa analgesia da a., che viene attualmente impiegata nella terapia di varie forme di dolore, è stata ripetutamente studiata, senza portare a conclusioni comunemente accettate.

In realtà, nelle sperimentazioni più moderne sotto il nome di a., vengono solitamente comprese varie tecniche stimolatorie che vanno dalla classica a. cinese fino all'elettroagopuntura e alla stimolazione nervosa transcutanea. Questo stato di cose ha portato ad avvicinare l'a. tradizionale all'«analgesia elettrica locale» (Kane e Taub) e ha reso difficile una valutazione univoca dei risultati ottenuti.

Poiché è ben nota l'importanza della serotonina cerebrale e del sistema oppioide nelle genesi del dolore e dell'analgesia, questi due fattori sono stati ampiamente studiati. Il blocco della biosintesi della 5-HT mediante paraclorofenilalanina, o quello dei recettori della 5-HT mediante ciproeptadina o cinanserina, riducono, in linea di massima, l'analgesia da a. nell'animale da esperimento. All'opposto, l'inibizione del metabolismo della serotonina, ottenuta attraverso la somministrazione di un inibitore delle monoaminossidasi, potenzia in misura marcata l'effetto dell'a. In accordo con questi risultati è stato dimostrato che nei ratti durante elettroagopuntura si verifica un aumento della 5-HT e dell'ac. 5-idrossindolacetico cerebrali.

Il ruolo esercitato dai peptidi oppioidi (v. MORFINOMIMETICI PEPTIDI) nell'analgesia da a. è stato dimostrato mediante due tipi di evidenza sperimentale. Da un lato molti ricercatori hanno osservato che la somministrazione di naloxone, un antagonista specifico dei recettori oppioidi, blocca, sia nell'uomo che nell'animale da esperimento, l'analgesia provocata dall'a. Inoltre, è stato riportato che l'elettroagopuntura aumenta, nell'animale di laboratorio, il contenuto cerebrale di β-endorfina, di metenkefalina e di leuenkefalina, mentre nell'uomo essa induce un incremento della β-endorfina nel liquor.

I risultati sperimentali finora ottenuti appaiono peraltro del tutto frammentari e, nonostante l'ottimismo fiducioso di alcuni studiosi, non permettono di elaborare alcuna teoria unitaria soddisfacente sui meccanismi attraverso i quali la stimolazione cutanea causa l'analgesia. Si può peraltro affermare che secondo l'interpretazione di diversi AA. l'a., intesa nel significato più ampio di stimolazione cutanea ottenuta attraverso varie modalità, può venire considerata come una riflessoterapia.

Altri si sono spinti più in là, cercando una connessione fra la dottrina tradizionale e la fisiologia moderna attribuendo lo Yang al simpatico e lo Yin al parasimpatico.

Valutazione critica dell'agopuntura

Un esame critico dell'a. dovrebbe occupare molto spazio ed è stato compiuto recentemente (Federspil e Scandellari, 1984; 1985).

Schematizzando al massimo, è possibile dire che l'a. cinese costituisce una dottrina che non rientra nell'ambito della scienza moderna. Sul piano metodologico essa viola in varia maniera le regole del metodo sperimentale: i concetti fondamentali sui quali poggia — come l'energia cosmica, lo Yin, lo Yang — non hanno alcuna chiara connessione con la realtà empirica e costituiscono pertanto concetti metafisici. Il linguaggio impiegato è spesso nebuloso e impreciso e le connessioni logiche che si trovano nei trattati di questa disciplina appaiono fragili o solo apparentemente esplicative. Inoltre, in tutta la teoria agopunturale si fa un uso esagerato e scorretto dell'analogia, cosicché vengono affermate come immediatamente evidenti astrazioni del tutto prive di giustificazione razionale. Infine, gran parte delle asserzioni teoriche dell'a. si presentano come incontrollabili di principio e pertanto non possono appartenere al dominio della scienza sperimentale.

Sul piano del contenuto, nonostante le affermazioni e i tentativi degli AA. di formazione occidentale, l'a. non possiede connessioni fondate con la scienza moderna. Le entità teoriche a cui essa fa di continuo riferimento — punto, meridiano, energia — non hanno alcuna relazione con le entità teoriche della fisica o della biologia e nessuna spiegazione accettabile è stata finora proposta per i fenomeni invocati dagli agopuntori.

Ovviamente, queste considerazioni critiche, per quanto condannino la teoria dell'a., non sono sufficienti a negare validità alla sua pratica terapeutica; appare infatti evidente che i vantaggi terapeutici dell'infissione di aghi potrebbero essere reali, anche se l'intero edificio dottrinale dell'a. fosse falso. Tuttavia, per poter accettare sul piano scientifico i fenomeni descritti dagli agopuntori appare indispensabile che la loro descrizione sia assolutamente inattaccabile sul piano metodologico.

In realtà, finora la massima parte delle osservazioni riportate sugli effetti terapeutici dell'a. è stata condotta in modo scientificamente non rigoroso ed è stata pubblicata su riviste non accreditate dalla comunità scientifica internazionale.

In questa situazione appare pertanto difficile e prematuro dare un giudizio definitivo sulla reale efficacia delle manovre agopunturali. È peraltro evidente che molti dei fenomeni terapeutici descritti dagli agopuntori tradizionali sono immaginari o casuali o attribuibili all'effetto *placebo* che ogni trattamento medico comporta.

Bibliografia

Bischko J., *Corso superiore di agopuntura*, 1980, Piccin, Padova.
Federspil G., Scandellari C., *Medicina-Riv. EMI*, 1984, 4, 433.
Federspil G., Scandellari C., *Medicina-Riv. EMI*, 1985, 5, 89.
Han J., Terenius L., *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 1982, **22**, 193.
Kane K., Taub A., *Pain*, 1975, **1**, 125.
Needham J., *La medicina cinese. Principi e metodi*, 1982, Il Saggiatore, Milano.
Nguyen Van Nghi, *Patogenesi e patologia energetiche in medicina cinese. Terapia mediante agopuntura e massaggi*, 1982, Unicopli, Milano.
Quaglia Senta A., *L'acupuncture chinoise*, 1969, Maisonneuve, Moul. Les Metz.
Soulié de Morant G., *L'acupuncture chinoise*, 1930, Mercure de France, Paris.

GIOVANNI FEDERSPIL

AGRANULOCITOSI

Sin.: neutropenia maligna. - F. *agranulocytose; neutropénie*. - I. *agranulocytosis; neutropenia*. - T. *Agranulozytose*. - S. *agranulocitosis*.

SOMMARIO

Definizione. Nomenclatura

Con il termine di *agranulocitosi* si intende una sindrome, spesso a decorso acuto, caratterizzata dalla scomparsa pressoché totale dei granulociti neutrofili dal sangue periferico. Attualmente l'a. viene inquadrata nell'ambito delle *neutropenie*, alcune delle quali sono state ben caratterizzate soltanto negli ultimi anni.

Frequenza. Etiopatogenesi

L'a. è una malattia generalmente rara, che tuttavia può presentare frequenza diversa a seconda dell'*area geografica* considerata. Sembra quindi che sull'insorgenza dell'a. interferiscano anche fattori ambientali e/o fattori genetici. In proposito è noto che alcuni gruppi etnici possono presentare, quali possibili varianti razziali, persistenti neutropenie idiopatiche costituzionali di origine genetica.

Ad es., negli ebrei negri e in quelli yemeniti, il tasso granulocitario del sangue periferico può aggirarsi, anche in condizioni normali, intorno al valore di $1,5 \times 10^9$/l.

Già in passato era stata riportata una minore incidenza dell'a. tra gli abitanti dei Paesi mediterranei e una più frequente incidenza tra gli abitanti dei Paesi nordici: scandinavi, inglesi, tedeschi, svizzeri, nordamericani (Plum; Witts, Rhor, etc.). Anche i risultati di una recente, vasta indagine multicentrica internazionale (*J.A.M.A.*, 1986, **256**, 1749-1757) confermano l'esistenza di rapporti tra area geografica e frequenza di a., dimostrando differenze significative tra sede e sede. In particolare, nel periodo luglio 1980-giugno 1984 sono state rilevate le seguenti frequenze di a./milione-abitanti/anno: Milano 1,7; Berlino ovest 4,6; Barcellona 5,7; Ulm 6,3; Israele 6,5; Stoccolma/Upsala 8,0; Budapest 9,0 (con incidenza annuale globale media di 6,2 casi/milione-abitanti).

Riguardo al *sesso*, l'a. predilige le femmine, come aveva già notato Schultz, mentre, riguardo all'*età*, pur potendo

colpire a ogni epoca della vita (compresa l'età infantile e quella neonatale), essa presenta tuttavia la sua maggiore incidenza nell'età avanzata.

Dal punto di vista *nosologico*, una parte dei casi di a. può venire assegnata al vasto e proteiforme gruppo delle mielopatie regressive e involutive, che conducono all'insufficienza ematopoietica. Tale insufficienza può derivare da una condizione strettamente anatomica, cioè da *mielopenia reale* (ipoplasia o aplasia) della serie granulocitopoietica neutrofila, possibile conseguenza di: 1) carente differenziazione di cellule staminali pluripotenti verso la linea granulocitica neutrofila; 2) carente proliferazione dei progenitori neutrofili (N-CFU/c: *Neutrophil-Colony Forming Unit/culture*, morfologicamente non ancora riconoscibili).

Quadri di a. periferica possono tuttavia insorgere anche senza ipoplasia midollare, per difetto maturativo dei precursori mieloidi. È questo il caso in cui la differenziazione granulocitica delle cellule staminali è conservata, e conservata è pure l'attività proliferativa dei progenitori neutrofili, mentre è arrestato il processo maturativo dei precursori neutrofili (mieloblasti → promielociti → mielociti, morfologicamente riconoscibili). In conseguenza di tale difetto maturativo, s'instaura un'a. con tasso granuloblastico midollare normale, o anche aumentato: per contro, i metamielociti e i polinucleati risultano scarsi, tanto nel midollo, quanto nel sangue periferico.

Un quadro midollare ricco di precursori neutrofili e povero di metamielociti e polinucleati può a volte conseguire, oltre che a difetto maturativo, anche a *maggior richiesta di neutrofili da parte di tessuti periferici*, conseguente a maggior consumo o ad abnorme distribuzione dei neutrofili nell'organismo. In altri termini, stimoli chemiotattici di provenienza varia possono indurre una maggior quantità di neutrofili maturi e semimaturi ad attraversare le pareti sinusoidali e a lasciare il midollo per raggiungere le sedi di richiamo, rapidamente veicolati dal sangue periferico.

Un'abnorme richiesta periferica, che superi le capacità della granulocitopoiesi può inoltre conseguire a *distruzione eccessiva di neutrofili periferici*. Gravi crisi di neutrocitolisi possono infatti conseguire, in soggetti specificamente responsivi, all'assunzione di composti chimici, per lo più attraverso turbe della risposta immune.

In conclusione, quadri di a. periferica possono insorgere per i meccanismi seguenti:

1) *diminuita produzione* (dovuta a difetto della differenziazione granulocitica delle cellule staminali, o a difetto della proliferazione dei progenitori neutrofili);

TAB. I. CLASSIFICAZIONE DELLE AGRANULOCITOSI O NEUTROPENIE

A. Neutropenie conseguenti ad aumentato consumo o distruzione dei granulociti neutrofili

1. Agranulocitosi da farmaci
2. Neutropenia alloimmune neonatale
3. Neutropenia autoimmune primaria
4. Neutropenia cronica idiopatica congenita
5. Neutropenia congenita transitoria
6. Neutropenia autoimmune dell'infanzia
7. Neutropenie autoimmuni secondarie

B. Neutropenie conseguenti a difettosa produzione midollare

1. Neutropenia ciclica o periodica
2. Neutropenia idiopatica cronica benigna
3. Agranulocitemia genetica infantile
4. Granulocitopenia cronica dell'infanzia
5. Neutropenia da «leucociti pigri»
6. Neutropenie da difetto mielopoietico secondario

2) *produzione inefficace* (dovuta ad arresto maturativo dei precursori neutrofili);

3) *rimozione accelerata* di neutrofili maturi e semimaturi dal midollo osseo (dovuta a esaltato consumo, con conseguente richiamo da parte dei tessuti periferici);

4) *abnorme distribuzione* (dovuta a eccesso di neutrofili marginati per l'effetto di endotossine, e/o a eccesso di neutrofili sequestrati in milze megaliche o per fenomeni d'iperplenismo);

5) *abnorme distruzione* (per crisi di granulocitolisi, soprattutto da farmaci o per meccanismi immunitari).

Così è possibile distinguere 2 gruppi fondamentali di neutropenie, il primo comprendente forme conseguenti a *eccessivo consumo* o *distruzione* dei neutrofili, il secondo caratterizzato da forme conseguenti a *difettosa produzione midollare* (tab. I).

Agranulocitosi conseguenti a eccessivo consumo o distruzione di neutrofili

Agranulocitosi da farmaci

È oggi accertato che l'insorgenza di molti casi di granulocitopenia è direttamente collegata con l'uso (e spesso l'abuso) di diversi farmaci.

In teoria, qualsiasi farmaco potrebbe causare l'a., ma quelli più sicuramente (o più frequentemente) incriminati sono elencati nella tab. II. Risulta evidente come causa di a. possano essere numerosi antibiotici, sulfamidici e antimalarici; farmaci diuretici, antipertensivi, antiaritmici, anticoagulanti e antiaggreganti; antistaminici attivi sul sistema respiratorio e H_2-antagonisti; preparati attivi sull'apparato locomotore, sul sistema nervoso, su alcuni sistemi endocrini (tiroide e isole del pancreas). Infine, prevedibile è la possibile insorgenza di gravi a. conseguenti a chemioterapia antiblastica.

Gli studi immunologici hanno dimostrato che circa il 50% delle a. da farmaci è dovuto a turbe della risposta immune. È inoltre apparso che in circa il 20% dei casi è possibile identificare l'agente incriminato mediante ricerche *in vitro* sugli anticorpi farmacodipendenti a effetto citolitico, vuoi sui progenitori e/o precursori dei granulociti, vuoi sui neutrofili maturi (immunofluorescenza indiretta soprattutto per la ricerca degli anticorpi IgG, citotossicità complementodipendente per la dimostrazione degli anticorpi IgM: Class, 1987).

Tre principali *meccanismi immunologici* possono condurre all'a. da farmaci. Un primo è dovuto a *immunocomplessi*. Poiché i farmaci incriminati sono costituiti da molecole piuttosto piccole, queste dapprima formano un complesso unendosi a macromolecole plasmatiche non cellulari, e così possono formarsi anticorpi che si legano al farmaco. Il danno alla cellula colpita potrebbe derivare dall'interazione di tali immunocomplessi con strutture granulocitarie specifiche (che non sono necessariamente recettori Fc).

Nel caso si tratti di progenitori dei neutrofili, questi possono venire bloccati nella loro attività proliferativa. In effetti, nel siero di alcuni pazienti con ipoplasia neutrofila da farmaco è stata riscontrata la presenza di IgG complementodipendente, capace di inibire la crescita di GM-CFU/c (*Granulocyte Monocyte-Colony Forming Unit/culture*) sia autologhe che eterologhe. Nel caso dei precursori neutrofili, questi possono essere bloccati nella loro maturazione, e/o venire sequestrati e fagocitati dai macrofagi del SRE dello stesso midollo osseo. Nel caso, infine, della progenie polinucleata neutrofila, che ha già raggiunto la maturazione e dal midollo passa al sangue, trattandosi di cellule ricoperte dall'anticorpo o da immunocomplessi, esse vengono rapidamente sequestrate dalla milza e ivi lisate. La neutropenia da antibiotici β-lattamici è ap-

TAB. II. FARMACI CHE POSSONO CAUSARE NEUTROPENIA

Agenti antinfettivi

Antibiotici
- Ac. paraminosalicilico
- Ampicillina
- Carbenicillina
- Cefalessina
- Cefalotina
- Cefossitina
- Clindamicina
- Cloramfenicolo
- Clossacillina
- Diclossacillina
- Dossaciclina
- Flucitosina
- Fumagillina
- Gentamicina
- Griseofulvina
- Isoniazide
- Lincomicina
- Meticillina
- Metronidazolo
- Nafcillina
- Nitrofurantoina
- Novobiocina
- Oxacillina
- Oxofenarsina
- Penicillina
- Rifampicina
- Ristocetina
- Streptomicina
- Tiacetazone

Sulfamidici
- Cotrimossazolo
- Salazopirina
- Sulfadiazina
- Sulfafurazolo
- Sulfametossipiridazina
- Sulfapiridina
- Sulfasalazina
- Sulfatiazolo
- Sulfisossazolo

Antimalarici
- Amodiachina
- Dapsone
- Idrossiclorochina
- Chinino
- Pirimetamina

Angiocardioattivi

Diuretici
- Acetazolamide
- Ac. etacrinico
- Bumetanide
- Clortalidone
- Clorotiazide
- Idroclorotiazide
- Mercuriali
- Metazolamide

Antipertensivi
- Captopril
- Diazossido
- Idralazina
- Metildopa
- Propranololo

Antiaritmici
- Ajmalina
- Aprindina
- Chinidina
- Diisopiramidina
- Procainamide
- Propranololo

Anticoagulanti e antiaggreganti
- Fenindione
- Ticlopidina

Broncopneumoattivi

Antistaminici
- Bromferinamina
- Prometazina
- Tenalidina
- Tripelennamina

Gastroenteroattivi

H_2-antagonisti
- Cimetidina

Sulfamidici
- Salazopirina

Neuroattivi

Feniltiazine
- Clorpromazina
- Clozapina
- Flufenazina
- Mepazina
- Metilpromazina
- Proclorperazina
- Promazina
- Tioridazina
- Trimepazina

Tranquillanti
- Clorodiazepossido
- Diazepam
- Meprobamato

Antidepressivi
- Clomipramina
- Desipramina
- Imipramina

Anticonvulsivanti
- Carbamazepina
- Etosuccimide
- Fenitoina
- Mefenitoina
- Primidone
- Trimetadione

Antiparkinsoniani
- L-DOPA

Agenti antitiroidei
- Carbimazolo
- Metimazolo
- Metiltiouracile
- Propiltiouracile
- Tiouracile

Agenti ipoglicemizzanti
- Clorpropamide
- Tolbutamide

Analgesici (non stupefacenti e non steroidei)

Antinfiammatori
- Ac. acetilsalicilico
- Aminopirina
- Antipirina
- Colchicina
- Dipirone
- Fenacetina
- Fenilbutazone
- Ibuprofene
- Indometacina
- Ossifenobutazone
- Oro (sali)
- Paracetamolo
- Pentazocina

Altri
- Allopurinolo
- Levamisolo
- Penicillamina

punto causata dall'adesione di immunocomplessi farmacoanticorpali sulla membrana plasmatica dei neutrofili: nel plasma di tali pazienti sono rilevabili leucoagglutinine.

Un altro immunomeccanismo che può indurre distruzione di neutrofili è quello dovuto a una *reattività tipo apteni*. Alcuni antibiotici, quali penicilline e cefalosporine, possono legarsi strettamente alla membrana dei neutrofili (Murphy *et al.*, 1985), per cui gli anticorpi diretti contro tali farmaci (apteni) lisano i granulociti portatori del farmaco. È stato anche osservato (Class e Van Rood, 1985) un meccanismo similare, nel quale, tuttavia, gli anticorpi non riconoscono la molecola del farmaco incriminato quale determinante antigenico, ma riconoscono il complesso di tale farmaco con un antigene granulocitario.

Un terzo è il *meccanismo autoimmune*, per cui un certo farmaco può far scattare la produzione di autoanticorpi, che reagiscono con gli antigeni di superficie dei granulociti, senza che il farmaco stesso sia coinvolto nella reazione sierologica. Un meccanismo di questo tipo sembra intervenire nell'a. indotta da levamisolo (Pegels *et al.*, 1980; Thompson *et al.*, 1980).

Per quanto riguarda il meccanismo patogenetico tossico, molteplici sono i fattori che possono interferirvi, tanto più che tale *effetto citotossico* può risentire di alterazioni metaboliche congenite, come pure di fattori genetici. Già nel 1973 Pisciotta aveva riportato che preparati di clorpromazina causano una tossicità selettiva nella razza bianca, rispetto alla negra. L'a. da levamisolo presenta un'incidenza assai più elevata nelle donne affette da artropatia con fattore reumatoide positivo, come pure nelle donne con il fenotipo HLA-B27, rispetto alla popolazione B27-negativa.

Nella sopra menzionata indagine epidemiologica multicentrica internazionale (*J.A.M.A.*, 1986) focalizzata soprattutto allo studio dei rischi di a. (e di anemia aplastica) in rapporto all'assunzione di vari farmaci analgesici non stupefacenti e non steroidei (e che ha dimostrato una correlazione significativa tra l'insorgenza di a. e l'assunzione di dipirone, di indometacina, di butazonici) è stata

evidenziata l'esistenza di una variabilità regionale significativa del rischio relativo per il dipirone, mentre non è emersa eterogeneità regionale di rischio per nessun altro dei numerosi analgesici sperimentati. In particolare, contro *una stima globale del rischio relativo di a. da dipirone di 5,2*, le stime regionali specifiche sono state: Budapest 0,9; Israele 2,0; Milano 5,4; Sofia 5,8; Ulm 12,7; Berlino ovest 19,1; Barcellona 33,3.

I vari agenti possono indurre neutropenia o per effetto della loro proprietà citotossica, o attraverso un meccanismo idiosincrasico; tra individuo e individuo possono esistere differenze di farmacosensibilità o diversità nel comportamento farmacocinetico di ogni singolo composto. In questo caso, a seconda del soggetto possono verificarsi concentrazioni del farmaco e/o dei suoi metaboliti che risultano tossiche per i progenitori, i precursori, o per la stessa progenie polinucleata dei granulociti neutrofili. Ad es., un antagonista dei recettori istaminici H_2, quale la metiamide, a seconda delle peculiarità farmacocinetiche individuali può arrestare il ciclo cellulare dei progenitori granulocitari, cioè arrestare il loro reclutamento dallo stadio G0 allo stadio G1, con conseguente blocco della loro attività proliferativa. Data la breve durata di vita dei polinucleati neutrofili (preesistenti), l'a. che ne consegue è molto rapida.

Il processo della differenziazione dalla cellula staminale pluripotente al progenitore granulocitario, come pure le attività di proliferazione o di maturazione degli stessi progenitori e precursori neutrofili possono presentare, di fronte ai singoli farmaci, peculiarità di comportamento variabili da paziente a paziente. Gli esempi clinicosperimentali in tal senso sono ormai numerosi in letteratura. Lind, Levi e Vincent per primi (1973) osservarono che il midollo di un paziente che aveva sofferto di a. da amodiachina, dimostrava in coltura una spiccata riduzione della sua *plating efficiency*, in presenza del farmaco sopra menzionato, rispetto ai controlli. Effetti analoghi sono stati ottenuti anche con chinino, fenilbutazone, cloramfenicolo, sali d'oro, amidopirina, chinidina, clorpromazina, fenitoina, etc. Si potrebbe anche prospettare l'eventualità che singoli farmaci possano causare a. sbilanciando l'intricato, ma equilibrato, sistema dei fattori solubili – stimolatori e inibitori – che regolano la normale emolinfopoiesi.

Neutropenia alloimmune neonatale (NAN)

I neutrofili sono cellule mobili, quindi attraversano facilmente la placenta: qualora siano dotati di antigeni fetali immunogenici, essi possono causare alloimmunizzazione materna, con conseguente ritorno di anticorpi antineutrofili nella circolazione fetale. Tali antigeni bersaglio sono controllati da svariati *loci* genici indipendenti: essi colpiscono esclusivamente i neutrofili maturi, mentre i precursori e i progenitori midollari ne rimangono indenni.

La malattia si verifica con la frequenza dello 0,1-0,2% (Clay *et al.*, 1981; Levine *et al.*, 1981) e per lo più insorge alla prima gravidanza in madri che in precedenza non furono mai sottoposte a emotrasfusioni (ciò conferma che la sorgente dell'alloimmunizzazione materna è rappresentata dai neutrofili fetali). Oltre all'immunogenicità dei neutrofili del feto e al grado dell'alloanticorpopoiesi materna, anche particolari condizioni del neonato concorrono all'insorgenza della NAN (quali: quantità, distribuzione e caratteristiche del rinnovo delle cellule bersaglio; grado di maturazione dei meccanismi fetali per la rimozione dei neutrofili aggrediti dagli alloanticorpi materni; durata di vita delle Ig acquisite nell'infante).

La neutropenia è per lo più presente già alla nascita, ma in alcuni casi tarda a comparire fino al 1°-3° giorno dopo la nascita stessa, forse per immaturità dei meccanismi dell'immunodistruzione dei neutrofili. Tale neutropenia può risolversi già entro 2 settimane, ma a volte dura più a lungo, anche fino a 6 mesi: sia perché la durata media delle Ig nell'infante è più lunga che nell'adulto, sia perché la possibile associazione di neutropenia con infiammazioni acute nel neonato può limitare la capacità di espansione secondaria delle cellule mieloidi, necessaria a correggere la neutropenia.

Dal punto di vista clinico, la NAN può decorrere in modo asintomatico, per cui essa può sfuggire al riconoscimento diagnostico se non subentrano complicanze secondarie o se non si procede a esami microscopici di strisci sanguigni e a conteggi dei neutrofili sistematicamente in tutti i neonati. Le complicanze più frequenti sono l'insorgenza di infezioni cutanee, onfaliti, otiti, infezioni dell'apparato respiratorio o urinario, etc. La flora batterica coinvolta è prevalentemente costituita da stafilococchi, streptococco β-emolitico, *Escherichia coli*. Tali complicanze settiche devono essere trattate adeguatamente poiché, lasciate a sé, potrebbero condurre a morte; per lo più esse sono però autolimitanti e non comportano postumi permanenti.

La diagnosi, oltre a quella ematologicoclinica, può trovare conferma immunologica nella dimostrazione di alloanticorpi materni selettivamente reattivi contro i neutrofili del figlio. Per tale ricerca vengono impiegati esami, sia di agglutinazione, sia di immunofluorescenza (Lalezari, 1986). La presenza di anticorpi antineutrofili nel siero materno convalida una prognosi benigna. Essa indica, tuttavia, anche la possibilità d'insorgenza di casistica simile in figli futuri, come pure di reazioni febbrili nella madre in occasione di eventuali trasfusioni di sangue *in toto*. Una complicanza molto grave, che potrebbe risultare fatale, è data dall'insorgenza di una reazione polmonare, qualora il plasma di queste madri venisse trasfuso in riceventi antigenepositivi (Nordhagen *et al.*, 1986).

Neutropenia autoimmune primaria (NAP)

Per definizione, i pazienti affetti da questa forma devono presentare questo solo disordine ematologico; essa, cioè, non può essere associata ad altra emopatia, né presentare condizioni che possano essere causa di neutropenia (Boxer, 1981), né, infine, il paziente deve essere in trattamento con farmaci che possano di per sé causare granulocitopenia.

La NAP predilige il sesso femminile e nella letteratura la si trova distribuita tanto nell'età infantile quanto nell'età adulta; tuttavia la casistica di McCullough (1984) era per l'82% al di sotto dei 3 anni. L'etiologia è ancora sconosciuta: l'ipotesi di un meccanismo strettamente ereditario è negata dall'osservazione di NAP in uno solo di due gemelli omozigoti (Conway *et al.*, 1987). Dal punto di vista patogenetico, la neutropenia è dovuta a processi di distruzione periferica di polinucleati neutrofili provocata dagli *anticorpi specifici contro neutrofili portatori di antigeni specifici*. Per contro, questi anticorpi risultano innocui per i progenitori e i precursori dei granulociti: anche nelle colture *in vitro* di midollo osseo, tali progenitori presentano una crescita normale sia in assenza, sia in presenza di siero di pazienti affetti da NAP.

L'entità della neutropenia può essere più o meno spiccata a seconda del caso e della fase del decorso della malattia. Il midollo osseo presenta cellularità normale o aumentata; per lo più, esso è caratterizzato dalla scarsità o assenza dei soli neutrofili polinucleati e a bastoncello. Non si tratta di arresto maturativo allo stadio mielometamielocitario, bensì di un quadro conseguente alla distruzione immunologica degli elementi maturi o semimaturi: infatti, la stimolazione con adrenalina o con corticosteroidi non determina aumento del tasso granulocitario ematico (Lalezari *et al.*, 1986).

La ricerca degli anticorpi specifici antineutrofili, valutati in base all'agglutinazione e all'immunofluorescenza dei granulociti stessi, ha dimostrato una positività intorno all'80% nella casistica di McCullough *et al.* (1987) e del 92% in quella di Lalezari *et al.* (1986). Circa il 75% di tale casistica Ig-positiva presentava IgG, il 9% IgM, mentre nel 16% coesistevano IgG e IgM. Per diversi pazienti è stata inoltre riportata la presenza di immunocomplessi circolanti (Caligaris-Cappio *et al.*, 1979; 1981; Lalezari *et al.*, 1986).

La sintomatologia clinica è caratterizzata da infezioni, per lo più moderate (cutanee, auricolari, orofaringee, respiratorie, gastroenteriche, etc.), che, in genere, si risolvono con trattamento antibiotico *ad hoc*. La loro gravità è proporzionale alla severità della neutropenia e le sepsi insorgono maggiormente quando la neutropenia è uguale o inferiore a 500 elementi/µl.

La NAP può andare incontro a guarigione spontanea, che, in media, può verificarsi 1-2 anni dopo l'inizio, pur con variazioni individuali sensibili. I casi finora osservati non sono stati seguiti da altra emopatia, tanto meno da altra malattia autoimmune.

Neutropenia cronica idiopatica congenita (NCIC)

Anche questa neutropenia, se ricercata, può essere riconosciuta già alla nascita o nel periodo perinatale. Essa si distingue dalla neutropenia neonatale autoimmune perché nessun caso ha mai presentato alcuna positività di esami sierologici. Inoltre, a eccezione di un solo caso, non sono mai stati osservati segni di familiarità (Lalezari *et al.*, 1986).

Il quadro ematologicoclinico della NCIC è assai più grave di quello della NAN: essa presenta, infatti, neutropenia persistente, spesso con valori inferiori a 200/µl e infezioni settiche che richiedono frequenti ricoveri ospedalieri. Numerosi sono i casi con otite media cronica e periodontiti croniche, con possibili sordità e perdita dei denti già nel 2° decennio di vita.

La patogenesi di questa neutropenia è tuttora incerta, pur essendo stata prospettata l'ipotesi di eccessiva distruzione di neutrofili. Sembra che in questa neutropenia esista una Tγ-linfocitosi più frequente del prevedibile (Meliel, 1984). Il midollo osseo è ipercellulare e dimostra aumento numerico dei precursori neutrofili, con penuria o assenza di granulociti maturi e semimaturi.

Neutropenia congenita transitoria (NCT)

Madri affette da neutropenia autoimmune possono partorire figli con neutropenia transitoria, come descrissero per primi Stefanini *et al.* (1958). La peculiarità della NCT è che queste madri neutropeniche posseggono autoanticorpi e non alloanticorpi, come avviene nel caso della NAN. Lalezari (1987) prospetta su base clinica, senza tuttavia prove immunologiche, che la NCT insorga in seguito al trasferimento transplacentare dei fattori responsabili di questa neutropenia.

Neutropenia autoimmune dell'infanzia (NAI)

Si tratta della neutropenia cronica più frequente dell'infanzia. Il suo riconoscimento è possibile tra il 5° e il 7° mese dopo la nascita. La sua etiologia è ignota: essa presenta autoanticorpi sia adesi alla superficie dei neutrofili, sia presenti nel siero del piccolo paziente, ma non nel siero materno: questo la distingue dalla neutropenia neonatale alloimmune.

La NAI è una forma piuttosto severa, tanto che può complicarsi con svariate infezioni, sia batteriche, sia fungine, tuttavia è autolimitante: per lo più, si risolve tra il 1° e il 4° anno di vita. Non si conoscono né i motivi, né i meccanismi della scomparsa spontanea degli autoanticorpi.

Neutropenie autoimmuni secondarie (NAS)

Possono insorgere quale complicanza di svariate malattie, come anche per effetto di numerosi farmaci (di cui abbiamo già riportato in precedenza).

Tra i disordini ai quali può associarsi NAS, si annoverano malattie metaboliche ereditarie, immunodeficienze congenite e acquisite, malattie autoimmuni, linfopatie maligne, attivazione del complemento, numerose malattie infettive (morbillo, rosolia, influenza, epatite B, mononucleosi infettiva, meningite asettica, tifo, brucellosi, sifilide, tbc miliare, psittacosi, istoplasmosi, malaria, tripanosomiasi: Murdoch e Smith, 1972). Risulta evidente come la patogenesi di queste neutropenie possa essere molteplice e spesso non definibile. Lo stesso riconoscimento diagnostico può risultare incerto: tra gli esami collaterali, devono essere sempre eseguite le prove di agglutinazione e la ricerca di immunofluorescenza granulocitaria.

1) Nell'*anemia emolitica autoimmune* può insorgere neutropenia, per presenza di autoanticorpi antineutrofili (Pegels *et al.*, 1982). I corticosteroidi risultano efficaci solo transitoriamente, e anche l'immediato beneficio della splenectomia è spesso soltanto transitorio (Fagiolo, 1976; Pui *et al.*, 1980).

2) Nel *lupus eritematoso sistemico*, la presenza di NAS è frequente. Essa potrebbe derivare dal fatto che gli immunocomplessi circolanti del lupus eritematoso si leghino sia ai neutrofili circolanti, sia ad anticorpi antigranulocitari, pure a volte presenti. Anzi, eventuali conseguenti microaggregati granulocitari potrebbero anche svolgere un ruolo concasuale nella patogenesi dell'aggravamento dello stesso lupus (Abramson *et al.*, 1983).

Riguardo al trattamento, la NAS del lupus eritematoso risponde favorevolmente alla somministrazione dei corticosteroidi (Starkebaum *et al.*, 1981).

3) Nella *sindrome di Felty* la neutropenia è associata alla presenza di immunocomplessi, di anticorpi specifici antineutrofili, di inclusioni immunoglobuliniche leucocitarie, di crioglobuline, di IgG adese alla superficie granulocitaria (Starkebaum *et al.*, 1983). Queste ultime possono legarsi ai neutrofili anche in modo non specifico, ad es. ai recettori Fc, accelerando così la neutrocitolisi (Peterson e Wilk, 1983). Inoltre, alcuni anticorpi antigranulocitari possono attivare il complemento e anche questo fenomeno può accelerare la rimozione di neutrofili (Rustagi *et al.*, 1982). In alcuni pazienti (soprattutto quelli non responsivi alla splenectomia), può anche comparire una neutrofilotossicità anticorpodipendente, mediata dai linfociti (Logue *et al.*, 1981).

È importante rilevare che nella patogenesi della NAS nella sindrome di Felty, con l'immunodistruzione dei polinucleati maturi può coesistere l'immunodistruzione anche dei precursori mieloidi (Joyce *et al.*, 1980). È possibile che tale fenomeno consegua a eccessiva attività dei linfociti T-soppressori, che esiste nella sindrome di Felty (Bagby *et al.*, 1979). È ovvio come tale carente neutrocitopoiesi costituisca una condizione aggravante per la neutropenia periferica. A tutto questo va aggiunta la possibilità di ulteriori fattori di aggravamento legati ai farmaci di possibile impiego terapeutico nella sindrome di Felty e che possono risultare neutropenizzanti (sali d'oro, derivati fenilbutazonici, etc.).

La splenectomia determina spesso miglioramento, non soltanto clinico; a essa consegue, infatti, diminuzione delle IgG antigranulocitarie, con aumento del tasso dei neutrofili. Purtroppo, il beneficio non è definitivo. I corticosteroidi sono controindicati, perché non migliorano il quadro di questa NAS e possono favorire l'insorgenza e l'aggravamento delle sepsi. Alcuni somministrano il carbonato di litio, alla dose di 300 mg 3-4 volte al dì: questo trattamento

richiede frequenti controlli della litiemia, per la tossicità del farmaco.

4) Nell'*artrite reumatoide* sono frequenti quadri di NAS, la cui patogenesi è simile a quella della NAS della sindrome di Felty: vi è quindi accelerata rimozione di neutrofili dal sangue periferico, dovuta alla possibilità che le IgG antigranulocitarie si leghino ai neutrofili anche mediante i recettori Fc, e che alcuni degli anticorpi antineutrofili attivino il complemento. Anzi, nell'artrite reumatoide si possono raggiungere quadri addirittura più gravi che nella sindrome di Felty. Infatti, la presenza degli immunocomplessi circolanti può essere più elevata (Bucknall *et al.*, 1982). Inoltre, il *pool* proliferativo dei granuloblasti può essere più ridotto che nella sindrome di Felty, per cui la riserva granulocitica midollare risulta, nell'artrite reumatoide, ancor più povera che nella sindrome di Felty.

5) Anche nella *sindrome di Sjögren* vi può essere neutropenia autoimmune, a patogenesi granulocitolitica (Starkebaum *et al.*, 1981).

6) Anche in corso di *AIDS* (*Acquired Immunodeficiency Syndrome*) e anche in soggetti solamente HIV (*Human Immunodeficiency Virus*)-positivi è possibile lo sviluppo di una neutropenia. Per quanto si riferisce specificatamente all'AIDS, a. al di sotto di 2,0 × 10^9/l sono state riscontrate con frequenza del 20 e del 44% dei casi esaminati, rispettivamente da Murphy *et al.* (1987) e da Van der Lelie *et al.* (1987).

Tale a. sembra mediata, almeno in parte, da meccanismi immunologici: con l'immunofluorescenza è stata infatti dimostrata la presenza di Ig legate ai granulociti, e vi sono molti dati a sostegno della natura anticorpale di tali Ig. Tuttavia, non risulta esistere un rapporto proporzionale diretto tra tasso granulocitario e quantità di Ig adese ai neutrofili.

7) In diverse *linfopatie* sono state osservate neutropenie autoimmuni secondarie, dovute alla distruzione di granulociti per l'azione di autoanticorpi antineutrofili: ad es., in una T-leucemia a cellule *helper* (Kruskall *et al.*, 1982), come pure nel morbo di Hodgkin (Hunter *et al.*, 1982; Weitberg e Harmon, 1984). In questi casi di morbo di Hodgkin, la risoluzione terapeutica della linfopatia aveva condotto alla scomparsa sia degli anticorpi antineutrofili, sia della leucopenia.

Quadri di NAS sono stati riscontrati nelle diverse forme (cronica, aggressiva, maligna) dei disordini «Tγ-linfoproliferativi», secondo la denominazione di Reynolds e Foon (1984). La forma cronica predilige il sesso maschile e i soggetti avanti negli anni. In genere, questi pazienti non presentano linfoadenopatia, ma una Tγ-linfocitosi che infiltra anche la milza e il fegato. Si tratta di linfociti con recettori per le IgG, ad azione soppressiva citotossica, con citotossicità cellulomediata anticorpodipendente, talora con e talora senza attività *natural killer*, che tuttavia non sopprimono le funzioni delle B-cellule (Aisenberg e Wilkes, 1981; Callard *et al.*, 1981; Rumke *et al.*, 1982; Starkebaum *et al.*, 1983; Melief, 1984; Chan *et al.*, 1984; Reynolds e Foon, 1984; Van der Veen *et al.*, 1985; Winton *et al.*, 1986).

La Tγ-linfocitosi presenta andamento cronico, e siccome numerosi di questi pazienti sono neutropenici, essi possono andare incontro a svariate complicanze infettive. Tale neutropenia ha origine autoimmune: molti neutrofili risultano IgG-positivi e la loro sopravvivenza intravascolare è abbreviata. La produzione di autoanticorpi antineutrofili sembra derivare da un'irregolare attività delle T-cellule (Starkebaum *et al.*, 1983).

La terapia è quella antibiotica, nel corso delle complicanze infettive. Non sono invece indicati chemioterapici antiblastici, poiché la malattia non è progressiva, ma cronica e stabile, quindi ben distinta dai disordini Tγ-linfoproliferativi di tipo aggressivo e/o maligno, quali la leucemia T-linfocitica (cronica e acuta), il Tγ-linfoma aggressivo, le malattie T-linfoproliferative senza recettori Fc.

8) *Altre condizioni* nelle quali possono insorgere neutropenie secondarie sono date da: *a*) immunodeficienze con ipergammaglobulinemia e infezioni che non siano protette dalla somministrazione di Ig sieriche; la neutropenia può insorgere con diversi meccanismi patogenetici, a seconda dei casi; il trattamento steroideo è spesso inefficace, anzi può accrescere il rischio delle complicanze settiche; *b*) severe infezioni virali e/o batteriche; *c*) eccessive perdite di neutrofili attraverso la parete gastroenterica, per flogosi locali.

Neutropenie conseguenti a difettosa produzione cellulare

Neutropenia ciclica o periodica

Caratteristica di questa forma è il fatto che la sua sintomatologia compare sempre in modo ciclico. In media, i cicli si ripetono ogni 3-4 settimane, con estremi che vanno dai 14 ai 45 giorni. A volte esiste un apparente rapporto con il periodo mestruale.

Si tratta di una forma rara, che può avere inizio a qualsiasi età, per quanto il 75% dei casi insorga già nell'infanzia. Essa deriva da una carenza ciclica di attività differenziativa da parte delle cellule emopoietiche primitive.

Risulta che anche una determinata razza di cani («collie grigio») può presentare una neutropenia ciclica e che tale forma dimostra carattere autosomico recessivo. È inoltre risultato che la malattia di tali cani è risolvibile mediante trapianto di midollo osseo allogenico normale (Dale e Graw, 1974). Per l'uomo, è stato riportato che due di quattro figli di una madre affetta da neutropenia ciclica, alla nascita erano neutropenici: diverse settimane dopo la nascita, tale neutropenia assunse andamento ciclico (Lalezari, 1987).

Quando il tasso dei neutrofili raggiunge o scende al di sotto del livello critico di 0,5 × 10^9/l, insorgono infezioni, a volte anche molto severe. Tra le sofferenze più comuni si incontrano malesseri, febbre e manifestazioni setticonecrotiche a localizzazioni varie, ma prevalentemente sulle mucose buccale, faringea e anale.

Il midollo osseo dimostra quadri ciclici di insufficienza granulocitopoietica, per cui le riserve di neutrofili midollari sono molto ridotte, o pressoché assenti: di qui deriva l'impossibilità di compensare le periodiche neutropenie. A tutt'oggi non si conosce una terapia risolutiva di questo disordine della granulocitopoiesi: anche il trattamento con il carbonato di litio non ha condotto a risultati persuasivi.

Neutropenia idiopatica cronica benigna

Al contrario della precedente, questa è una forma di neutropenia stabile. Dal punto di vista genetico, si tratta di un'emopatia ereditaria, a carattere dominante, non legata al sesso. Dal punto di vista clinico, questa malattia può presentarsi con vario grado di severità, ma spesso è a decorso benigno e le complicanze infettive non sono molto frequenti: è stato prospettato che tale benignità possa essere dovuta a normale conservazione delle monocitopoiesi e relativa attività macrofagica (Dale *et al.*, 1979).

L'anamnesi è negativa per l'uso di farmaci leucopenizzanti. Sia il sangue periferico, sia il midollo osseo non forniscono elementi per una specifica etiologia. Tuttavia, la coltura *in vitro* di midollo osseo dimostra spesso diminuzione della crescita clonale dei progenitori granulocitari (GM-CFU/c), come pure vi sono casi che presentano diminuzione dell'attività cinetica cellulare, granulocitopoiesi inefficace, insufficiente liberazione di granulociti e/o aumento dei fenomeni di marginazione (Dale *et al.*, 1979; Dancy *et al.*, 1980).

Agranulocitemia genetica infantile

Esiste un difetto severo della granulocitopoiesi a carattere ereditario recessivo. La granulocitopenia ematica è molto grave e s'accompagna a moderate linfocitosi e monocitosi relative. Il midollo osseo può essere ipo- o normocellulare, ma i precursori dei granulociti spesso presentano anomalie morfologiche, quali vacuolizzazione e aspetti nucleari atipici, con conseguente difetto della granulocitopoiesi.

La mortalità è molto elevata già entro il 1° anno di vita. Coloro che sopravvivono, sono cronicamente ammalati.

Granulocitopenia cronica dell'infanzia

La sintomatologia di questa forma è caratterizzata da episodi febbrili ricorrenti, dalla tendenza alle infezioni dell'apparato respiratorio, dalla presenza di adenomegalia moderata e, raramente, anche da leggero ingrossamento del fegato e della milza.

In genere non esiste mielopenia, mentre nel sangue periferico è stata spesso osservata una marcata neutropenia, con deviazione a sinistra e con presenza di granulazioni tossiche nei granulociti. L'anemia e la trombocitopenia sono di riscontro raro. Il decorso è prolungato e relativamente benigno, tanto che sono stati osservati anche casi con remissione.

Neutropenia da «leucociti pigri»

Si tratta di una forma caratterizzata dall'incapacità dei polinucleati neutrofili di passare in circolo per difetto della loro attività chemiotattica (Miller *et al.*, 1971). La mielopoiesi midollare è infatti normale, ma i granulociti non raggiungono il sangue periferico neanche dopo iniezione di endotossina, né dopo lo stimolo di fattori chemiotattici vari. Esiste una variante, sempre caratterizzata dal ristagno intramidollare dei granulociti, ma in cui essi sono capaci di rispondere normalmente allo stimolo endotossinico: sembra, tuttavia, che non abbiano una sopravvivenza normale.

Neutropenie da difetto mielopoietico secondario

Accanto alle forme primitive, esistono neutropenie da ipoplasia midollare e/o granulocitopoiesi inefficace che non sono primitive, ma insorgono secondariamente all'effetto di molteplici cause. In genere, queste neutropenie s'accompagnano a tassi eritrocitario e trombocitario normali e non presentano splenomegalia. Il midollo osseo dimostra ipoplasia più o meno severa: la granulocitopenia può limitarsi ai soli metamielociti e polinucleati neutrofili, ma a volte può anche interessare tutte le fasi cellulari della linea granulocitopoietica.

Il riconoscimento di queste neutropenie per lo più avviene nell'occasione dell'insorgenza di complicanze settiche, che possono interessare la cute, il faringe, i polmoni, l'apparato urinario. Nei casi di neutropenia severa, la formazione del pus è deficitaria, per cui gli ascessi insorgono o decorrono in modo più o meno mascherato, come pure le urosepsi possono aggravarsi senza piuria. Infine, queste sepsi rispondono in modo subottimale al trattamento antibiotico.

Potremmo brevemente raggruppare la casistica sopramenzionata come segue.

1) *Da farmaci.* – Già in precedenza abbiamo riportato che accanto a numerosi farmaci che causano neutropenia attraverso meccanismi immunologici, vi sono altri farmaci che possono inibire la granulocitopoiesi midollare per azione citotossica diretta (o attraverso meccanismi idiosincrasici) sui progenitori e/o sui precursori granulocitopoietici.

2) *Da infezioni varie.* – In alcune sepsi, una troppo intensa richiesta periferica di neutrofili può esaurire le scorte midollari e la granulocitopoiesi risultare insufficiente a soddisfare tali richieste, soprattutto in pazienti debilitati. In certe infezioni da germi gramnegativi, possono venir prodotte endotossine che aumentano la marginazione dei neutrofili, mentre l'eventuale concomitante splenomegalia può aumentare il sequestro (splenico) dei neutrofili: anche qui, la granulocitopoiesi midollare può diventare insufficiente al compenso.

Per una determinata casistica, che comprende infezioni micobatteriche, l'epatite cronica aggressiva, l'AIDS, come pure l'artrite reumatoide (e alcune forme di leucemia paucicellulare, non sottoposte a chemioterapia citotossica), è stata osservata neutropenia da insufficiente granulocitopoiesi, per diminuzione numerica e/o funzionale dei progenitori granulocitari. È risultato che tale insufficienza granulocitopoietica è mediata dai T-linfociti soppressori (Bagby *et al.*, 1983). Infatti, le colture *in vitro* del midollo di tali pazienti, che in condizioni standard dimostrano scarsità di GM-CFU/c, presentano, per contro, reperti di crescita normale quando i linfociti T soppressori vengano rimossi dal midollo prima del suo insemenzamento colturale, oppure quando al terreno di coltura vengano addizionati ormoni glicocorticoidi. Anche il trattamento prednisonico (40 mg/m^2/*die*) *in vivo* di questi pazienti determina, dopo alcune settimane, un'attenuazione significativa della neutropenia.

3) *Da cirrosi epatica etilica e da difetti nutrizionali.* – Leucopenie con neutropenia sono frequenti nella cirrosi etilica. Al determinismo della granulocitopoiesi insufficiente possono concorrere la tossicosi alcolica di per sé (Liu, 1980; Colman e Herbert, 1980), la carenza di folati, un possibile ipersplenismo. Infatti, in qualsiasi carenza di ac. folico e/o di Vit. B_{12} vi è granulocitopoiesi inefficace. In questi casi, il livello sierico di lisozima è elevato, nonostante l'esistenza di neutropenia.

Anche pazienti con anoressia mentale (Bowers ed Eckert, 1978), o soggetti comunque sottoposti ad alimentazione insufficiente, possono presentare leucopenia con neutropenia, che a volte s'accompagna a ipoplasia midollare. Queste forme danno raramente sepsi e si risolvono se il paziente può assumere una dieta sufficiente.

4) *Da ipersplenismo.* – Questa neutropenia è caratterizzata da lisi granulocitica endosplenica abnormemente elevata accompagnata a splenomegalia, mentre il midollo osseo si presenta in attività normo- o anche iperplastica.

I cordoni e i seni di una milza ingrandita costituiscono, infatti, un ambiente adatto al sequestro dei leucociti, in special modo dei neutrofili: tale condizione determina una riduzione della loro durata di vita. Per lo più, in questi casi la neutropenia non è così severa da causare l'insorgenza di infezioni: pertanto, l'indicazione alla splenectomia, riservata ai casi di una certa severità, non è frequente.

5) *Da aumentata marginazione di neutrofili.* – Setticemie da germi gramnegativi possono causare un'endotossinemia, che aumenta la marginazione dei neutrofili, riducendone così la durata di vita. In genere, la neutropenia che ne consegue s'accompagna a sepsi febbrile e a trombocitopenia.

6) *Da attivazione del complemento.* – L'attivazione di componenti del complemento, quali, ad es., C5a, aumenta l'adesività dei neutrofili. Essi vengono così sequestrati in diverse sedi, soprattutto nei capillari polmonari: ne consegue neutropenia, anche improvvisa, cui può associarsi sindrome da occlusione del letto vascolare polmonare e peri-

colo di grave insufficienza respiratoria. Inoltre, i neutrofili superstiti perdono la loro responsività ai messaggi chemiotattici mediati dal complemento. Ancora, dai neutrofili si liberano enzimi lisosomali, causa di possibile crisi acuta di edema interstiziale polmonare e occlusione di capillari polmonari.

Tutto questo divenire può insorgere in pazienti in emodialisi o in donatori sottoposti a leucaferesi, per effetto del cellofane e/o delle fibre filtranti del nylon, che possono attivare la cascata del complemento. Una situazione simile può verificarsi in seguito a traumi molto estesi, a sepsi, alla circolazione extracorporea del sangue, come anche in cardiochirurgia in casi di *bypass* cardiopolmonare totale.

Diagnosi

Dal punto di vista clinico, l'a. può presentare molta somiglianza con le più diverse forme morbose acute febbrili accompagnate da lesioni necrotiche della bocca e della faringe, quindi: innanzitutto, difterite, angine streptostafilococciche e fusospirillari, stomatiti, ma anche mononucleosi infettiva, talune sepsi gravi e infine leucemie acute o mielopatie involutive. Per la diagnosi, assai più della sintomatologia clinica sono quindi importanti l'anamnesi e gli esami collaterali.

Accertato che un soggetto presenta a., si deve innanzitutto indagare se anche in precedenza abbia presentato stati del genere e se ve ne siano stati anche in altri membri, diretti e/o collaterali, della sua famiglia. Prima di prospettare l'esistenza di una a. primaria, ci si deve informare se, e di quali farmaci il paziente ha fatto uso negli ultimi tempi. Ancora, se ha sofferto di infezioni, possibili conseguenze, ma anche possibile causa di a.: quindi, se ne devono approfondire natura, gravità e durata. Anche diverse altre malattie possono essere causa di a. secondarie: oltre a quelle già discusse, possono essere qui incluse la splenomegalia congestizia, la sarcoidosi, l'anemia aplastica, le disgammaglobulinemie, le infiltrazioni midollari delle malattie neoplastiche (incluse le leucemie), la malattia di Gaucher, la sindrome di Chediak, oltre alla già citata anoressia mentale. Per indagare sulla possibilità di a. cicliche, l'anamnesi deve indagare (Wright *et al.*, 1981) se il paziente soffre di episodi ricorrenti di febbre, malessere, afte e/o ulcere buccali, infezioni cutanee, adenopatie cervicali.

Gli esami collaterali per accertare il tipo dell'a. riscontrata, per porre la relativa prognosi e stabilirne la terapia, sono i seguenti.

1) *Emocromocitometria e determinazione dell'emogramma.* – Per accertare eventuali cronicità, andamento ciclico e altre caratteristiche dell'a. in esame, i conteggi devono essere ripetuti almeno 2 volte la settimana, per più settimane. Nel caso dei neonati, il riconoscimento di una neutropenia alloimmune neonatale potrebbe sfuggire a un conteggio eseguito il solo 1° giorno, ma risultare evidente in un successivo controllo, effettuato alcuni giorni dopo la nascita.

2) *Ricerca di anticorpi antigranulocitari.* – L'esistenza di immunodistruzione di neutrofili può essere ricercata mediante test di agglutinazione granulocitaria o, più accuratamente, con la combinazione di test di agglutinazione e di immunofluorescenza granulocitaria.

Per indagini ancor più sofisticate, ai test di agglutinazione e di immunofluorescenza, Clay e Kline (1985) aggiungono la ricerca di eventuale citotossicità granulocitaria, di linfocitotossicità, di anticorpi granulocitodipendenti mediati dalla linfocitotossicità, nonché metodi di opsonizzazione.

Nel caso della neutropenia alloimmune del neonato, la diagnosi richiede la dimostrazione di alloanticorpi materni, che reagiscano selettivamente contro i neutrofili del neonato.

3) *Ricerche per possibile agranulocitosi da farmaci.* – In primo luogo, si deve accertare se la semplice sospensione del farmaco riporta alla norma il tasso granulocitario: questo lo si può effettuare solo nel caso che la sospensione del farmaco non comprometta l'esito terapeutico. Se così fosse, si può ricercare *in vitro* se vi sono anticorpi antigranulocitari, in presenza e in assenza del farmaco sospetto: l'indagine sarebbe valida, se la patogenesi dell'a. in esame fosse dovuta a granulocitolisi; ma non valida, se il farmaco agisse inibendo la granulocitopoiesi midollare.

4) *Ricerche sul midollo osseo.* – Le a. dovute a diminuita granulocitopoiesi presentano un reperto midollare caratterizzato da penuria di precursori granulocitari. Per contro, le a. dovute ad aumento della distruzione e/o della perdita dei granulociti periferici, dimostrano un midollo con numero di precursori granulocitari normale o anche superiore alla norma, ma con grave penuria di neutrofili polinucleati e a bastoncello (in condizioni normali, le cellule della serie granulocitica costituiscono circa il 60% dell'intera popolazione cellulare del midollo osseo).

Nei laboratori attrezzati allo scopo, il midollo può essere inoltre studiato con il metodo della coltura *in vitro* delle cellule staminali. In base alla *plating efficiency* nei riguardi delle colonie granulocitarie e granulomonocitiche, si possono quantificare i progenitori granulocitari e granulomonocitari (G-CFU/c; GM-CFU/c) del midollo in esame. Quest'indagine può essere completata con il rilievo dello sviluppo di colonie prodotto da un midollo normale, insemenzato con e senza l'aggiunta di siero del paziente in esame. Nel caso di sospetta a. da farmaco, la coltura può essere allestita anche in presenza e in assenza del farmaco incriminato.

Prognosi

Da tutto quanto abbiamo riportato finora, risulta evidente come il voler qui discutere una prognosi dell'a. di per sé, riguardante il decorso e il destino di un paziente in quanto neutropenico, non avrebbe alcun senso. Ognuna delle malattie tra i cui sintomi vi è a. ha la sua propria prognosi. Del resto, per ogni singola a., primitiva o secondaria, da granulocitolisi o da mielodeficienza, descritta in precedenza, è già stato accennato il possibile decorso. Qui possiamo e dobbiamo invece riferire che pazienti con tassi granulocitari di 1-1,5 $\times 10^9$/l non presentano un rischio di infezioni superiore alla norma (De Alarcon *et al.*, 1983); con tassi tra lo 0,5 e l'1 $\times 10^9$/l, presentano un rischio modicamente aumentato; con tassi inferiori a 500/µl, il rischio di infezioni severe è elevato, soprattutto se tali valori di a. si mantengono per più giorni.

Terapia

Nelle neutropenie da farmaci, prima ancora che di terapia si deve parlare di profilassi, cioè di lotta contro l'abuso di farmaci, oggi molto frequente, e di misure atte a evitare il contatto coi vari agenti leucopenizzanti, soprattutto in campo professionale. Nel contempo, in caso di neutropenia severa, il paziente deve evitare i luoghi affollati e anche la vicinanza stretta di altre persone, per proteggersi contro possibili portatori di microrganismi infettivi.

Dal punto di vista più strettamente terapeutico, qualora fosse accertato il farmaco causale della sindrome granulocitopenica, dovrà essere subito interrotta la sua somministrazione, qualunque sia stato il meccanismo d'azione: immunologico, o tossico, o anche misto. Nelle granulocitope-

nie provocate dall'arsenico o dall'oro, può risultare efficace la somministrazione del dimercaprolo (BAL), perché favorisce l'escrezione del metallo tossico. La somministrazione si fa per via i. m. usando una soluzione oleosa al 10%.

Nel caso delle neutropenie secondarie, la risoluzione, ove possibile, del fattore o della condizione o della malattia causale, rappresenterebbe la terapia radicale (qualora nel frattempo non siano insorte condizioni midollari irreversibili di granulocitopoiesi insufficiente).

Da un punto di vista più specifico, la strategia terapeutica al riguardo delle neutropenie deve svolgersi lungo due linee fondamentali: il trattamento delle complicanze infettive, fin dall'inizio della loro insorgenza; il trattamento per correggere la neutropenia.

1) *Trattamento delle complicanze infettive.* – È già stato riportato in precedenza, come il rischio di queste complicanze nel decorso dell'a. sia discreto e in genere a prognosi non infausta, quando il tasso dei neutrofili sia compreso tra 1 e $0{,}5 \times 10^9$/l mentre il rischio è elevato (con sepsi assai più severe) quando i neutrofili sono al di sotto di 500/µl. Ne deriva l'opportunità di un monitoraggio attento dei pazienti con a. vicine ai valori critici e di un pronto trattamento antibiotico già fin dal primo inizio della complicanza infettiva.

Nella scelta degli antibiotici va tenuto presente che, data l'esistenza di neutropenia, si devono impiegare farmaci battericidi e non quelli ad azione batteriostatica. In genere, la somministrazione di ormoni glicocorticoidi va evitata nelle sepsi in atto, in quanto essi potrebbero ridurre le difese dell'organismo e così il loro effetto risultare controproducente ai fini del decorso dell'infezione. Nelle a. autoimmuni, con anticorpi antigranulocitari, anche le trasfusioni di granulociti non trovano indicazione, poiché essi verrebbero rapidamente sequestrati nei polmoni, fegato e milza, senza poter raggiungere le sedi dell'infezione (McCullough *et al.*, 1986).

2) *Trattamento per correggere la neutropenia.* – Gli androgeni, che in passato avevano suscitato molte speranze in proposito, col tempo non le hanno confermate. Più recente è l'uso del carbonato di litio, sperimentato in diversi tipi di neutropenie (incluse quelle da farmaci). In genere, per circa 3-6 settimane esso viene somministrato alla dose di 300 mg, per 3-4 volte al dì, fino a livelli ematici di 1 mEq/l. La sua tossicità è piuttosto elevata, con manifestazioni che comprendono: sete, diarrea, tremori, crampi, stati apprensivi e, più raramente, anche prurito, eczema, ed edemi al viso. Durante questo trattamento è quindi necessario monitorare la litiemia. Tuttavia, quello che più conta è che, dopo i primi entusiasmi, sembra che anche questo farmaco stia dando risultati piuttosto deludenti quale stimolatore della neutrocitopoiesi.

L'uso di farmaci immunodepressori, in particolare degli ormoni glicocorticoidi (prednisone, 1-2 mg/kg/*die*), in alcuni casi migliora il tasso ematico dei granulociti neutrofili, soprattutto in casi di a. autoimmuni, o comunque a genesi immunologica (non nell'a. alloimmune del neonato). Si tratta, però, di risultati incostanti, o comunque transitori.

Particolarmente prednisone-responsivi (40 mg/m^2/*die*, per 4 settimane) sono i disordini Tγ-linfoproliferativi. È importante il fatto che in questa casistica sembra esistere correlazione tra i risultati *in vitro* e quelli *in vivo*: pertanto, per il singolo paziente, si possono ottenere utili previsioni indicative della risposta terapeutica mediante lo studio preventivo in coltura dell'effetto dell'ormone glicocorticoide sull'attività clonogenica dei progenitori granuloblastici del suo midollo osseo.

Quale immunodepressore, nel tentativo di migliorare l'a. a genesi immune, in via del tutto sperimentale è stata somministrata anche la ciclofosfamide, ma in merito non si hanno ancora informazioni sufficienti. Più promettente sembra l'impiego di Ig somministrate per via venosa (2-3 somministrazioni di 450-500 mg/kg). Il suggerimento è derivato dai buoni risultati che si ottengono con le Ig nel trattamento delle trombocitopenie autoimmuni: in effetti, in singoli casi (bambini) di a. autoimmune, il tasso granulocitario è salito in pochi giorni a oltre 3×10^9/l (per diminuire tuttavia ancora, progressivamente, nel corso di 2 settimane).

Dal punto di vista teorico, la splenectomia sarebbe preferibile all'uso dei corticosteroidi, in quanto essi alterano le difese (soprattutto antinfettive) dell'ospite. In pratica, la splenectomia viene tuttavia riservata ai pazienti che non rispondono ai corticosteroidi, o viene effettuata di elezione per una determinata casistica: in particolare, in quella minoranza di pazienti con ipersplenismo che presentano a. spiccata e infezioni ricorrenti, spesso associate ad anemia, trombocitopenia con fenomeni emorragici, ipertensione portale (neutropenia splenica). La splenectomia può trovare spesso indicazione anche nella sindrome di Felty. Purtroppo, i risultati in tutta questa casistica, spesso positivi, non sono definitivi, per cui il beneficio, anche se di durata più o meno lunga, è sempre temporaneo.

Molto più incoraggianti per il trattamento dell'a. sembrerebbero gli effetti derivanti dalla somministrazione dei CSFs (*Colony Stimulating Factors*). Dopo uno studio approfondito sulle colture cellulari e sull'animale da esperimento, si è ora passati all'impiego clinico di tali fattori, con risultati assai promettenti (Gabrilove *et al.*, 1988; Gilbert e Oette, 1988; Nienhuis, 1988). Particolarmente interessanti per la terapia dell'a. sono gli effetti provocati dalla somministrazione di GM-CSF e di G-CSF, cioè dei due fattori attivi rispettivamente: *a*) sul progenitore comune dei granulociti e dei monociti (GM-CFU/c: *Granulocyte-Monocyte Colony Forming Unit/culture*); *b*) sul progenitore dei soli granulociti (G-CFU/c). La tossicità dei CSFs è molto scarsa e l'incremento numerico dei neutrofili (e dei monociti) che segue alla somministrazione di tali fattori è in genere rapido: va tuttavia tenuto presente che l'interruzione della loro somministrazione può interromperne l'effetto.

Finora, risultati favorevoli sono stati ottenuti nelle a. secondarie a trattamenti antiblastici in tumori solidi, a sindromi mielodisplastiche, nell'AIDS. Ciò fa sperare che anche nella vasta casistica di a. secondarie all'uso dei più diversi farmaci (sia per ipersensibilità a essi, sia per abuso di essi), come pure nelle a. da agenti tossici – chimici (benzolo, etc.) e fisici (irradiazioni ionizzanti, etc.) – e nelle stesse a. secondarie a svariate malattie infettive, la somministrazione di agenti che stimolano rapidamente la granulocitopoiesi, associata alla sospensione dell'agente leucopenizzante, possa risolvere rapidamente situazioni ad alto rischio.

Bibliografia

Abramson S. B., Given W. P. *et al.*, *Arthritis Rheum.*, 1983, **26**, 630.
Aisenberg A. C., Wilkes B. M., *Blood*, 1981, **58**, 818.
Astaldi G., *Sem. Hop. Paris*, 1954, **30**, 54.
Bagby G. C. jr., Gabourel J. D., *J. Clin. Invest.*, 1979, **64**, 72.
Bagby G. C. jr., Lawrence H. J., Neerhout R. C., *N. Engl. J. Med.*, 1983, **309**, 1073.
Boxer L. A., *Pediatr. Hematol. Oncol.*, 1981, **3**, 89.
Bucknall R. C., Davis P. *et al.*, *Ann. Rheum. Dis.*, 1982, **41**, 242.
Caligaris-Cappio F., Camussi G. *et al.*, *Scand. J. Haematol.*, 1981, **27**, 311.
Callard R. E., Smith C. M. *et al.*, *Clin. Exp. Immunol.*, 1981, **43**, 497.
Chan W. C., Winton E. F., Check I. J., *Am. J. Clin. Pathol.*, 1984, **81**, 54.

Class F. H. I., in Engelfriet C. P., Von dem Borne A. E., *Alloimmune and Autoimmune Cytopenias*, Baillière Tindall, 1987, London.
Class F. H. I., Van Rood J. J., *Prog. Allergy*, 1985, **36**, 135.
De Alarcon P. A., Golberg J. *et al.*, *Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol.*, 1983, **5**, 3.
Gabrilove J. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1988, **318**, 1414.
Gilbert C. J., Oette D. H., *N. Engl. J. Med.*, 1988, **318**, 869.
Hunter J. D., Logue G. L., Joyner J. T., *Arch. Intern. Med.*, 1982, **142**, 386.
Kruskall M. S., Weitzman S. A. *et al.*, *Ann. Intern. Med.*, 1982, **97**, 202.
Lalezari P., in Engelfriet C. P., Von dem Borne A. E., *Alloimmune and Autoimmune Cytopenias*, 1987, Baillière Tindall, London.
Lalezari P., Khorahidi M., Petrosova M., *J. Pediatr.*, 1986, **109**, 764.
Levine D. H., Madyastha P. *et al.*, *Pediatr. Res.*, 1981, **15**, 296A.
Logue G. L., Huang A. T., Shimm D. S., *N. Engl. J. Med.*, 1981, **304**, 580.
McCullough J., Clay M. E., Thompson H. W., *Alloimmune and Autoimmune Cytopenias*, Baillière Tindall, 1987, London.
Nienhuis A. W., *N. Engl. J. Med.*, 1988, **318**, 916.
Pegels J. G., Helmerhorst F. M., van Leeuwen E. F. *et al.*, *Brit. J. Haemat.*, 1982, **51**, 445.
Rumke H. S., Miedema F. *et al.*, *J. Immunol.*, 1982, **129**, 419.
Rustagi P. K., Currie M. S., Logue G. L., *J. Clin. Invest.*, 1982, **70**, 1137.
Sieff C. A., *J. Clin. Invest.*, 1987, **79**, 1549.
Starkebaum G., Dancey J. T., Arend W. P., *J. Rheumatol.*, 1981, **8**, 679.
Starkebaum G., Martin P. J. *et al.*, *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 1983, **27**, 110.
Weitberg A. B., Harmon D. C., *Ann. Intern. Med.*, 1984, **100**, 702.
Winton E. F., Chan W. C. *et al.*, *Blood*, 1986, **67**, 1427.
Wright D. G., Dale D. C. *et al.*, *Medicine*, 1981, **60**, 1.

GIOVANNI ASTALDI, FUNDA MÜGE TOPUZ-ASTALDI E ÜLKÜ ÖZGER-ASTALDI

AIDS

Sigla inglese (*Acquired Immuno-Deficiency Syndrome*) della sindrome da immunodeficienza acquisita (v.). Nessuna sostanziale novità è intervenuta dalla pubblicazione della voce apparsa nel 1987 (XIV, 349) se non nell'aumento dei casi di AIDS, anche in Italia (che risulta il paese d'Europa più colpito dopo la Francia) con sempre maggior spostamento dei pazienti a rischio dagli omosessuali ai tossicodipendenti, e nell'impiego molto diffuso della AZT in *trials* clinici controllati (v. ZIDOVUDINA) che ha confermato una sua certa efficacia nel ritardare lo sviluppo della malattia, quando somministrata agli inizi del processo morboso.

L'argomento troverà ampio aggiornamento sotto l'esponente SINDROME DA IMMUNODEFICIENZA ACQUISITA*, che farà parte del III volume di questo Aggiornamento.

RED.

AJMALINA: v. ANTIARITMICI FARMACI*.

ALBERS-SCHÖNBERG, MALATTIA DI

F. *maladie d'Albers-Schönberg*; *anémie ostéosclérotique*; *myélosclérose*; *os de marbre*; *ostéopétrose*; *ostéosclérose généralisée*. - I. *Albers-Schönberg disease*; *osteopetrosis*. - T. *Albers-Schönbergsche Krankheit*; *Marmorknochenkrankheit*; *Osteopetrosis*. - S. *Enfermedad de Albers-Schönberg*; *ósteopetrosis*; *ósteosclerosis condensante generalizada*.

Definizione

La malattia di Albers-Schönberg, od osteopetrosi, detta anche «malattia delle ossa di marmo», è stata descritta dall'omonimo radiologo tedesco per la prima volta nel 1904 in un giovane ventiseienne affetto da fratture patologiche multiple.

La malattia consiste in un'osteopatia addensante sistemica che fa acquisire compattezza e densità marmorea all'osso, che perde di elasticità e di resistenza meccanica, risultandone una massa ossea aumentata, ma abnormemente fragile e incline alle fratture.

Etiologia e frequenza

È un'affezione familiare rara, descritta più spesso nei paesi arabi (Labat e Milhaud, 1986) e in Giappone (Maruta, 1967), e che non presenterebbe predilezione di sesso. Si può ritenere che fino a oggi ne siano stati descritti circa 400 casi: alcuni sono stati diagnosticati radiologicamente nel periodo prenatale: molto frequentemente i feti colpiti nascono morti. Molte osservazioni si riferiscono a neonati e a lattanti; la maggior parte all'età pediatrica; poche dopo i 20 anni. È trasmessa ereditariamente (Harnapp, 1937; Schinz, 1944) e attribuita, secondo vedute recenti (Labat e Milhaud, 1986), a un deficit del sistema immune che comporterebbe una compromissione della produzione e/o della funzione degli osteoclasti, le cellule che decostruiscono l'osso. A seconda del grado di espressività della malattia, essa può oscillare da un minimo di gravità nella forma benigna, che si eredita con carattere autosomico dominante, a un estremo opposto nella forma maligna, che si eredita con carattere autosomico recessivo, e nella quale 1/3 circa dei pazienti presenta consanguineità dei genitori. Nel caso descritto da Albers-Schönberg, la madre, che clinicamente appariva sana, ne risultò invece affetta all'esame autoptico; in altri casi ne è stata descritta la presenza in fratelli e sorelle o in ascendenti e collaterali.

Fisiopatologia

Il meccanismo fisiopatogenetico non è stato ancora completamente chiarito; tuttavia attualmente si ritiene che responsabile del processo di osteosclerosi diffusa sia una ridotta attività riassorbitrice da parte degli osteoclasti con difettoso rimodellamento osseo endostale (Labat e Milhaud, 1986). L'anemia con eritroblastosi, che nella forma maligna dell'osteopetrosi rappresenta l'elemento concomitante di maggiore importanza, è ritenuta secondaria alle alterazioni del midollo, sostenute dalla progressiva riduzione, fino all'obliterazione, del canale midollare a opera della sclerosi endostale.

Anatomia patologica

Le ossa sono compatte e dure come il marmo; hanno la superficie liscia e regolare, a meno che non siano sede di fratture in atto o pregresse. Nei bambini le metafisi fertili delle ossa lunghe sono caratteristicamente foggiate a clava. La compatta, quando l'osteosclerosi non ha ancora cancellato l'individualità delle microstrutture, è molto ispessita, mentre la spongiosa è ridotta e sclerotica. Il canale midollare è assai ristretto, o addirittura obliterato. All'esame istologico sono rilevabili isolotti di tessuto cartilagineo non riassorbito, come invece dovrebbe normalmente avvenire al momento dell'ossificazione. Anche la matrice dell'osso sembra risultare anomala per un minor contenuto in fibrille e per uno scarso *cross-link* delle stesse. La biopsia ossea rivela un piccolo spazio midollare, scarsa cellularità nel midollo, incremento degli osteoclasti, ma assenza di riassorbimento osseo (Coccia *et al.*, 1980). Per il resto, la cartilagine di coniugazione e l'ossificazione periostiale sono normali. È stato accertato con metodi biofisici che nell'osso osteopetrosico ipermineralizzato i sali presenti sono qualitativamente identici a quelli dell'osso normale.

Sintomatologia

Il quadro clinico può essere modesto e perfino silente in alcuni casi della forma benigna, oppure grave e drammatico come è nella maggior parte dei casi della forma maligna, solitamente di spettanza pediatrica. Nell'osteopetrosi è presente una triade sintomatologica costituita prioritariamente da *osteosclerosi* generalizzata e simmetrica, cui conseguono *fratture* patologiche multiple per esaltata fragilità da perdita di elasticità ossea e *anemia aplastica*. L'osteosclerosi può costituire un reperto di sortita in occasione di

indagini radiografiche eseguite per altro scopo, oppure in occasione di fratture conseguenti a traumi, anche minimi. In un osso così addensato, le fratture sono di solito caratteristicamente molteplici, poco dolorose, a rima trasversale e consolidano bene, seppure con lieve ritardo.

Anche l'anemia aplastica è secondaria all'osteosclerosi endostale, la quale riduce progressivamente il canale midollare osseo e porta talora a neutropenia e a ipopiastrinemia. La pancitopenia che ne consegue dà poi luogo a un'emopoiesi vicariante compensatoria extramidollare nei linfonodi, nel fegato e nella milza, ed è la causa della linfoadenoepatosplenomegalia (Loria-Cortes *et al.*, 1977).

Anche altri segni e sintomi possono essere presenti: scadente stato generale, ipotrofia muscolare, ritardi nell'accrescimento somatico con prolungata persistenza delle cartilagini epifisarie, macrocefalia, crampi tetanici, facilità alle infezioni opportunistiche intercorrenti (soprattutto carie dentarie e lesioni osteomielitiche dei mascellari), asinergia nei movimenti dei globi oculari e riduzione del *visus* fino alla cecità. Quest'ultima grave menomazione è dovuta ad atrofia da compressione sul nervo ottico esercitata dal progressivo restringersi per osteosclerosi del suo forame (ciò può accadere anche per altri nervi cranici, come l'oculomotore, il cocleare, il trigemino, il facciale).

Esami di laboratorio e quadro radiologico

Gli esami di laboratorio, e del metabolismo fosfocalcico in particolare, sono quasi sempre tutti normali, eccetto la fosfatasemia acida, e più precisamente la quota non prostatica dell'enzima, che può risultare aumentata. Eventuali modificazioni degli ormoni calciotropi sono da ritenere di natura secondaria (Marks e Walker, 1976). All'esame emocromocitometrico si rileva una riduzione, talora accentuatissima, dei globuli rossi e dell'emoglobina. I globuli bianchi possono essere aumentati: in circolo possono trovarsi eritroblasti, e ciò è espressione di particolare gravità.

Il reperto radiografico è invece patognomonico (Grilli, 1968), in quanto, solitamente, a tutti i livelli le ossa appaiono uniformemente e intensamente radiopache con scomparsa della struttura trabecolare e delle cavità midollari per sclerosi endostale (fig. 1). La regione metafisaria delle ossa lunghe, quella che metabolicamente risulta la più attiva, può presentarsi rigonfia a forma di clava (cfr. fig. 2, riportata a col. 992 del vol. I, voce ALBERS-SCHÖNBERG, MALATTIA DI). Nelle stesse ossa lunghe (Moretti *et al.*, 1965), ma anche a carico del bacino, possono comparire strie di trasparenza per osteosclerosi non uniforme, da probabile remissione transitoria della malattia se a disposizione trasversale, oppure da mancato riassorbimento di benderelle cartilaginee se longitudinali. Anche tutte le restanti ossa sono di solito interessate dal processo osteosclerotico, che, a livello del cranio, può precocemente comportare grave e progressivo restringimento dei forami con compressione e atrofia dei nervi che li attraversano (cfr. fig. 3, riportata alle coll. 991-992 del vol. I). Infatti, l'alterazione osteosclerotica inizia a carico della base del cranio, dove è sempre prioritariamente e più intensamente evidente. L'estensione, poi, del processo addensante al contorno delle orbite conferisce, in proiezione sagittale, un caratteristico aspetto radiografico «a occhiali». A livello dei corpi vertebrali, l'alterazione osteosclerotica inizia dalle limitanti, per cui in proiezione laterale si evidenziano 3 strati sovrapposti di differente densità, che appare normale in quello centrale, per cui si realizza un aspetto radiografico «a sandwich», suscettibile di evoluzione in aspetto «a diapason» allorché le due bande di opacità limitanti si fondono posteriormente (cfr. fig. 4, riportata a col. 994 del vol. I).

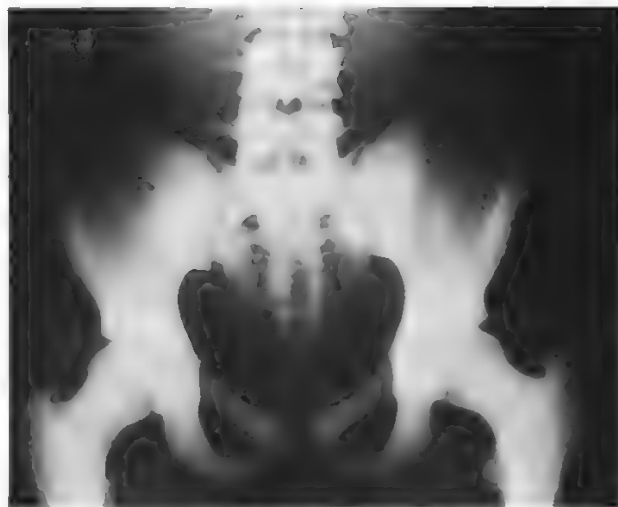



Fig. 1. Osteopetrosi tardiva: sclerosi ossea diffusa in un giovane di 19 anni. (*Osservazione Gennari*).

Diagnosi differenziale

La diagnosi è di solito radiograficamente agevole, anche se bisognerà prendere in considerazione nella diagnostica differenziale tutte le osteopatie addensanti diffuse: osteosclerosi da colonizzazione di emolinfopatie, da intossicazioni croniche da piombo, fosforo, bismuto o stronzio (anche a carico dei genitori), da ipervitaminosi D o A, da mesenchimopatie congenite con concomitanti dermatosi, quali l'*urticaria pigmentosa*, l'ittiosi, il poichiloderma congenito; osteosclerosi nefropatiche; osteosclerosi della sindrome di Fanconi e Schlesinger; la malattia di Pyle, o distrofia craniometafisaria; la picnodisostosi di Maroteaux e Lamy. In secondo luogo, non decorrendo l'osteopetrosi costantemente con il quadro radiologico ricordato, specie negli adulti, bensì con addensamenti meno intensi o discontinui, è necessario tener presente, anche se la differenziazione è più facile (trattandosi di osteosclerosi circoscritte o semplicemente poliostotiche) la leontiasi, la meloreostosi, il gruppo delle iperostosi sclerotiche sistemiche, quali la malattia di Camurati-Engelmann, l'iperostosi generalizzata con pachidermia, etc., le forme di Paget a carattere sclerosante, quadri particolari di lue connatale, casi di metastasi osteoplastiche generalizzate.

Prognosi

Risulta solitamente favorevole nella forma benigna, che è tardiva e compatibile talora con una qualità di vita pressoché normale e con una sopravvivenza anche oltre l'età giovane-adulta; invece la prognosi appare del tutto infausta nella forma maligna, precoce, che presenta una sopravvivenza media limitata ai primi 2-3 anni di vita; la sclerosi ossea può essere presente già alla nascita e perfino in epoca prenatale, risultando spesso prematuramente incompatibile con la vita. Il decesso avviene specialmente per infezioni opportunistiche intercorrenti.

Terapia

In passato (Dent *et al.*, 1965; Morrow *et al.*, 1967; Reeves *et al.*, 1979; Maroteaux, 1983) è stata tentata la terapia dell'affezione con varie sostanze (eparina, agenti chelanti, glicocorticoidi) per negativizzare il bilancio calcico, ma soltanto la dieta, povera di calcio e supplementata con fosfato di cellulosa per ridurre il trasporto digestivo dello ione, ha sortito un certo ritardo nella progressione dell'osteosclerosi (Gennari, 1981). Anche la splenectomia (Sjölin, 1959) e le emotrasfusioni sono risultate rimedi transitori. Più recentemente sono stati effettuati, nella forma maligna infantile,

trapianti di midollo da donatore HLA-identico con successo (Ballet *et al.*, 1977; Coccia *et al.*, 1980; Sorell *et al.*, 1981; Sieff *et al.*, 1983; Fischer *et al.*, 1986), il che conforterebbe l'ipotesi di una patogenesi immunodeficitaria della m. di A.-S. Le fratture non richiedono trattamenti particolari in quanto vanno incontro senza difficoltà a riparazione. Eventuali osteonecrosi e osteomieliti, frequenti nei mascellari, favorite da alterazioni dentarie, richiedono appropriata terapia con antibiotici e provvedimenti profilattici. Le nevralgie dei nervi cranici, da restringimento dei fori di uscita, sono difficilmente influenzabili.

Bibliografia

Albers-Schönberg H., *Munchen Med. Wochenschr.*, 1904, **51**, 365.
Ballet J. P., Griscelli C. *et al.*, *Lancet*, 1977, **2**, 1137.
Coccia P. F., Krivit W. *el al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1980, **302**, 701.
Dent C. E., Smellie J. M., Watson L., *Arch. Dis. Child.*, 1965, **40**, 7.
Fischer A., Friederich W. *et al.*, *Lancet*, 1986, **2**, 1080.
Gennari C., in *Patologia medica*, 1981, Piccin, Milano, p. 3142.
Grilli A., in *Compendio di radiologia medica*, 1968, SEU, Roma.
Harnapp G. O., *Monatsschr. Kinderheilkd.*, 1937, **69**, 1.
Labat M. L., Milhaud G., in Peck W. ed., *Bone and Mineral Research/4*, 1986, Elsevier, Amsterdam, p. 131.
Loria-Cortes R., Quesada-Calvo F., Cordero Chaverri C., *J. Pediatr.*, 1977, **91**, 43.
Marks S. C. jr., Walker D. G., in Bourne G. H., *The Biochemistry and Physiology of Bone*, vol. IV, 1976, Academic Press, New York, p. 227.
Maroteaux P., *Le malattie ossee dell'infanzia*, 1983, Marrapese, D.E.M.I. Roma.
Maruta I., *J. Kumamoto Med. Soc.*, 1967, **41**, 819.
Moretti S. Ciuccarelli C. *et al.*, *G. Clin. Med.*, 1965, **46**, 1010.
Morrow G. III, Barness L. A. *et al.*, *Am. J. Dis. Child.*, 1967, **114**, 161.
Reeves J. D., Huffer W. E. *et al.*, *J. Pediatr.*, 1979, **94**, 210.
Schinz H. R., *Erbarzt*, 1944, **12**, 33.
Sjölin S., *Acta Paediat. (Uppsala)*, 1959, **48**, 529.
Sieff C. A., Chessels J. M. *et al.*, *Lancet*, 1983, **1**, 437.
Sorell M., Kapoor N. *et al.*, *Am. J. Med.*, 1981, **70**, 1280.

CARLO GENNARI

ALBUMINE [v. vol. I, col. 1003]

L'impiego terapeutico della soluzione di albumina è molto cresciuto nell'ultimo decennio. Correntemente vengono preparate soluzioni concentrate e purificate contenenti dal 15 al 25% *m*/V (massa/volume) di proteine totali e soluzioni isosmotiche che ne contengono dal 4 al 5%, nelle quali non meno del 95% delle proteine totali è costituito da a.

Viene anche preparata una soluzione stabilizzata di proteine plasmatiche umane (SSPP; indicata anche come PPF = *Plasma Protein Fraction*) contenente dal 4 al 5% *m*/V di proteine totali, delle quali almeno l'85% è costituito da a.

Le soluzioni concentrate e purificate di a. sono preparate non solo da plasma ottenuto da sangue venoso, ma anche da plasma ottenuto da sangue placentare. Ancor oggi il metodo più usato per la preparazione è il metodo di Cohn (o sue modificazioni), ma sono stati utilmente sperimentati altri metodi (precipitazione al calore delle altre proteine e successiva concentrazione dell'a. per precipitazione con polietilene-glicol (PEG) o ultrafiltrazione [Schneider *et al.*, 1975; 1976]; precipitazione delle altre proteine con PEG e successiva purificazione dell'a. con cromatografia a scambio ionico [Björling, 1985; Curling *et al.*, 1977]; precipitazione con alcol delle altre proteine e successiva precipitazione isoelettrica dell'a. [Hao, 1979; 1985]).

Le soluzioni purificate di a., come pure la SSPP, devono contenere non più di 160 mmol di Na^+ per litro e non più di 0,05 mmol di K^+ per grammo di proteine. I polimeri e gli aggregati (valutati misurando l'azoto della frazione esclusa nella gelfiltrazione rispetto all'azoto totale della soluzione) non devono superare il 5%.

Sia le soluzioni di a. purificata che la SSPP vengono sempre riscaldate a 60 °C per 10 h allo scopo di inattivare i virus dell'epatite e dell'AIDS.

Le *indicazioni terapeutiche* dell'a. sono in rapporto alle sue funzioni, che consistono nella capacità di legare e trasportare sostanze diverse, facilitando così l'eliminazione di prodotti tossici e, soprattutto, nel suo forte potere oncotico; essa, infatti, è responsabile per l'80% della pressione oncotica del sangue. Questa sua ultima proprietà costituisce anche il maggiore rischio dell'uso terapeutico dell'a. concentrata, dato che 1 g di a. iniettata e.v. può richiamare in circolo 20 ml di acqua e portare al sovraccarico del circolo secondo la quantità totale iniettata; di conseguenza, le soluzioni concentrate di a. devono essere iniettate lentamente (2 ml/min).

Da quanto sopra detto, le soluzioni di a. sono indicate per correggere l'ipovolemia nella terapia e nella prevenzione dello shock da forti perdite di plasma, come nei casi di ustioni, sindrome da schiacciamento, occlusione intestinale. Tali soluzioni possono anche essere usate per correggere l'ipovolemia dello shock postemorragico se non si dispone di sangue totale (che, in questo caso, è la preparazione di scelta) né di altri prodotti, quali la SSPP, i concentrati eritrocitari, il plasma normale o fresco (tenendo presente che il plasma rispetto alla soluzione di a. ha lo svantaggio di poter trasmettere l'epatite) o sostituti del plasma o soluzioni saline, secondo le condizioni del malato.

Se c'è una forte perdita di liquidi e si usa l'a. concentrata, bisogna tener presente che essa richiama in circolo liquidi dagli spazi interstiziali e quindi aggrava le condizioni del malato se non si somministrano contemporaneamente soluzioni saline. Questo non è necessario se, invece delle soluzioni concentrate di a., si usano quelle isosmotiche o la SSPP. Le soluzioni concentrate di a. possono anche essere utilizzate, proprio per la loro capacità di richiamare liquidi dagli spazi interstiziali, nei casi di edema cerebrale o nei traumi complicati da accumulo di liquidi nei tessuti, che, se si verifica nel polmone, può causare insufficienza respiratoria; in questi casi bisogna anche tener presente che l'eventuale riduzione della pressione oncotica del sangue facilita l'insorgenza dell'edema polmonare e quindi, anche per questo motivo, può essere utile la somministrazione di a. concentrata.

A scopo sostitutivo, le soluzioni di a. sono indicate nei casi di ipoprotidemia da insufficiente sintesi o da forte perdita, come nelle gravi epatopatie, nella nefrosi acuta o in malattie della pelle, come la dermatite esfoliativa. Esse, invece, non sono utili nella cirrosi epatica (anche se un qualche impiego viene da alcuni AA. proposto, assieme alla paracentesi, nel trattamento dell'ascite: v.* [*Lancet*, 1988]) e nella nefrosi cronica che, in passato, costituivano la loro principale indicazione.

Sempre a scopo sostitutivo, le soluzioni di a. al 5% o la SSPP sono utilizzate quando si pratica il ***plasma-exchange*** per correggere il deficit determinato dalla sottrazione del plasma. In questi casi si può usare anche plasma fresco che sarebbe anche più indicato perché apporterebbe tutti gli altri fattori presenti nel plasma (fattori della coagulazione, immunoglobuline, etc.) oltre l'a., ma esso ha, rispetto a quest'ultima, il grande svantaggio di poter trasmettere la epatite.

Per la sua capacità di legare e trasportare sostanze diverse, l'a. è stata usata nella malattia emolitica del neonato per fissare ed eliminare la bilirubina non coniugata.

La somministrazione di SSPP può causare reazioni consistenti in ipotensione, dolori toracici, vasodilatazione, nausea, attribuite alla presenza dell'attivatore della precallicreina nella soluzione trasfusa.

Piuttosto recentemente, sono state osservate gravi intossicazioni da alluminio (encefalopatia, demenza, morte) in pazienti sottoposti a dialisi extracorporea ed è stato anche osservato che la SSPP, usata durante il *plasma-exchange* eseguito per eliminare l'eccesso di alluminio, conteneva quantità elevate dello stesso alluminio. Forti quantità di alluminio sono state anche trovate in qualche preparazione di a. (Maher, Brown *et al.*, 1986). Per questi motivi viene ora proposto di rendere obbligatorio il dosaggio dell'alluminio nella SSPP e nelle soluzioni di a. purificate, fissando il limite consentito a 200 μg/l.

V. anche: TRASFUSIONE [XV, 302].

Bibliografia

Björling H., *Vox Sang.*, 1985, **49**, 240.
Curling J. M., Berglöf I. *et al.*, *Vox Sang.*, 1977, **33**, 97.
Hao Y., *Vox Sang.*, 1979, **36**, 313.
Hao Y., *Vox Sang.*, 1985, **49**, 1.
Lancet, 1988, **I**, 775.
Maher E. R., Brown E. A. *et al.*, *Br. Med. J.*, 1986, **292**, 306.
Schneider W., Lefèvre H. *et al.*, *Blut*, 1975, **30**, 121.
Schneider W., Wolter D., McCarty L. I., *Vox Sang.*, 1976, **31**, 141.

IGNAZIO LIOTTA E LUCIANO VELLA

ALCALIGENES GENERE

'produttore di alcali'

Nella più recente revisione della tassonomia dei batteri gramnegativi, quale risulta dalla ultima edizione del *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*, il genere *Alcaligenes* è stato inserito nella sezione 4 tra i «Batteri e cocchi aerobici gramnegativi», senza essere però assegnato ad alcuna delle 8 famiglie che costituiscono tale sezione.

Il genere comprende microrganismi per i quali sono limitate ancor oggi le conoscenze sulle proprietà ultrastrutturali, genetiche e soprattutto su quelle biochimiche che, nei convenzionali test di laboratorio, appaiono caratterizzate da sostanziale inerzia; i membri di questo genere sono comunque dotati di metabolismo strettamente aerobio e risultano catalasipositivi e ossidasipositivi.

Il g. *A.*, considerato in passato strettamente affine a quello, poi soppresso, *Achromobacter*, risulta oggi costituito dalla specie tipo *A. faecalis* (Castellani e Chalmers, 1919), nonché da *A. denitrificans*, di cui sono note le due sottospecie *A. denitrificans* subsp. *denitrificans* e *A. denitrificans* subsp. *xylosoxidans*, nota in precedenza come *Achromobacter xylosoxidans*.

Al g. *A.* sono inoltre riferite altre 8 specie *incertae sedis* e precisamente *A. eutrophus*, *A. paradoxus*, *A. latus*, nonché le cosiddette «specie marine» *A. aestus*, *A. aquamarinus*, *A. cupidus*, *A. pacificus* e *A. venustus*. Le specie *incertae sedis* necessitano, però, di riconsiderazione tassonomica apparendo, per caratteri genetici e fenotipici, più o meno strettamente correlate con membri diversi del genere *Pseudomonas*.

I componenti del g. *A.* sono batteri gramnegativi, delle dimensioni di 1-2 × 0,5 μ, peritrichi, che possono, o no, liquefare la gelatina, non fermentano i carboidrati (e quindi non producono acetilmetilcarbinolo), producono talvolta pigmento (giallo-grigio, giallo-bruno o giallo). Si ritrovano generalmente nel tratto intestinale dei Vertebrati nel suolo e nell'acqua.

A. faecalis (*sin. A. odorans*), e del resto anche *A. denitrificans*, sono coltivabili in terreni sintetici semplici e nei comuni terreni di laboratorio quali l'agar-sangue e l'agar di MacConkey. *A. faecalis* riconosce come temperatura ottimale di crescita quella di 37 °C e come pH quello di 7,6. In terreni liquidi cresce con intorbidamento uniforme, mentre nei terreni solidi dà luogo a sviluppo, entro 24 h di incubazione, di colonie piccole (1-1,5 mm di diametro), spesso a margini irregolari.

Alcalinizza il latte tornasolato, non liquefa la gelatina, non idrolizza l'urea, non produce indolo né idrogeno solforato, è negativo alla reazione dell'ac. fenilpropionico.

È privo di azione sui glicidi, per quanto alcuni ceppi, conservati in laboratorio, possano acidificare lentamente (4-5 giorni) il glicoso.

Le reazioni di Voges-Proskauer e del rosso metile sono negative. *A. faecalis* riduce il blu di metilene ed è positivo al test della catalasi.

A. faecalis e *A. denitrificans* risultano frequentemente isolati da materiali clinici diversi ponendo, sul piano pratico, problemi di diagnostica differenziale con altri gramnegativi quali, ad es., i classici patogeni intestinali. Essi sono stati riscontrati come contaminanti di apparecchiature ospedaliere e di soluzioni terapeutiche, specialmente in reparti di rianimazione e di emodialisi. Sono anche rappresentati nella flora cutanea normale dell'uomo.

Dal punto di vista della patogenicità, tali microrganismi, di solito descritti come banali saprofiti, possono talora assumere il ruolo di patogeni opportunisti. In particolari ambienti e situazioni (ospedali, etc.) essi possono causare, specialmente in soggetti immunocompromessi, setticemie, meningiti acute e ascessi localizzati all'intestino; sono anche stati isolati con una certa frequenza da urine, feci, espettorato, ferite ed essudati diversi, sollevando spesso incertezze sul loro significato etiologico.

Sperimentalmente, *A. faecalis* è sprovvisto di potere patogeno per gli animali da laboratorio, fatta eccezione per la cavia che, inoculata per via intraperitoneale con 1-2 ml di brodocoltura, può morire in 1-4 giorni per peritonite acuta.

Bibliografia

Bergey's Manual of Systematic Bacteriology, 1984, Williams & Wilkins, Baltimore, vol. 1, p. 361.
Lennette E. H., Balows A. *et al.*, *Manual of Clinical Microbiology*, 1985, 4 ed., Am. Soc. for Microbiology, Washington, p. 335.
Nicoletti G., Nicolosi V. M., *Dizionario di batteriologia umana*, 1985, Centro Documentazione Scientifica Menarini, Firenze.
Tilton R. C., *The Genus Alcaligenes*, in *The Prokaryotes*, I, 1981, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg, New York, chapt. 69, p. 856.
Topley and Wilson's Principles of Bacteriology, Virology and Immunity, II, 1983, 7 ed., Butler & Tanner, Frome and London, chapt. 32, p. 269.

GIUSEPPE ARMANI

ALCAPTONURIA [v. vol. 1, col. 1028]

Definizione

L'alcaptonuria è una rara affezione metabolica ereditaria in cui l'ac. omogentisico, un prodotto intermedio del catabolismo della fenilalanina e della tirosina, si accumula nei tessuti e nei liquidi biologici determinando una tipica triade sintomatologica: aciduria omogentisica, ocronosi, artrite. La malattia, secondaria al deficit dell'enzima omogentisicossidasi, è la prima affezione umana per cui è stata dimostrata una trasmissione autosomica recessiva. Si manifesta con una prevalenza di 1/200.000.

Patogenesi

La maggior parte della fenilalanina e della tirosina assunte con la dieta è ossidata in ac. acetoacetico e ac. fumarico da un sistema enzimatico localizzato nel fegato e nel rene (v. ALCAPTONURIA, fig. 1, I, 1029). L'enzima omogentisicossidasi, in particolare, catalizza l'apertura dell'anello feno-

lico con produzione di ac. maleilacetoacetico. Il deficit di sintesi di questo enzima, completo e ubiquitario, comporta un accumulo di ac. omogentisico nelle cellule e nei liquidi extracellulari. Negli adulti affetti dalla malattia l'ac. omogentisico viene escreto con le urine in quantità di 4-8 g al giorno. Anche quando la dieta è del tutto aproteica, quantità dosabili vengono riscontrate nelle urine, probabilmente derivate dal catabolismo delle proteine tessutali. Nel sangue la concentrazione dell'acido è sempre bassa (non supera, di solito, i 3 mg/dl) a causa della sua elevata clearance renale, sostenuta dalla filtrazione glomerulare e da un'attiva escrezione tubulare. La grande capacità di eliminazione di questo metabolita costituisce un fattore di protezione per l'organismo e spiega la comparsa tardiva di sintomi, quali l'ocronosi e l'artrite, dei quali non è completamente nota la patogenesi. Nell'ocronosi il pigmento che si deposita nei tessuti è probabilmente un polimero derivato dall'ac. omogentisico: la cute e la cartilagine contengono un'enzima (omogentisicopolifenolossidasi) che catalizza l'ossidazione dell'ac. omogentisico con formazione di un pigmento simile a quello ocronotico. L'ac. benzochinoneacetico è un metabolita intermedio di questa reazione. Non è al momento conosciuta la patogenesi delle alterazioni degenerative del tessuto connettivo, interessanti, in prevalenza, la cartilagine e i dischi intervertebrali. È stata ipotizzata un'azione chimica irritativa del pigmento e/o un'inibizione da parte dello stesso pigmento (o dell'ac. omogentisico) di alcuni sistemi enzimatici coinvolti nel normale metabolismo della cartilagine (ialuronidasi, glutammicodeidrogenasi, esochinasi, malatodeidrogenasi).

Il difetto dell'omogentisicossidasi è presente sin dalla nascita. L'aciduria omogentisica non è tuttavia rilevabile prima di 48-50 h di vita, a causa della ridotta sintesi di ac. omogentisico per l'immaturità dei sistemi enzimatici coinvolti nell'ossidazione della tirosina.

Per quanto concerne la *sintomatologia clinica* e il *trattamento*, si rinvia alla voce ALCAPTONURIA (I, 1030-1031).

Bibliografia

Braunstein E. M., Burnstein M. I., *Curr. Probl. Diagn. Radiol.*, 1987, **16**, 207.

McKusick V. A., *Mendelian Inheritance in Man*, 1987, 7 ed., The Johns Hopkins Univ. Press, Baltimore, p. 817.

Rosenberg L. E., *Alkaptonuria*, in Braunwald E., Isselbacher K. J. *et al.* eds., *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 1987, 11 ed., McGraw-Hill, New York.

ITALO ANTONOZZI E VINCENZO LEUZZI

ALCHILANTI AGENTI [v. vol. I, col. 1031]

Classificazione

Gli agenti alchilanti veri e propri possono essere distinti in 4 gruppi, ciascuno dei quali dotato di una propria fisionomia farmacologica e clinica. A essi vengono oggi associate le nitrosouree e i triazeni, per cui si può configurare una classificazione come quella riportata nella tab. I.

Le *mostarde azotate* comprendono i farmaci che si possono considerare i capostipiti di tutti gli alchilanti e che sono tuttora tra i farmaci antiblastici più usati (v. CICLOFOSFAMIDE*). Le *etilenimine* invece, pur costituendo una categoria di farmaci interessanti, sono oggi usate soltanto in condizioni particolari e sempre come terapia alternativa.

Gli *epossidi*, rappresentati dal dibromomannitolo e dal dibromodulcitolo, oltre che dal pipobroman, sono utilizzati come terapia di seconda e terza linea nel carcinoma mammario e nei linfomi (i primi due) e nella policitemia (il pipobroman).

Gli *alchilsulfoni* sono rappresentati esclusivamente dal busulfano, farmaco che costituisce da circa un trentennio la terapia di elezione della leucemia mieloide cronica.

TAB. I. CLASSIFICAZIONE DEGLI ALCHILANTI

A) Alchilanti propriamente detti
- 1) *Mostarde azotate*
  - Mecloretamina (HN2)
  - Clorambucil
  - Ciclofosfamide
  - Ifosfamide
  - Melfalan (PAM)
  - Polimelfalan (Peptichemio)
- 2) *Etilenimine*
  - Trietilenmelamina (TEM)
  - Trietilentiofosforamide (Thio-tepa)
- 3) *Epossidi*
  - Dibromomannitolo
  - Dibromodulcitolo
  - Pipobroman
- 4) *Alchilsulfoni*
  - Busulfano

B) Nitrosouree
- Carmustina (BCNU)
- Lomustina (CCNU)
- Semustina (metil-CCNU)
- Streptozotocina (STZ)

C) Triazeni
- Dacarbazina (DTIC)

Le *nitrosouree* non sono degli alchilanti veri e propri, ma agiscono come tali dopo la loro degradazione metabolica. Sono rappresentate essenzialmente dalla lomustina (CCNU), dalla carmustina (BCNU), dalla semustina (metil-CCNU) e dalla streptozotocina. Attualmente soltanto le prime due sono in commercio in Italia. Le principali indicazioni all'uso delle nitrosouree sono date dai linfomi, dalle neoplasie cerebrali e gastrointestinali, dal melanoma maligno.

La tossicità prevalente è quella a carico del midollo osseo con nadir del numero dei leucociti e delle piastrine a 4-6 settimane (v. NITROSOUREE, X, 1212).

I *triazeni*, anch'essi attivi come alchilanti dopo degradazione, sono rappresentati dalla dacarbazina (DTIC; v. DACARBAZINA*), farmaco di prima scelta nel trattamento del melanoma disseminato ed efficace nella terapia del morbo di Hodgkin e dei sarcomi dei tessuti molli.

Sviluppo della resistenza

Come è noto (v. anche: ALCHILANTI AGENTI, I, 1035) un'importante limitazione dell'uso clinico degli a. a., così come di altri antiblastici, è rappresentata dalla probabilità che nella popolazione cellulare del tumore affiorino cloni resistenti al farmaco somministrato.

L'acquisizione della resistenza agli a. a. è in genere un processo lento e graduale, da intendersi come il risultato di una serie di modificazioni biochimiche, ognuna delle quali da sola non sarebbe in grado di determinare un significativo cambiamento della sensibilità cellulare a questo tipo di farmaci. Tra le variazioni biochimiche identificate nelle cellule divenute resistenti agli a. a. vanno annoverate la diminuita permeabilità cellulare ai farmaci e l'aumentata produzione di sostanze nucleofile che possono competere con il DNA per «l'alchilazione».

La presenza di gruppi tiolici in variabile quantità nei vari tessuti tumorali, potrebbe spiegarne la diversa resistenza per la capacità di questi composti di inibire l'attività antitumorale degli alchilanti.

La resistenza potrebbe inoltre dipendere da una aumentata attività ed efficienza dei meccanismi di riparazione del DNA, dopo il danno subletale indotto dai farmaci alchilanti. Per alcuni di essi, e in particolare per la ciclofosfamide, l'insorgenza della resistenza potrebbe essere legata a un aumentato metabolismo delle forme attivate del farmaco (4-OH-ciclofosfamide) verso metaboliti inattivi (4-chetociclofosfamide e carbossifosfamide). Infine, anche per gli alchilanti potrebbe valere il fenomeno della resistenza cosid-

TAB. II. PRINCIPALI INDICAZIONI ALL'USO DEGLI ALCHILANTI NELLE NEOPLASIE DISSEMINATE

Neoplasia	Busulfano	Mecloretamina	Ciclofosfamide	Clorambucil	Melfalan
Leucemia mieloide cronica	+				
Leucemia linfatica cronica			+	+	
Morbo di Hodgkin		+	+	+	
Linfomi		+	+	+	
Neoplasie trofoblastiche				+	
Mieloma multiplo			+		+
Microcitoma del polmone			+		
Carcinoma mammario			+		
Altre neoplasie			±		

detta «pleiotropica», che si realizza per più farmaci aventi struttura chimica e meccanismo d'azione differenti.

Per quanto riguarda poi i singoli alchilanti può verificarsi che, per proprietà intrinseche diverse, non sempre esista tra di essi una resistenza crociata. È il caso, ad es., della ciclofosfamide e delle nitrosouree nei confronti dei linfomi, e della stessa ciclofosfamide, del melfalan e anche delle nitrosouree nei riguardi del mieloma multiplo.

Uso clinico degli agenti alchilanti

Gli a. a. veri e propri, le nitrosouree e i triazeni, trovano attualmente indicazione in moltissime condizioni neoplastiche, che sono sommariamente ricordate nella tab. II.

Importanti sono alcune considerazioni di ordine generale sulle indicazioni cliniche di questa classe di agenti antitumorali. Innanzitutto il carattere «radiomimetico» della loro azione citotossica e quindi la loro efficacia in tutte le fasi del ciclo cellulare li rende adatti a una terapia «di fondo» anche in neoplasie con una ridotta frazione di accrescimento. Questa caratteristica permette di associare agli alchilanti dei farmaci fase specifici dotati di elevata citotossicità in particolari condizioni di cinetica cellulare, eventualmente e appositamente modulata da precedenti trattamenti, secondo i classici principi della polichemioterapia. Ciò permette anche di utilizzare farmaci a tossicità differenziata in modo da rendere accettabile la tossicità complessiva.

La prevalente tossicità midollare degli alchilanti rende ragione anche di alcune loro particolari indicazioni quali il condizionamento dei pazienti candidati a ricevere un trapianto di midollo osseo; sia esso eterologo, per il trattamento di una leucemia o di un linfoma, o autologo, nel tentativo di superare con dosi elevate di alchilanti la resistenza di alcune neoplasie alla chemioterapia.

In questi ultimi casi si è potuta mettere in evidenza anche una tossicità extramidollare insolita alle dosi normali, che è venuta a rappresentare un elemento limitante nell'applicazione di questa nuova modalità terapeutica. È quanto si è verificato, ad es., con le megadosi di alchilanti o di nitrosouree nel trattamento del melanoma maligno in fase avanzata con le conseguenti gravi mucositi, cistiti, alterazioni del S.N.C., etc.

Per altro verso, la consistente tossicità ritardata di molti di questi composti, presentantesi in genere come sterilità e come seconde neoplasie indotte dal trattamento, specie se questo include anche la radioterapia, deve obbligare l'oncologo medico a una scelta oculata che tenga sempre presente come obiettivo il massimo risultato con il minimo danno per il paziente. In questa prospettiva diventa importante, oltre che la scelta del farmaco, anche la durata complessiva del trattamento. Queste considerazioni sono particolarmente pertinenti in caso di chemioterapie adiuvanti, cioè terapie applicate dopo un trattamento locoregionale (chirurgico o radiante) in pazienti a rischio di ripresa della malattia, ma potenzialmente guariti.

Bibliografia

Bonadonna G., Robustelli Della Cuna G., *Manuale di oncologia medica*, 1987, Masson, Milano, p. 352.

Calabresi P., Parks R. E., in Goodman Gilman A., Goodman L. S. *et al.* eds., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 1985, Macmillan, New York, p. 1247.

DeVita V. T., Hellman S., Rosenberg S. A., in *Cancer Principles and Practice of Oncology*, 1985, Lippincott, Philadelphia, p. 304.

Einhorn J., *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1985, **11**, 1375.

MAURIZIO TONATO

ALCOLISMO [v. vol. I, col. 1041]

SOMMARIO

Alcolismo tra biologia e cultura

Introduzione

La storia della dipendenza da alcol etilico si perde in quella della cultura occidentale, tanto da potersi ipotizzare che quest'ultima sarebbe stata diversa senza l'abbondante diffusione della vite e del suo prodotto. Chi sostenesse che la storia delle genti non è descritta dall'*histoires batailles*, bensì da una serie di eventi non identificabili con eroi e con vittorie, potrebbe tentare di ripercorrerla considerando il ruolo dell'alcol. Troverebbe che ha prodotto più morti, forse, di tutte le battaglie messe insieme: vere e proprie catastrofi passate inosservate alla nostra attenzione. Con fastidio se ne ascoltano i bollettini di guerra: 26.000 in Italia i morti per cirrosi epatica nel 1986 (patologia nella maggior parte dei casi correlata all'abuso cronico di alcol), il 50% degli incidenti stradali e di morti sull'asfalto sono causati dall'alcol. Ancor più fastidioso sarebbe riportare l'incidenza economica che la patologia alcol-correlata ha sul bilancio della sanità. Quando poi si propongano delle correlazioni tra l'abuso di alcol etilico e quello delle «nuove droghe», al fastidio si sostituisce l'intolleranza verso chi ha il gusto di porre sullo stesso piano sostanze ritenute invece totalmente differenziate. Sull'alcol si continua una campagna promozionale che utilizza la più efficace pubblicità per trovare sempre nuovi adepti. Si tratta di una politica com-

mercialc che finge di credere nella possibilità di separare nettamente l'uso moderato dall'uso eccessivo e nello stesso tempo critica la «modica quantità» che dovrebbe separare il consumatore dallo spacciatore di sostanze stupefacenti (Legge 685/1975).

Sulla base di queste considerazioni storicoculturali ogni seria iniziativa tesa a prevenire l'uso di alcolici e quindi a frenarne ogni abuso e le patologie a esso correlate non ha avuto e non può avere alcun successo. Non si fa prevenzione con messaggi contraddittori o quando le convinzioni sono opposte ai messaggi «preventivi».

Biologia dell'abuso etilico

È radicata l'opinione che l'alcolismo sia una malattia a carattere genetico, il comportamento d'abuso una fenomenologia deterministica. Sulla base di questo preformato vi sarebbe una quota di bevitori «smodati» per patologia e una più vasta parte di soggetti che privi di questa stigmate genetico-ereditaria non sono e non possono diventare alcoldipendenti. Questa «certezza» è però ben lontana dall'avere una dimostrazione metodologicamente, e dunque scientificamente, valida. I dati sono a favore di un determinismo biologico quanto più viene ignorata la valutazione di una componente ambientale. Gli studi sull'incidenza dell'a. in gemelli rilevano che essa è più alta negli omozigoti rispetto agli eterozigoti (Schuckit, 1985). È più elevata quando entrambi i genitori abusino di alcol rispetto al caso in cui uno solo dei due sia etilista. Se accanto a questi studi di contabilizzazione, si considera anche l'analisi relazionale tra fratelli e dei figli nei confronti dei propri genitori, allora si scopre il comportamento per imitazione, per identificazione, per induzione: per una serie di meccanismi che nulla hanno a che fare con la genetica, mentre trovano sufficiente validazione nelle dinamiche psicologicosociali. Generalmente si rileva la presenza di una componente biologica, ma non certo di una dominanza genetica. In questo ambito si situano gli studi sui figli di alcolisti che siano stati fin dai primi giorni di vita adottati da genitori non alcolisti.

Anche in questo caso diventa essenziale il momento dell'adozione poiché l'apprendimento per imitazione, e dunque la incorporazione di comportamenti dei genitori, sembra avvenga fin dalle prime settimane di vita.

D'altra parte, come accennato, secondo alcuni AA. l'a. sarebbe una condizione ereditaria (Schuckit, 1980; 1985; von Knorring *et al.*, 1985; Reich, 1988; Begleiter *et al.*, 1984). In particolare Cloninger (1987) avrebbe identificato due tipi di a.: il tipo I inizierebbe in genere dopo i 25 anni e sarebbe caratterizzato soprattutto da una spiccata dipendenza psicologica e da senso di colpa, sia negli uomini che nelle donne; il tipo II inizierebbe in genere prima dei 25 anni, si svilupperebbe prevalentemente negli uomini e lo caratterizzerebbe un comportamento spesso aggressivo e antisociale. La suscettibilità all'a. dei figli degli alcolisti di tipo II sarebbe suffragata da anormalità negli studi elettroencefalografici, mediante potenziali evocati, visivi e uditivi. Si tratta di dati che, in ogni caso, qualunque giudizio se ne voglia dare, attendono ulteriori conferme.

A favore dell'esistenza di una componente biologica nel consumo etilico stanno i dati recenti sul tasso di eliminazione dell'alcol dal sangue, nei diversi Paesi europei, dopo assorbimento completo (indicato con beta).

La prima tappa del metabolismo dell'alcol è la sua ossidazione ad acetaldeide a opera dell'enzima alcoldeidrogenasi. Questa reazione è regolata da differenti isoenzimi. L'acetaldeide (che a concentrazioni elevate dilata i vasi sanguigni del volto causando congestione, il *facial flushing*), viene metabolizzata ad acetato dall'enzima aldeidedeidrogenasi, anch'esso in forma di numerosi isoenzimi.

È stato recentemente dimostrato che i tedeschi hanno nel fegato due isoenzimi aldeidedeidrogenasi mentre i giapponesi ne presentano per lo più uno solamente e a ciò si è legata l'alta percentuale di *facial flushing* (40-80%) negli orientali. Variazioni enzimatiche correlabili a fattori genetici esisterebbero anche tra mongoli e caucasici (i primi con alta frequenza di *facial flushing*, mentre i secondi lo manifestano solo raramente e a dosi elevate).

Aspetti sociali

L'ubriaco nelle strade è una immagine che è andata via via diminuendo negli ultimi dieci anni. Chi volesse valutare l'entità dell'abuso etilico da questo rilievo potrebbe concludere che il fenomeno sta scomparendo. In realtà vi è solo stato un cambiamento e l'alcolista si è per così dire nascosto: esiste ma non si vede. Anche le osterie si sono trasformate in eleganti bar e il vino da prodotto esclusivo di vendita si è camuffato tra una rilevante quantità di sofisticate bibite e di cocktail di sapore internazionale.

Così l'a. dalle strade si è ritirato nelle case. E qui ha incontrato una nuova espressione, l'a. femminile. Non è certo una novità il fatto che la donna possa abusare, fino a diventarne dipendente, dell'alcol etilico. Il fatto nuovo è la dimensione del fenomeno, in gran parte ancora sommerso, chiuso, appunto, nel segreto delle abitazioni, ma con indici di grave preoccupazione. La motivazione di gran lunga più frequente in questi casi è la depressione giacché l'alcol è una automedicazione dalla depressione.

L'età più caratteristica, ma non esclusiva, è compresa tra i 40-50 anni e quindi in rapporto a quei fenomeni di trasformazione sia delle caratteristiche sessuali sia di quelle giovanili del proprio corpo: un momento in cui il corpo della donna, esaltato o esclusivizzato dall'ambiente sociale, viene meno. In un rilevante numero di casi la motivazione iniziale a trasformare la casa in osteria è di essere in grado di sostenere le richieste sessuali del partner, la sera al suo rientro: l'alcol dà inizialmente la percezione di una maggiore gradevolezza del proprio corpo e disinibisce facilitando l'accettazione di prestazioni impossibili senza lo specifico aiuto. L'alcol, insomma, è diventato un personaggio della vita familiare e si pone come l'illusione di facilitarne le dinamiche e superarne le difficoltà.

Una nuova categoria si è accostata alla donna divenendo cliente preferenziale dell'abuso etilico: il mondo giovanile. Non vi è dubbio che, oltre al consumo di sostanze «stupefacenti», è aumentato nei giovani quello dell'alcol etilico. Talora si hanno combinazioni, e quindi contemporanea assunzione di nuove droghe assieme a quella alcolica, la più antica nella civiltà occidentale. Oltre a un aumentato numero di giovani dediti all'alcol vi sono indici che testimoniano un sempre più precoce inizio, tanto da doversi parlare, in alcuni casi, di a. infantile. Tra le molte motivazioni che sono state richiamate a questo proposito, la disoccupazione giovanile e un diminuito impegno scolastico hanno un particolare rilievo, se non altro per un prolungato tempo non impegnato che queste condizioni creano come rischio di abuso etilico.

È stata osservata in questo decennio una enorme diminuzione dei casi di *delirium tremens*. Questa maschera disperata dell'a. si è in gran parte eclissata dalla scena della patologia alcolica. Da giugno a ottobre i reparti medici e quelli psichiatrici erano caratterizzati da una rilevante frequenza di *delirium tremens* e anche di *exitus* conseguenti. Questo fenomeno positivo non è un indice di diminuzione del fenomeno dell'abuso etilico, ma solo di alcune condizioni che sono nel frattempo mutate. Assieme a una mi-

gliorata alimentazione, anche in caso di etilismo cronico si deve considerare l'effetto dell'enorme diffusione delle benzodiazepine, farmaco d'obbligo delle prescrizioni dirette o indirette fatte per gli alcolisti. Il loro effetto miorilassante, e soprattutto l'azione anticonvulsivante e sedativa, hanno avuto certamente un particolare significato «preventivo» per il *delirium tremens*.

Assieme al *delirium tremens* sono diventate meno frequenti le gravi forme cliniche come l'*allucinosi alcolica acuta di Wernicke* (o *delirio allucinatorio dei bevitori di Kraepelin*), la *psicosi di Korsakow*, le *polinevriti* e *polioencefaliti alcoliche*.

Dalla terapia medica a quella sociale

Il ruolo della medicina nel trattamento degli abusi etilici è indispensabile, ma non esclusivo. Rappresenta una fase del piano terapeutico che si caratterizza per una successione di interventi differenziati e specifici e per una loro continuità e coordinamento.

L'abuso etilico si accompagna a espressioni organiche di gravità variabile a seconda della quantità di alcol, della modalità d'uso, dell'età del consumatore, delle sue condizioni psicofisiche, e in rapporto anche all'ambiente sociale in cui tale abuso si concretizza. Gli effetti tossici dell'alcol sono un problema medico preciso che potrà richiamare le competenze di differenti specializzazioni (dal gastroenterologo allo psichiatra) a seconda dell'organo più colpito. Nel passato la concezione medica ha dominato fino a ritenersi delegata in modo completo alla terapia degli abusi etilici.

La valutazione dei risultati, e in particolare lo studio della dipendenza etilica in passato definita «a. cronico», hanno mostrato i limiti del riduzionismo medico nella terapia degli abusi etilici. L'effetto *revolving door* e cioè il periodico ritorno in ospedale in un ritmico ritorno allo stato di abuso, o l'abbandono di ogni rapporto con il medico e le strutture sanitarie, sono fondamento di una diversa impostazione terapeutica che ha posto come essenziale l'attività di una componente non sanitaria (sociale) nella cura dell'etilismo. La premessa per una terapia è l'aggancio e la persistenza del rapporto curativo. La terapia non è, cioè, legata a uno o più momenti, ma a una continuità di erogazione di ausilio. Questa funzione è espressa dal *gruppo terapeutico*, che può ammettere o escludere una componente medica. In ogni gruppo terapeutico, comunque, essenziali sono gli ex alcolisti. Attraverso incontri settimanali o plurisettimanali il gruppo controlla le condizioni dei propri componenti e interviene in modo da interrompere l'eventuale ripresa del *potus*.

I gruppi terapeutici che si sono particolarmente sviluppati in Italia nell'ultimo decennio sono gli Alcolisti Anonimi (A.A.) e l'Associazione Clubs Alcolisti in Trattamento (A.C.A.T.).

Originariamente gli Alcolisti Anonimi sono nati negli U.S.A. nel 1934 a seguito dell'incontro fra Bill e Bob. Così è classicamente riportato: «Il mio fantasticare fu interrotto dallo squillare del telefono. Era la voce cara di un vecchio amico di collegio che mi chiedeva se poteva venire. Era assolutamente sobrio. È da molti anni che non ricordo un suo arrivo a New York in tale condizione. Cadevo dalle nuvole. Mi era stato detto che era stato ricoverato per follia da alcol. Mi chiedevo come era potuto uscirne. Ben inteso, egli avrebbe mangiato con me e io avrei bevuto senza timore con lui... La porta si aprì ed egli era lì, vestito bene e raggiante. I suoi occhi avevano qualcosa di indefinibile. Era cambiato. Che cosa era successo? Gli porsi un bicchiere sul tavolo. Lo rifiutò. Deluso, ma incuriosito, mi domandavo che cosa gli fosse capitato. Non era più lui. «Allora che cosa è successo?» Mi guardò dritto negli occhi; con semplicità, ma sorridendo disse: «Ho ritrovato la fede».

L'Associazione Clubs Alcolisti in Trattamento (A.C.A.T.) è originaria della Jugoslavia ed è stata fondata dal prof. Hudolin. Entrata per la prima volta in Italia nel 1979 (a Udine), ha avuto una vasta diffusione.

Schematicamente le differenze fondamentali tra i due gruppi sono:

gli alcolisti del Club sono guidati da un operatore esterno esperto in a., mentre gli A.A. sono autonomi nella conduzione dei loro gruppi;

parte integrante del Club sono anche i familiari, la cui presenza è ritenuta fondamentale per la terapia, mentre negli A.A. essi costituiscono un gruppo a parte e, comunque, svolgono un ruolo secondario, poiché la filosofia degli A.A. è finalizzata sull'alcolista come individuo;

essendo quello dei Clubs un programma basato su principi di psichiatria sociale, il concetto di a. come malattia è particolarmente sostenuto, laddove l'atteggiamento spirituale degli A.A. è più incline a considerare la dipendenza alcolica come una debolezza di carattere e quasi come una colpa che il soggetto deve espiare;

l'atteggiamento del Club è quello di imporre la sobrietà piuttosto che sfruttare l'emotività e la forza di volontà del singolo, come, invece, fanno gli A.A.; il disulfiram (Antabuse®), ad es., nel Club è considerato un farmaco insostituibile per il processo di recupero e i membri sono fortemente condizionati ad assumerlo;

rientra tra le finalità del Club affrontare la totalità dei problemi della persona alcolista e, se necessario, sono promossi interventi di figure professionali esterne, mentre è noto che gli A.A. tendono a conservare, pur non negando la necessità di aiuti tecnici, una loro autonomia metodologica;

gli A.A. rifiutano aiuti esterni in denaro e si gestiscono con le contribuzioni volontarie dei propri membri, mentre rientra tra le finalità dell'A.C.A.T. promuovere convenzioni con gli Enti pubblici e richiedere ai propri iscritti una modesta quota mensile, da devolvere alle spese correnti di gestione.

Al di là di queste differenze secondarie, è l'impostazione filosofica di base che è peculiare nelle due esperienze. Gli A.A. fondano il loro messaggio sulla volontà dell'individuo e sulla libertà di scegliere tra smettere o continuare a bere: «Se vuoi continuare a bere è affar tuo, ma se vuoi smettere è affar nostro». Essi sono lì, pronti ad aiutare, ma è l'alcolista che deve muoversi per primo e andare a chiedere aiuto. Per il Club si tratta di controllare l'individuo perché non ricada o di coinvolgerlo inizialmente (e talora vengono usate misure quasi impositive), condizionarlo in qualsiasi modo a frequentare il Club, promuovere azioni di avvicinamento per coloro che sono renitenti a chiedere aiuto. Per gli A.A. l'obiettivo è il singolo individuo che deve liberarsi da una schiavitù per tornare a essere uomo. Per il Club l'individuo alcolista è visto come una parte di un mondo vitale, che è la famiglia o la società; il suo processo di riabilitazione è inteso anche nell'ottica di un recupero sociale più vasto.

In sostanza, il trattamento risulta essere un cambiamento dello «stile di vita» dell'alcolista e ciò è in accordo con la definizione di dipendenza alcolica come abuso di alcol etilico da parte di un soggetto nell'ambito di un gruppo sociale. L'ambiente familiare, l'atmosfera in cui si svolgono le relazioni sociali sono punti essenziali della genesi della dipendenza alcolica e nel programma terapeutico teso all'astinenza continuativa e al contemporaneo ritrovamento delle valenze sociali (inserimento).

I gruppi terapeutici vanno distinti da un altro tipo di intervento oggi applicato agli alcolisti: la *terapia familiare*. Rappresenta, questa, l'applicazione all'alcolista e alla sua famiglia del classico metodo terapeutico originariamente fatto risalire al gruppo degli psichiatri sistemici di Palo Alto, di cui i più famosi nomi sono quelli di G. Bateson, D. Jackson e O. P. Watzlawick, e fondato sul principio che un

malato all'interno di un gruppo familiare esprime (evidenzia) una patologia di tutto il gruppo. La soluzione dei suoi disturbi (incluso il comportamento da abuso etilico) non può che derivare da una modificazione della dinamica del gruppo stesso.

Conclusioni

L'a. è un fenomeno antico che tuttavia modifica il suo volto in funzione del tempo: per questo è sempre nuovo e necessita di una continua attenzione per coglierne nuovi attributi ed espressioni. Il limite più rilevante di questo comportamento è la sua accettazione passiva, la concezione di un qualche cosa di ineluttabile e di immodificabile con cui convivere accettandone il «pesante prezzo». Questo atteggiamento impedisce ogni progetto e persino uccide nella pratica la certezza che l'a. è una malattia curabile.

Recentemente, la diffusione in Italia delle nuove droghe ha riacutizzato la sensibilità anche verso l'alcol etilico: un'attenzione che finora è servita più ad evidenziare le contraddizioni della nostra società nei confronti dell'abuso di sostanze a scopo non terapeutico. Si tratta di un conflitto espresso da due contrapposte polarità: da un lato la netta distinzione tra alcol etilico e le nuove droghe, un tentativo di farne due realtà distinte e quindi nemmeno confrontabili; separazione culturale relativa alla sostanza, alla personalità del consumatore, espressa anche nella incomunicabilità tra Servizi di Alcologia e Centri per la prevenzione, cura e riabilitazione dei tossicodipendenti. In alcune regioni questa distinzione è stata legiferata. Dal lato opposto vi è invece l'idea che l'alcol etilico non abbia alcun motivo per essere distinto e separato dalla cocaina, eroina, anfetamine, etc. Da ciò la proposta realizzata in alcune regioni di prevedere un unico Centro per le tossicodipendenze (alcol incluso).

Come conseguenza di questo conflitto si assiste contemporaneamente ai rapporti medici sul danno da alcol e a un'efficace campagna pubblicitaria a sostegno dell'uso dell'alcol nelle più svariate e accattivanti preparazioni del commercio. Si drammatizza il mancato uso della cintura di sicurezza nella guida automobilistica e si fa finta di ignorare il rapporto tra ebbrezza alcolica e incidenti stradali. Si parla ancora di costo per il servizio sanitario nazionale dei «giovani drogati» e si dimenticano i costi sanitari dovuti all'abuso etilico. Le nuove sostanze hanno evidenziato la contraddizione di questa società, ben oltre i problemi di natura chimica o clinicofarmacologica, poiché sono entrati nei termini di vera e propria confusione etica (quantomeno di un'etica deontologica).

Bibliografia

Alcolisti Anonimi (a cura di), *Alcolisti Anonimi*, 1980, Bulzoni, Roma.
Andreoli V., Basile A., *Alcol e famiglia*, 1986, Gruppo Abele, Torino.
Begleiter H., Porijesz B., Bihari B., Kissin B., *Science*, 1982, **225**, 1493.
Belknap J. K., in Rigter H., Crabbe J. C. eds., *Alcohol Tolerance and Dependence*, 1980, Elsevier/North-Holland, Amsterdam, p. 157.
Cloninger C. R., *Science*, 1987, **236**, 410.
Hudolin V., *Alcoolismo*, in *Associazione degli Ospedali del Friuli Venezia Giulia*, 1985, Arti Grafiche Friulane, Udine.
Mendelson J. H., Mello N. K., *La dipendenza alcolica*, 1984, Piccin, Padova.
Noth R. K. W., *The Effects of Alcohol*, in *Med. Clin. North Am.*, 1984, **68**.
Noventa A., Zordan E., *Giovani e alcool*, 1985, Gruppo Abele, Torino.
Reich T., *N. Engl. J. Med.*, 1988, **318**, 180.
Schuckit M. A., *Biol. Psychiatry*, 1980, **15**, 437.
Schuckit M. A., *J.A.M.A.*, 1985, **254**, 2614.
Sobell M. B., Sobell L. C., in McGoy J. ed., *Behaviour Treatment of Alcohol Problems*, 1975, Plenum, New York.
Wilkinson D. A. ed., *Cerebral Deficits in Alcoholism*, 1983, Addiction Research Foundation, Toronto.

VITTORINO ANDREOLI

Epidemiologia dell'alcolismo

Nel 1986 la produzione vinicola italiana, 76,8 milioni di hL, equivalenti a 134,2 l medi annui *pro capite* (LM), è risultata la più elevata del mondo, mentre quella della birra – 19,2 LM – e dell'alcol etilico – 6,5 LM –, in continuo aumento dal primo dopoguerra, occupano nella graduatoria mondiale, rispettivamente, la 21ª e la 10ª posizione.

Secondo i dati ufficiali forniti dal Ministero delle Finanze, le importazioni di alcolici hanno registrato, dal 1955 al 1984, un generale incremento (vino + 236%, birra + 9,935, acquavite e liquori e alcol etilico + 7677), fino a raggiungere gli attuali 3,0 LM la birra, 0,7 LM i superalcolici, 0,5 LM l'alcol etilico e 0,3 LM il vino.

Di pari passo con l'aumento della disponibilità delle bevande alcoliche di produzione e di importazione assistiamo, a livello internazionale e nel nostro Paese, a un aumento generalizzato dei consumi.

L'uso degli alcolici da parte degli italiani raggiunge il suo massimo alla fine degli anni '60: 16,8 L medi annui *pro capite* di alcol anidro (LA), per poi subire una lenta recessione, riducendosi, nel triennio 1984-86, a 12,8 LA, che rappresentano in assoluto uno dei consumi più elevati del mondo (28,1 *g/die* di alcol anidro).

Con maggior dettaglio, sull'origine delle bevande alcoliche consumate è bene precisare che se gli alcolici di importazione, ad es. nel 1984, fossero stati interamente consumati avrebbero contribuito solamente per il 7,0% (0,9 LA) alla dieta alcolica del bevitore.

L'analisi dei consumi delle famiglie italiane rivela un'ampia utilizzazione delle bevande alcoliche in ambiente domestico, che, secondo le nostre stime, copre attualmente il 78,0% del consumo totale medio del bevitore italiano.

Dal dopoguerra, assistiamo a un cambiamento delle abitudini alcoliche del bevitore italiano. Infatti il vino, pur confermandosi la bevanda di maggior consumo, vede diminuire nel tempo il suo contributo alla dieta alcolica (dal 92,2% del 1951 all'83,1% del 1985) mentre vanno aumentando quelli dovuti alla birra (7,5%) e ai superalcolici (9,4%), bevande di recente acquisizione del bere italiano, che si affiancano, e non si sostituiscono, al vino.

Disponibilità e consumi di bevande alcoliche appaiono correlati ai problemi di natura psicomedicosociale alcolindotti.

A livello nazionale, le ospedalizzazioni negli istituti di cura pubblici e privati per psicosi alcolica dimostrano, a partire dalla metà degli anni '60, una sensibile riduzione, fino a raggiungere, nel 1981 gli 1,59 ricoveri per 100.000 residenti (TR: tasso di ricovero per 100.000 residenti) con un'incidenza di primi ricoveri pari al 37,9% (0,60 TR). Nello stesso periodo i ricoveri per a., in costante crescendo, raggiungono i 19,6 TR prima dell'applicazione della Legge 180/78, e successivamente recedono fino agli attuali 8,4 TR, dei quali il 26,4% rappresenta le prime ospedalizzazioni (2,2 TR). I maschi più delle femmine fanno ricorso al ricovero ospedaliero, che, nel triennio 1979-81, coinvolge prevalentemente le classi di età comprese fra i 25 e i 64 anni, con un rapporto fra i due sessi pari a 5,7 nella psicosi alcolica e 6,7 nell'a.

Lo studio della mortalità permette di evidenziare che i decessi per psicosi alcolica e sindrome di dipendenza dall'alcol, soggetti a un'importante recessione, passano dagli 1,4 decessi per 100.000 residenti (TM: tasso di mortalità

per 100.000 residenti) del 1955 ai 0,65 TM registrati nel 1981.

La letteratura internazionale riporta un'ampia documentazione dei rapporti fra il consumo di bevande alcoliche e la cirrosi epatica tant'è che l'Organizzazione Mondiale della Sanità considera la mortalità per questa epatopatia l'indicatore più efficace dei problemi da alcol. In Italia, i decessi per cirrosi epatica hanno compiuto dal 1955, quando erano pari a 13,3 TM, una continua *escalation* fino a raggiungere mediamente, nel triennio 1979-1981, le 19.640 unità (34,8 TM). Dal confronto fra i tassi di mortalità, specifici per classe di età e sesso, emerge che nel 1981 i maschi deceduti per cirrosi epatica (48 TM) erano più numerosi delle femmine (20 TM), con un rapporto pari a 2,4, e che la mortalità per questa epatopatia aumenta con l'invecchiare della popolazione.

Valutiamo che nel 1980 gli anni potenziali di vita lavorativa persi (*Years of Potential Live Lost*: YPLL) dalla popolazione italiana, fra i 15 e i 64 anni d'età, a causa di morti premature per psicosi alcolica, a. e cirrosi epatica ammontavano a 115.443 YPLL. L'«indice di gravità», vale a dire il numero di YPLL di cui è mediamente responsabile ogni forma morbosa, è più elevato per la psicosi alcolica (19,0 YPLL) rispetto all'a. (14,8 YPLL) e alla cirrosi epatica (11,7 YPLL).

Tuttavia la patologia alcol-correlata non si esaurisce con le voci diagnostiche fin qui considerate in quanto all'alcol viene riconosciuto un preciso ruolo di concausa nell'etiologia dei tumori del primo tratto dell'apparato digerente, della tbc polmonare, delle malattie cardiovascolari, degli incidenti stradali e del lavoro, degli omicidi, dei suicidi e di tutta una serie di stati morbosi mal definiti.

Ragion per cui, in sede di valutazione dei problemi da alcol abbiamo estrapolato, dalle tavole di mortalità prodotte dall'ISTAT, una stima della mortalità alcol-correlata (MAC) secondo quanto proposto dal Comité national de défense contre l'alcoolisme, che, in accordo con le acquisizioni bibliografiche più recenti, attribuisce a ciascuna forma morbosa un'aliquota variabile di decessi alcol-correlati.

Nel nostro Paese, la MAC è andata crescendo dalla metà degli anni '60 fino ai primi anni '70, quando si è attestata su livelli elevati, dai quali a tutt'oggi non accenna a recedere, segnando nel 1981 ben 28.135 MAC, pari a 49,8 decessi per 100.000 residenti.

Gli studi sulla morbosità e sulla mortalità alcol-correlate sottolineano che l'alcolizzazione e i consumi alcolici della popolazione italiana rappresentano un reale e pesante fattore di rischio per la salute del singolo e della collettività, nella quale, siamo convinti, i «grossi bevitori» costituiscono la fascia più esposta della popolazione.

A questo proposito, le nostre stime sulla prevalenza di questi ultimi, riferite al triennio 1979-81 e ottenute utilizzando la formula di Jellinek, indicano che il 9,0% della popolazione italiana, circa 5.125.000 persone, è esposto a un maggior rischio di problemi e patologie alcol-indotti.

Bibliografia

Annuario Statistico Italiano, 1955-1988, Ist. Centrale di Statistica, Roma
CDC Years of Potential Live Lost, and Death, Rates, by Cause of Death and Estimated Numbers of Physicians Contracts, by Principal Diagnosis, U.S., in *MMWR*, 1985, **33**, 27.
Lelback W. K., *Epidemiology of Alcoholic Liver Diseases*, 1984, Arnold, London.
Lieber C. S., *Presse Med.* (ed. ital.), 1987, **4**, 123.
Ministero delle Finanze. Direzione generale delle Dogane e delle I.I., *Dogane e imposte di fabbricazione. Statistiche dell'anno finanziario*, 1955-1985, Ist. Poligrafico dello Stato, Roma.
Modonutti G. B., *Rev. Ital. Alcol.*, 1985, **1**, 24.
Walsh B., Grant M., *World Health Stat. Q.*, 1985, **38**, 130.

GIOVANNI BATTISTA MODONUTTI

Sindrome alcolica fetale

Il sospetto che l'alcol possa interferire con un'armonica riproduzione ricorre nei secoli, ma soltanto verso la fine degli anni '60 si è potuto descrivere una sindrome caratteristica nei neonati di donne che avevano assunto grandi quantità di bevande alcoliche durante la gravidanza. Grazie, soprattutto, alle osservazioni di Lemoine (1968) e di Jones e Smith (1973), riguardanti una ben distinta condizione dismorfica associata con un a. gestazionale della madre, è stata definita nei suoi dettagli clinici (e nella sua patogenesi) quella che oggi è comunemente accettata come *sindrome alcolica fetale*.

Le sue caratteristiche più evidenti sono il ritardo della crescita, sia intrauterina che postnatale, la microencefalia, le disfunzioni del S.N.C. (incluso il ritardo mentale) e la dismorfologia craniofacciale. Caratteri tipici sono: la fronte bassa e piatta, le fessure palpebrali sottili, il naso corto, la parte inferiore del viso piatta, il labbro superiore lungo e una diminuita, o assente, depressione infranasale.

Inizialmente attribuita a carenze nutrizionali, per la ben nota caratteristica (dovuta a vari motivi) dei forti bevitori di fruire di un'alimentazione non adeguata, si è poi definitivamente stabilito che la sindrome è soltanto correlabile con proprietà teratogene specifiche dell'etanolo (Streissguth *et al.*). Studi sperimentali sugli animali lo hanno confermato, mentre, nell'uomo, nessun caso di fenotipo di questa sindrome è mai stato descritto, in assenza di abuso alcolico materno, anche nelle più gravi situazioni malnutrizionali (pur endemiche in diverse parti del mondo sottosviluppate).

Accettato che l'alcol in dosi elevate (durante la gravidanza, ma non al di fuori di questa) è sicuramente pericoloso per il feto, più controversi e difficili da stabilire sono, invece, gli effetti, sulla riproduzione, di un bere moderato. Il *FDA Drug Bulletin* (U.S.A.) nel 1981 raccomandava che durante la gravidanza ogni donna dovrebbe rimanere completamente astinente, citando studi secondo i quali vi sarebbe un peso significativamente inferiore nei neonati di donne che, in gravidanza, avevano bevuto soltanto 3 bicchieri di vino (o suoi equivalenti alcolici) al dì o, addirittura, un aumento degli aborti spontanei in donne che avevano assunto anche non più di 2 o 3 bicchieri la settimana. Ciononostante, poiché la tossicità di una sostanza (così come le sue conseguenze cliniche) va vista in gradi, piuttosto che come tutto o nulla, non si vede perché, una volta ammessa la teratogenicità dell'alcol, in gravidanza non sia almeno da raccomandare quella «zero» come unica «opzione» (*Lancet*, 1983).

Bibliografia

Clarren S. K., Smith D. W., *N. Engl. J. Med.*, 1978, **298**, 1063.
Editorial, *Lancet*, 1983, **1**, 682.
Jones K. L., Smith D. W. *et al.*, *Lancet*, 1973, **1**, 1267.
Lemoine P., Harousseau H. *et al.*, *Quest. Med.*, 1968, **25**, 476.
Streissguth A. P., Landesman-Dewyer S. *et al.*, *Science*, 1980, **209**, 353.
Surgeon General's Advisory on Alcohol and Pregnancy, *FDA Drug Bull.*, 1981, **11**, 9.

ANTONIO BASILE

Aspetti internistici

Gli attuali orientamenti, che in campo medico e medicosociale privilegiano gli aspetti preventivi, hanno interessato anche l'ambito degli studi sull'a.; pertanto, l'interesse si è esteso a situazioni che possono preludere a tale condizione patologica. Si tende, in ogni caso, a una visione il più possibile «integrata» del problema, non solo nel nostro Paese. In Francia, per es., lo studio dell'a. si è in parte trasferito nel campo dell'alimentazione e sono stati creati numerosi

«centri di igiene alimentare e di alcologia». Sul piano strettamente medico, sono state acquisite nuove informazioni su quadri morbosi già noti per essere associati all'abuso di bevande alcoliche e si è ampliato l'elenco delle malattie alcol-correlate (la tab. I fornisce un quadro d'insieme delle conseguenze mediche dell'a.).

Per quanto concerne i *disturbi chimico-metabolici* sono di particolare rilievo le ricerche sull'iperlipemia alcolica, strettamente legate a un aumento delle pre-beta-lipoproteine (VLDL), analogo a quello dell'ipertrigliceridemia endogena idiopatica (tipo IV di Fredrickson), una condizione ben nota per essere fortemente facilitante i processi arteriosclerotici.

In questi ultimi anni, inoltre, sono state condotte numerose indagini per verificare se un qualche test di laboratorio potesse essere utilizzato come indicatore dell'abuso di alcol. L'incremento delle γ-glutammil-transferasi (γ-GT), per esempio, di frequente osservazione nei forti consumatori di bevande alcoliche, non rappresenta un indicatore assoluto, del tutto affidabile, in quanto possono esserne responsabili anche una terapia anticonvulsivante o malattie delle vie biliari. Tale incremento pertanto può suggerire un forte consumo di bevande alcoliche solo nel caso si possano escludere altri fattori causali.

Circa i rapporti tra *alcol e arteriosclerosi*, da molti AA. è sostenuta l'importanza del primo nell'insorgenza della seconda. A questo proposito una ricerca condotta su 83.947 individui, ha dimostrato l'esistenza di uno stretto rapporto tra alcol ingerito mediamente e valori pressori: maggiore la quantità di alcol, maggiori tali valori e ciò indipendentemente dal fumo di tabacco, dall'obesità, dall'uso di caffè o di sale, dal livello culturale, dal gruppo sanguigno e dalla razza. Da studi epidemiologici risulta che, mentre i moderati bevitori vanno meno frequentemente incontro a infarto del miocardio, i bevitori eccessivi e gli alcolisti soffrono più di frequente di tale patologia. Ciò è stato spiegato col fatto che l'uso di alcol provoca un incremento delle HDL, che si ritiene abbiano un ruolo protettivo dalla occlusione coronarica se, però, la quantità di alcol assunta è tale da danneggiare il fegato, la situazione si capovolge.

In rapporto all'assunzione di generose quantità di alcol si verificano disturbi acuti del ritmo cardiaco (aritmie atriali parossistiche e fibrillazione atriale), noti come *sindrome cardiaca del giorno di festa*, oltre ad una diminuita efficienza contrattile del miocardio. Per questo occorre invitare i pazienti cardiopatici a limitare l'uso quotidiano di alcol.

Per quanto fosse noto da tempo che la cirrosi è frequentemente associata a *ipogonadismo* e *ginecomastia*, recenti ricerche suggeriscono che questa associazione è molto più frequente nelle cirrosi alcoliche che in quelle postnecrotiche. Inoltre, alcune indagini sembrano indicare una riduzione delle concentrazioni ematiche di testosterone e impotenza nei forti consumatori di bevande alcoliche, anche in assenza di un danno epatico. Tutt'ora queste osservazioni attendono una spiegazione convincente, anche se esistono numerose dimostrazioni di una ridotta funzionalità dell'asse ipotalamo-ipofisi, e così pure di un danno a carico delle cellule di Leydig e dei tubuli seminiferi.

Gli studi più recenti sugli *effetti dell'alcol* sul *sistema nervoso* e quello *muscolare* hanno confermato le ben note associazioni tra eccessivo consumo di alcol e *degenerazione cerebellare*, *polineuropatie* e *rabdomiolisi* alcoliche. Inoltre, il danno dell'«errata assunzione di alcol» sull'encefalo è stato ulteriormente dimostrato e studiato con le nuove tecniche di indagine come la T.A.C. e la R.M.N. dimostrando che, per gli adulti, tale variabile, come causa di atrofia cerebrale, è seconda soltanto alla malattia di Alzhei-

TAB. I. CONSEGUENZE MEDICHE DELL'ALCOLISMO
(da Hyman e Cossem, 1987, modificata)

Effetti sul S.N.C.

- Intossicazione: ubriachezza, eccitazione, coma
- Astinenza o sindrome d'astinenza, allucinosi, convulsioni, *delirium tremens*, malattie nutrizionali: sindrome di Wernicke-Korsakoff
- Degenerazione cerebellare
- Malattia di Marchiafava-Bignami
- Mielinolisi centrale pontina
- Atrofia cerebrale
- Disturbi provocati da lesioni epatiche: stupor, coma
- Disturbi psichiatrici: depressione, aumentata aggressività, comportamento antisociale, ansia
- Insonnia

Effetti sull'apparato gastrointestinale

- Esofagite, gastrite, ulcera
- Maggior incidenza di neoplasie maligne di cavità orale, faringe, laringe, esofago
- Malattie epatiche: degenerazione grassa, cirrosi nel 10% degli alcolisti
- Malattie secondarie a ipertensione portale: varici esofagee ed emorroidi
- Diarrea
- Pancreatite

Effetti sull'apparato cardiovascolare

- Aritmie: tachicardia, contrazioni ventricolari premature o difetti di conduzione, tachicardia ventricolare nel *delirium tremens*
- Lesioni miocardiche: cardiomiopatia, diminuita funzionalità del ventricolo sinistro
- Aggravamento disturbi anginosi
- Ipertensione

Effetti metabolici

- Carboidrati: diminuita gluconeogenesi (ipoglicemia)
- Proteine: diminuita produzione di transferrina e albumina, aumentata sintesi delle lipoproteine
- Lipidi: incremento dei trigliceridi nel siero e nel fegato
- Aumento della concentrazione di acetaldeide nel sangue e nei tessuti
- Diminuita concentrazione del magnesio e dei fosfati nel siero
- Chetoacidosi

Effetti endocrinologici

- Diminuita concentrazione plasmatica di testosterone
- Ipogonadismo, ginecomastia

Effetti muscolo-scheletrici

- Miopatia (astenia, deperimento, rigonfiamento, dolore)
- Osteoporosi, osteonecrosi non traumatica della testa del femore

Effetti sulla cute

- *Spider nevi*, prurito, rosacea

Effetti ematologici

- Ridotta formazione di leucociti e piastrine
- Anemia macrocitica

Effetti sul feto

- Ritardi nella crescita
- Ritardo mentale
- Sindrome alcolica fetale

Interazioni con farmaci

- Aumentato effetto depressivo sul S.N.C. di benzodiazepine, antipsicotici, antidepressivi, ipnotici
- Diminuita efficacia terapeutica (per fenomeni di induzione enzimatica) di fenitoina, anticoagulanti, antidepressivi
- Potenziamento degli effetti ipoglicemizzanti di antidiabetici orali e insulina

mer. La compromissione delle funzioni mentali che ne deriva sono parzialmente reversibili se il soggetto interrompe l'assunzione di alcol; talvolta il processo atrofico cerebrale precede la comparsa delle manifestazioni psicopatologiche che, inizialmente, consistono in riduzione della capacità di astrazione, difficoltà di parola, compromissione della facoltà di coordinazione, turbe della memoria e ridotto controllo della emotività.

Il danno alle cellule nervose encefaliche è dovuto all'azione concomitante dello stato di malnutrizione. Le turbe della funzione cerebrale costituiscono una delle maggiori e più gravi conseguenze dell'errato uso di alcol e si è visto che in qualsiasi gruppo di alcolisti la percentuale di individui con atrofia cerebrale varia dal 50 al 100% in rapporto alle quantità di alcol assunte e al criterio di selezione del gruppo.

Fattori genetici sono risultati responsabili per la diversità di capacità a metabolizzare l'alcol nel 40-50% dei casi, le modificazioni dell'attività elettrica cerebrale da ingestione di alcol sono identiche nei gemelli monocoriali, diverse nei gemelli bicoriali; ciò vale anche per molte altre manifestazioni della intossicazione acuta e cronica.

È stato stabilito con certezza che l'eredità svolge un ruolo importante nel determinare le differenze individuali nella suscettibilità a tale patologia. Un'influenza genetica è identificabile nel 35-40% degli alcolisti e dei soggetti che abusano di alcol. Gli individui che presentano nella anamnesi familiare abuso di etanolo da parte dei genitori hanno un più alto rischio di diventare alcolisti. Esistono molte modalità di abuso di alcol e ciascuna con la sua specifica predisposizione genetica che, però, interagisce con particolari situazioni ambientali.

In altro capitolo di questa voce viene citato il lavoro di Cloninger (1987) che, nell'ambito dei rapporti tra a. e genetica, ha identificato due tipi di a.: il tipo I e il tipo II. In aggiunta citiamo il lavoro di Tabakoff *et al.* (1988) sulle differenze, tra alcolisti e non alcolisti, nelle attività enzimatiche delle piastrine (attività monoaminossidasica e adenilatociclasica): l'inibizione *in vitro* della monoaminossidasi da parte dell'etanolo risulta significativamente più elevata nelle piastrine degli alcolisti, mentre la stimolazione della adenilatociclasi da parte della PGE_1 e della guanina e del fluoruro di cesio è minore negli alcolisti. Queste variazioni, che persistono per 1-4 anni dalla sospensione dell'assunzione di alcol, permettono di identificare in modo significativo il 75% degli alcolisti, costituendo quindi un eccellente *marker* biologico per l'identificazione degli alcolisti stessi.

Anche per quanto riguarda l'a. l'interesse in questi ultimi anni si è incentrato particolarmente sugli aspetti preventivi e, pertanto, lo stesso termine «alcolismo» è sempre meno usato in quanto esso si riferisce prevalentemente a situazioni patologiche di arrivo piuttosto che di partenza. Si preferisce, oggi, usare frasi come «disagi collegati a errato uso di alcol», «inabilità connesse a errato uso di alcol», «guida sotto l'influenza dell'alcol» e simili, in sostituzione delle precedenti dizioni che si riferivano più specificatamente all'a. Questa condizione morbosa, sulla cui definizione non si è mai raggiunta un'unanime concordanza (non è stato neanche possibile stabilire la linea di demarcazione tra bere «normale» e bere «patologico» o «eccessivo») indica generalmente una fase del processo morboso nella quale è ben difficile un ritorno alla normalità.

Bibliografia

Cadoret R. J., *J. Studies on Alcohol*, 1987, **48**, 1.
Cloninger C. R., *Science*, 1987, **236**, 410.
Cole S., *J. Studies on Alcohol*, 1987, **48**, 380.
Goodwin D. W., *Genetic influence in Alcoholism*, in Stollerman G. H. ed., *Advances in Internal Medicine*, 1987, Year Book, Chicago.
Hyman S. E., Cossem N. H., *Alcoholism*, in *Medicine*, 1987, Scientific American, New York.
Lanfranchi J., Sachs R. N., *Rev. de l'alcoolisme*, 1986, **31**, 26.
Reich T., *N. Engl. J. Med.*, 1988, **318**, 180.
Tabakoff B. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1988, **318**, 134.
U.S. Department of Health and Human Services, *Alcohol and Health*, 1981, **4**; 1983, **15**.
Wemean J., Montagne B., *Rev. de l'alcoolisme*, 1986, **31**, 95.
West L. J. (moderator), UCLA School of Medicine Conference, *Alcoholism, Ann. Intern. Med.*, 1984, **100**, 405.
W.H.O., Publication n. 32, *Alcohol related disabilities*, 1977, 107.

GIOVANNI BONFIGLIO

Trattamento della sindrome di astinenza alcolica

Pur restando fermo che scopo primario e fondamentale dell'intervento medico, in caso di a., è il raggiungimento di una condizione «*drug-free*», cioè di totale sospensione dell'assunzione della sostanza, il medico può essere chiamato ad affrontare una *Sindrome di Astinenza Alcolica* (SAA). Mentre non esiste ancora accordo su quali quantità di alcol e per quale periodo debbano essere assunte perchè si sviluppi dipendenza fisica, resta inteso che gli alcolisti cronici quando riducono rapidamente o interrompono bruscamente l'assunzione di bevande alcoliche, a volte semplicemente per malattie intercorrenti, vanno incontro alla SAA. La gravità del quadro varia molto da persona a persona e spesso è solo parzialmente collegabile alla intensità e alla durata dell'esposizione. I sintomi possono insorgere anche dopo alcune ore dalla sospensione e scompaiono in genere entro 5-7 giorni. Tra i sintomi più frequenti, che compaiono in genere entro le 48 ore dalla sospensione, sono da segnalare: ansia, tremore, sudorazione, nausea, vomito, depressione dell'umore, ipertensione e tachicardia; meno frequenti sono le crisi convulsive tonico-cloniche e le allucinazioni visive. Se non si interviene precocemente si può arrivare anche al *delirium tremens* che compare in circa il 5% dei pazienti ospedalizzati per dipendenza alcolica, e che rappresenta una vera e propria emergenza medica.

Le misure generali da applicare in caso di SAA sono: un'adeguata reidratazione con soluzioni glicosate, la somministrazione parenterale di vitamine, la correzione dell'ipopotassiemia e dell'ipomagnesiemia e un generoso apporto calorico. Per quanto riguarda invece la sintomatologia neurologica, sono state tentate in passato diverse terapie, a base di paraldeide, fenotiazine, barbiturici o altro, ma attualmente i farmaci di elezione nel trattamento della SAA sono le benzodiazepine. Si tratta di farmaci utili non solo nella fase acuta dell'astinenza, ma anche più tardi, per il mantenimento della condizione *drug-free*. Sono stati usati a riguardo il diazepam (10 mg ogni 4-6 h *per os* nei primi 2-3 giorni, poi 5-10 mg ogni 8 h), il clordiazepossido (25-50 mg ogni 6 h *per os* per i primi 2-3 giorni, poi 10-25 mg ogni 8 h). Occorre tenere presente però che questi farmaci vanno somministrati con estrema cautela giacchè le persone abituali consumatrici di forti quantità di alcol possono abusare con facilità di benzodiazepine e in caso di sospensione di questi farmaci presentare sintomi tipici di astinenza così da indurre il paziente a ricorrere di nuovo all'alcol. Inoltre, i rischi di *overdose* aumentano con l'associazione alcol-benzodiazepine e questi farmaci possono arrecare ulteriori danni alla memoria del paziente già notevolmente compromessa.

Nel più lungo periodo, per il raggiungimento della condizione *drug-free* si usa ridurre gradualmente la concentrazione del farmaco somministrato, per esempio del 20% ogni giorno, osservando la risposta del paziente.

Come accennato in precedenza non esiste confine netto tra forme lievi della sindrome di astinenza da alcol e forme gravi come quelle associate a *delirium tremens* o accompagnate da crisi convulsive. Si usano anche in questi casi il clordiazepossido e il diazepam, per infusione endovenosa lenta, oppure, nel caso in cui questi farmaci non risultassero efficaci, l'aloperidolo (0,5-2 mg i.m. ogni 3 h fino al controllo della sintomatologia e comunque con un massimo di 5 dosi).

Bibliografia

Blankfield A., *Drug Alcohol Depend.*, 1987, **19**, 259-264.
Ferrari A., Sternieri E., *Profilassi e terapia dell'astinenza da alcool. Informaz. Farmaci.* 1988, **XII** (1), 33-39.
Mannaioni P. F., *Le Tossicodipendenze*, 1980, Piccin, Padova, pp. 83-142.
Peachey J. E., Naranjo C. A., *Drugs*, 1984, **27**, 171-182.
Sellers E. M., Kalant H., in Pattison E. M., Kaufman E. eds., *Encyclopedic Handbook of Alcoholism*, 1982, Gardner, New York, pp. 142-166.

GIOVANNI BONFIGLIO

Aspetti medicolegali

Un argomento che negli ultimi anni ha acquistato un peso crescente nella prevenzione e nella lotta contro l'abuso degli alcolici è la messa a punto di metodiche utili nell'analisi di *routine* per una valutazione quantitativa e qualitativa dell'alcolemia.

In Italia la legge 18 marzo 1988, n. 111, relativa alle «Norme sulla istituzione della patente di guida comunitaria e nuove disposizioni per il conseguimento delle patenti di guida e per la prevenzione e la sicurezza stradale», all'art. 17 recita testualmente: «È vietato guidare in stato di ebbrezza in conseguenza dell'uso di bevande alcoliche e di sostanze stupefacenti». La condizione di «ebbrezza» naturalmente non è identificabile con esattezza e per questo, per favorire cioè l'applicazione di norme come quella riportata, sono state proposte da più parti, in vari Paesi, concentrazioni alcoliche ematiche «limite», il cui superamento potesse essere perseguibile penalmente. Per quanto concerne l'Italia le modalità per la misurazione del tasso alcolico verranno precisate in seguito dal Regolamento di attuazione della legge da parte del Ministero dei Trasporti; in ogni caso, si segnala che i limiti superiori di alcolemia ammessi per chi guida variano da 0,25 g/kg (‰) in Polonia, a 0,5 in Olanda, Svezia o Iugoslavia a 0,8 g/kg per esempio nella RFT, in Francia, Gran Bretagna, Spagna, Austria, Grecia e quasi sicuramente per l'Italia.

Per l'analisi dell'alcolemia sono attualmente disponibili tre diverse metodiche, quella di Widmarck (titolazione aspecifica dell'etanolo), il metodo ADH (o dell'alcoldeidrogenasi, un metodo specifico per l'alcol, ma non specifico per l'etanolo) e il metodo GC (gascromatografico, altamente specifico per l'etanolo).

In ogni caso di post-ubriachezza queste metodiche vanno applicate su due campioni di sangue prelevati entro le prime due ore dall'ingestione di alcol e a 30 minuti di distanza l'uno dall'altro. Con prelievi effettuati a intervalli inferiori, si è al limite della capacità di rilevazione, mentre se l'intervallo è maggiore non è più possibile interpretare correttamente i dati ottenuti.

Per i test qualitativi grossolanamente quantitativi vengono anche utilizzate le apparecchiature per la misurazione dell'alcol nell'alito.

Bibliografia

Mallach H. J., Hartmann H., Schmidt V., *Alcolismo e Alcologia*, 1988, USES, Firenze.

GIOVANNI BONFIGLIO

ALDOLASI

F. *aldolase*. - I. *aldolase*. - T. *Aldolase*. - S. *aldolasa*.

L'aldolasi (ALS) o fruttoso-1,6-difosfato-D-gliceraldeide-3-fosfato liasi è un enzima della fase anaerobica del metabolismo del glicoso.

Il primo composto che si forma nella glicolisi è il glicoso-6-fosfato, che, per azione della fosfoisomerasi, si trasforma in fruttoso-6-fosfato. Questo, per azione della fosfofruttochinasi e in presenza di adenosintrifosfato (ATP), si trasforma in fruttoso-1,6-difosfato, che dall'a. viene scisso in fosfodiossiacetone e aldeide-3-fosfoglicerica secondo il seguente schema:

$$\text{glicoso-1,6-difosfato} \xrightarrow{\text{aldolasi}}$$
$$\text{diidrossiacetone fosfato} + \text{gliceraldeide-3-fosfato.}$$

Questa reazione è di estrema importanza nei processi glicolitici perché determina la scissione della catena carboniosa dell'esoso. Delle 2 sostanze tricarboniose cui la reazione dà origine, la più importante è la gliceraldeide fosfato perché costituisce il punto di partenza delle reazioni susseguenti; il diidrossiacetone fosfato, infatti, viene tutto trasformato in gliceraldeide fosfato per mezzo di una fosfotrioso isomerasi. Data la sua reversibilità, la stessa reazione avviene nei processi di sintesi dei monosaccaridi a partire dall'ac. piruvico: da ciò risulta evidente l'importanza dell'enzima anche nei processi di gliconeogenesi.

L'a. è attiva a un pH variabile da 5 a 9; quello ottimale è 6,8-7,2. La reazione è catalizzata da almeno 4 frazioni isoenzimatiche sieriche e, al *focusing* isoelettrico effettuato su estratti di tessuto epatico, l'attività enzimatica si è rivelata essere costituita da 5 frazioni distinte.

Le a. sono state caratterizzate, in base alle loro proprietà elettroforetiche, in 3 tipi parentali: A, muscolare e della maggior parte dei tessuti; B, epatica e renale; C, cerebrale. Il tipo A ha un p. m. di 160.000 d ed è costituita da 4 subunità. Contiene dei gruppi tiolici liberi, alcuni dei quali sembrano essere essenziali per l'attività catalitica. Anche il tipo B e il tipo C sono costituiti da 4 subunità polipeptidiche che differiscono nella composizione aminoacidica.

L'a. nel siero è stata determinata in passato con metodi colorimetrici. Attualmente si determina pressoché esclusivamente con metodi spettrofotometrici nell'ultravioletto. Nel metodo colorimetrico, proposto da Sibley e Lehninger e successivamente modificato, i triosi che si formano per scissione del fruttosodifosfato catalizzata dall'a. sono fatti reagire con fenilidrazina. I fenilidrazoni che si formano acquistano un colore bruno che può essere misurato a 540 nm.

Il metodo spettrofotometrico, proposto da Warburg e Christian e modificato successivamente, si avvale di 2 enzimi, la triosofosfatoisomerasi, che trasforma la quasi totalità del gliceraldeide-3-fosfato formatosi nella reazione catalizzata dall'a. in fosfodiossiacetone, e la glicerolo-3-fosfatodeidrogenasi, che riduce il fosfodiossiacetone a glicerolo-3-fosfato con contemporanea ossidazione del NADH. La diminuzione di assorbanza, dovuta all'ossidazione del NADH, misurata a 365, 340 o 334 nm, permette di determinare l'attività dell'enzima. Entrambi i metodi, ma soprattutto quello enzimatico, sono di facile esecuzione e offrono sufficienti garanzie di precisione. Attualmente è disponibile una tecnica automatica per la determinazione dell'a.

È molto importante accertarsi che la determinazione non sia eseguita su siero emolizzato, per l'alto contenuto di a. dei globuli rossi.

L'attività aldolasica viene espressa in U.I. che sostituiscono le vecchie unità legate ai vari metodi individuali.

Una U.I. esprime la quantità di enzima che, alla temperatura di 30 °C demolisce 1 μmole di substrato/min.

L'a. è largamente diffusa nei tessuti dell'organismo ed è presente soprattutto nei muscoli scheletrici. Negli altri organi l'enzima è contenuto in quantità 10-20 volte minori. I globuli rossi hanno una concentrazione di a. circa 150 volte superiore a quella del plasma. Nel siero, in condizioni normali, la concentrazione dell'enzima è di 0-8 U.I. e 2-12 U.I. per femmine e maschi, rispettivamente. I livelli sierici dei bambini e degli infanti sono 2 e 4 volte i valori degli adulti. La gravidanza e lo stato nutrizionale non influenzano i livelli dell'enzima.

A causa della larga diffusione del tessuto muscolare striato nell'organismo, lesioni anche parziali e/o subcliniche del sistema muscolare scheletrico possono determinare un aumento della concentrazione dell'a. sierica. Il lavoro muscolare eccessivo e prolungato può comportare un aumento dell'a. nel siero anche di 10 volte. Aumenti dell'a. si osservano anche in seguito a gravi traumi muscolari, dopo interventi chirurgici di una certa entità, nelle dermatomiositi, nelle miositi necrotizzanti e nella mioglobinuria, mentre i valori rimangono normali nelle atrofie muscolari da cause neurogene e nella miastenia grave.

Nelle distrofie muscolari di vario tipo l'aumento dell'attività enzimatica sierica assume una costanza e un'intensità tali da costituire un utile ausilio nella diagnosi e nel monitoraggio dell'evoluzione della malattia. Tra le varie forme di distrofia muscolare progressiva è soprattutto nel tipo Duchenne (una malattia ereditaria che colpisce il sesso maschile ed è trasmessa dalla madre, e che ha esito letale in 10-15 anni) che l'elevazione sierica dell'a., insieme con quella di altri enzimi muscolari, in particolare la creatinkinasi (CK), è costante e rilevante, probabilmente per un'alterazione della permeabilità della membrana cellulare che permette l'uscita degli enzimi dalla cellula. Nelle altre forme di distrofia muscolare e nella sindrome neuromuscolare le modificazioni di a. e di CK sono incostanti o di entità assai minore e non tali da assumere un rilievo determinante nella diagnosi. La determinazione di questi enzimi nel siero nella malattia di Duchenne è particolarmente rilevante anche perché gli enzimi stessi aumentano assai prima che la malattia sia clinicamente manifesta, per cui essa rende possibile una diagnosi precoce e, considerata la caratteristica familiare della malattia, può servire a riconoscere in fase preclinica gli altri membri della famiglia quando un caso venga accertato in una famiglia. Tuttavia, mentre la CK è elevata nel 50% circa di donne sane portatrici della malattia, e sotto quest'aspetto la sua determinazione assume una grande importanza ai fini della prevenzione, l'a. presenta solo modeste variazioni. Nel decorso della malattia, quando molte fibre muscolari sono sostituite da tessuto connettivo, le concentrazioni di CK e a. tendono a diminuire, quella della seconda più di quella della prima. A. e CK sono aumentate, anche se in modo meno marcato, nella distrofia scapolomerale di Erb, anch'essa a carattere ereditario, ma a decorso più lento della malattia di Duchenne.

Da quanto si è detto, è evidente il valore della determinazione dell'enzima a. anche ai fini della diagnosi differenziale nelle fasi precoci delle distrofie muscolari primitive e neurogene, anche se attualmente, a causa delle ancora più costanti e marcate variazioni dei livelli sierici, si ricorre prevalentemente alla determinazione dei livelli di CK.

La minor concentrazione dell'a. negli altri tessuti e organi rispetto a quella nel sistema muscolare scheletrico e, nello stesso tempo, il più elevato contenuto in essi di altri enzimi, hanno fatto sì che, ai fini clinici, la determinazione dell'a. non abbia assunto un ruolo determinante in altri processi patologici. Tuttavia, è da tenere presente il suo costante aumento nell'infarto miocardico acuto, nelle epatiti acute virali e non virali, nelle dermatomiositi, nelle anemie emolitiche e nelle policitemie. Nell'infarto miocardico il comportamento dell'a. è simile a quello dell'aspartatoaminotransferasi (AST): aumenta nel siero tra la 4ª e la 12ª h, con un accrescimento massimo tra la 24ª e la 48ª h: quindi può costituire un valido aiuto alla diagnosi precoce. Tende a ritornare normale entro il 4°-6° giorno, a meno che all'infarto non subentri uno scompenso cardiaco, nel qual caso valori elevati di a. possono persistere, costituendo ciò un elemento di un certo valore diagnostico.

Nelle epatiti acute la determinazione dell'a. può avere una rilevanza clinica; nelle forme rapidamente evolventi verso il coma epatico, l'attività dell'enzima persiste elevata quando entrambe le transaminasi cadono rapidamente, a volte fino a valori normali. I valori dell'a. permangono invece normali nelle epatopatie croniche e negli itteri ostruttivi.

L'a. è particolarmente abbondante nelle cellule neoplastiche; ciò è in rapporto con la loro elevata glicolisi. Tuttavia, un aumento, peraltro non rilevante, è stato osservato soltanto in una modesta percentuale di portatori di neoplasie estese con metastasi epatiche o muscolari, per cui, attualmente, a tale test non viene riconosciuta nessuna utilità pratica per la conferma diagnostica delle neoplasie.

Bibliografia

Henry R. J., Cannon D. C., Winkelman J. W., *Clinical Chemistry. Principles and Technics*, 1974, Harper & Row, New York.
Lehninger A. L., *Biochemistry. The Molecular Basis of Cell Structure and Function*, 1975, Wort, New York.
Pasquinelli F., *Diagnostica e tecniche di laboratorio. Chimica clinica*, 1982, Rosini, Firenze.

WANDA PIACIBELLO

ALDOSTERONE [v. vol. I, col. 1076]

La concentrazione dell'aldosterone nel plasma è molto bassa (circa 1000 volte più bassa di quella del cortisolo) ed è dell'ordine di 10-16 ng/100 ml (contro i 10 μg/100 ml del cortisolo). Per questo motivo il metodo di dosaggio dell'a. si basa attualmente sull'impiego della tecnica radioimmunologica (RIA) che ha sostituito i metodi precedentemente impiegati.

V. anche: RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONE SISTEMA (XIII, 639).

Bibliografia

Baxter J. D., Tirrel J. B., *The adrenal cortex*, in Felig P. *et al.* eds., *Endocrinology and Metabolism*, 1987, 2 ed., McGraw-Hill, New York.
Ito T. *et al.*, *Endocrinol.*, 1972, **34**, 106.

RED.

ALDOSTERONISMI: v. SURRENALI GHIANDOLE, *ipoaldosteronismo* (XIV, 1701); *iperaldosteronismo* (XIV, 1702); *terapia dell'aldosteronismo primario* (XIV, 1720; 1727).

ALDRICH, SINDROME DI: v. IMMUNODEFICIENZE (VII, 1473); IMMUNOGLOBULINE (VII, 1562); WISKOTT-ALDRICH, SINDROME DI (XV, 2315).

ALFA-1 ANTITRIPSINA

F. *α_1-antitrypsine*. - I. *α_1-antitrypsin*. - T. *α_1-Antitrypsin*. - S. *α_1-antitripsina*.

SOMMARIO

Definizione

L'alfa-1 antitripsina [α_1-AT] è una glicoproteina dotata di capacità di inibire l'attività proteolitica del siero. Essa costituisce il 90% dell'attività antiproteolitica del siero; il rimanente 10% è dovuto fondamentalmente all'α_2-macroglobulina, all'α_1-antichimotripsina, etc.

L'α_1-AT è un reattante di fase acuta, che aumenta nel siero nel corso di numerosi processi infiammatori e dopo somministrazione di estrogeni. Il deficit di α_1-AT, geneticamente determinato, si rende responsabile di alcune condizioni morbose principalmente a carico del polmone e del fegato, meno frequentemente a carico del pancreas e del rene (v. sotto).

Struttura e ruolo biologico.

L'α_1-AT è una glicoproteina costituita da esosi (12%: galattoso, mannoso, acetilesosaminofucoso, ac. N-acetilneuraminico) e da aminoacidi: ac. aspartico (9,8%), ac. glutammico (12,9%), leucina (9,9%) e cisteina. Il suo p. m. è basso, circa 52.000 e ciò spiega la facilità del suo passaggio nei differenti compartimenti dell'organismo; non è in grado però di superare la barriera placentare.

La costante di sedimentazione è dell'ordine di 3, 3-4, 4 S. Viene resa inattiva in ambiente acido; rimane stabile molto a lungo a −20 °C. La sua emivita varia da 3 a 6 giorni.

L'α_1-AT è sintetizzata probabilmente solo dal fegato: si è visto infatti che il tasso sierico si abbassa sensibilmente nell'animale epatectomizzato, mentre il trapianto di fegato permette di ripristinare seppure transitoriamente, livelli normali di α_1-AT.

L'α_1-AT è un inibitore degli enzimi proteolitici. Essa inibisce la tripsina, la chimotripsina, l'elastasi pancreatica, la collagenasi, la renina, l'urochinasi, il cofattore di Hageman, le proteasi dei leucociti e dei macrofagi, e una proteasi dell'*Aspergillus oryzae*. L'azione sulla callicreina appare trascurabile. L'inibizione della plasmina e della trombina, invece, sarebbe principalmente dovuta a inibitori sierici diversi all'α_1-AT.

Il rilievo che l'α_1-AT rappresenta il principale sistema inibitore delle proteasi dell'organismo ha fatto affermare che, in assenza di questa glicoproteina, potrebbe realizzarsi una proteolisi pressoché generalizzata.

Metodiche di determinazione

Il dosaggio dell'α_1-AT nel siero può essere effettuato mediante i seguenti 5 metodi fondamentali.

1) Elettroforesi proteica su acetato di cellulosa.
2) Dosaggio della capacità di inibizione della tripsina sierica.
3) Immunodiffusione radiale.
4) Elettroforesi in gel d'amido.
5) Focalizzazione isoelettrica in gel di poliacrilammide.

La metodica di *screening* più comune è l'immunodiffusione radiale (valori normali > 200 mg/ml), che permette una valutazione quantitativa discretamente accurata dei valori sierici dell'enzima, laddove l'elettroforesi in gel d'amido consente una determinazione qualitativa più dettagliata delle diverse varianti genetiche. Per quanto riguarda la focalizzazione isoelettrica in gel di poliacrilammide, questa metodica è dotata di maggiore potere di risoluzione e ha notevolmente accresciuto la capacità di rivelazione dei sottotipi dei vari alleli (v. sotto).

Nella pratica clinica, è rilevante il fatto che le malattie più importanti sembrano limitarsi ai soggetti con deficit grave di α_1-AT: in tali pazienti la concentrazione sierica della glicoproteina è inferiore al 40% dei valori normali, persino in presenza di stress fisiologici. Pertanto, quando c'è il sospetto di deficit di α_1-AT, i campioni di siero andrebbero preliminarmente esaminati con una metodica qualitativa e solo in presenza di basse concentrazioni il deficit andrebbe confermato con metodiche quantitative.

Aspetti genetici

Mediante l'impiego delle tecniche elettroforetiche sopra menzionate l'α_1-AT appare sotto forma di 8 bande di precipitazione di posizione e d'intensità variabili. Il siero dei soggetti con deficit grave mostra la mobilità elettroforetica più debole. Ne risulta quindi una prima classificazione in 3 gruppi fondamentali: soggetti normali, soggetti con deficit grave e soggetti con un tasso intermedio che rappresenta verosimilmente una condizione eterozigote.

I differenti fenotipi vengono rappresentati con una lettera dell'alfabeto: M (da *Medium* = mobilità elettroforetica media), S (da *Slow* = mobilità elettroforetica lenta), F (da *Fast* = mobilità elettroforetica rapida), Z (dall'ultima lettera dell'alfabeto = mobilità elettroforetica estremamente lenta), O (= assenza di banda elettroforetica; mancanza della proteina), etc.

È attualmente noto che la concentrazione sierica e la struttura dell'α_1-AT sono geneticamente controllate; gli studi hanno suggerito un modello genetico con alleli codominanti multipli su un unico *locus* autosomico, denominato Pi (da *Protease inhibitor*). Ciascun allele controlla la produzione di una forma biochimica di α_1-AT; fino a oggi sono stati identificati 26 alleli Pi differenti. La penetranza del fenotipo PiZ, in particolare, appare assai elevata rispetto a quella di PiM, tanto più quando il padre è portatore di tale fenotipo. I soggetti con fenotipo PiM presentano un tasso normale di α_1-AT. È possibile schematizzare il rapporto fra fenotipi e concentrazione sierica di α_1-AT nella maniera seguente: MM > MS > MZ > SS > SZ > ZZ. Merita poi di essere segnalato che recentemente è stato descritto un allele silente Pi⁻ (Pi *null*) il cui siero non esercita alcuna attività antitriptica.

Gli alleli sono situati su un unico *locus*, ma il cromosoma specifico portatore dei geni Pi non è stato ancora determinato. Tuttavia esiste un probabile legame tra il *locus* Pi e il *locus* Gm che codifica la sintesi delle catene pesanti delle IgG e che si troverebbe in

TAB. 1. DISTRIBUZIONE DEI DIFFERENTI FENOTIPI NELLE DIVERSE POPOLAZIONI

(da Sablayrolles B. *et al.*, 1981, modificata)

AA.	Popolazione	Numero	PiM	PiS	PiZ	PiF	PiI	PiV	PiW	PiP	Altri
Fagerhol	Norvegia	23830	0,946	0,023	0,016	0,013	0,001	0,0004	0,0002	0,0002	0,0002
Fagerhol	Spagna	378	0,866	0,112	0,012	0,003	0,001	0,003	0,002	–	–
Fagerhol	Finlandia	468	0,0996	0,003	0,001	–	–	–	–	–	–
Kellerman	Germania	516	0,879	0,021	0,009	0,090	0,001	–	–	–	–
Kellerman	Grecia	400	0,959	0,003	0,016	0,013	0,006	0,001	0,001	–	–
Kellerman	Ungheria	172	0,892	0,017	0,015	0,070	0,003	0,003	–	–	–
Kellerman	Iran	271	0,884	0,022	0,022	0,068	0,004	–	–	–	–
Kellerman	Mozambico	274	0,982	0,002	–	0,016	–	–	–	–	–
Vandeville	Bantu, Zaire	132	0,970	–	–	–	–	0,004	–	–	0,027
Kellerman	India	430	0,994	–	0,006	–	–	–	–	–	–
Kueppers	U.S.A. (S. Francisco)	188	0,938	0,043	0,016	–	–	0,003	–	–	–
Lew	U.S.A. (St. Louis)	23047	0,948	0,034	0,013	0,003	0,001	–	–	–	–
Momiyama	Giappone	960	0,990	–	0,0015	–	–	–	–	–	–
Cook	Inghilterra		0,930	0,05	0,014	0,0029	0,0002	–	–	–	–
Robinet Levy	Francia		0,9108	0,0789	0,0059	0,0013	0,0006	–	–	–	–
Sablayrolles	Francia (Midi-Pyrénées)	990	0,0885	0,094	0,012	–	0,003	–	–	–	Y.D.L 0,006

corrispondenza del cromosoma 6. Lo studio in dettaglio della mappa peptidica, infine, ha messo in evidenza notevoli differenze nella struttura glicoproteica delle varianti molecolari della α_1-AT, ma le nostre conoscenze sui meccanismi coinvolti rimangono ancora incomplete.

I differenti fenotipi di α_1-AT sono diversamente distribuiti nella popolazione. Il tipo PiM è di gran lunga il più frequente (oltre il 90%); l'incidenza del fenotipo PiZ è di circa l'1%. In effetti, la distribuzione varia ampiamente a seconda delle popolazioni studiate. Il fenotipo PiS è assai frequente nelle popolazioni iberiche, quello PiZ in Scandinavia (0,6%). I fenotipi non M sembrano di raro riscontro tra i negri africani e del tutto eccezionali tra i giapponesi (tab. 1).

Aspetti patogenetici e clinici

I deficit di α_1-AT si rendono prevalentemente responsabili di una lesione polmonare o epatica; tali alterazioni solo raramente sono simultanee in corso di carenze gravi. In presenza di deficit intermedio, invece, predomina l'alterazione a livello polmonare.

Manifestazioni polmonari

L'espressione clinica dell'impegno polmonare è fondamentalmente rappresentata dai segni di broncopneumopatia cronica ostruttiva, nelle due forme principali che corrispondono non infrequentemente a un particolare fenotipo:

a) l'*enfisema panlobulare*: si realizza in corso di deficit gravi, in particolare nei tipi ZZ, SZ, SS o allele *null*;

b) l'*enfisema centrolobulare*: corrisponde ai soggetti con tipo MZ, che presentano una incidenza di broncopneumopatia cronica ostruttiva più frequente rispetto alla popolazione normale con tipo MM.

Il quadro clinico dell'enfisema in corso di deficit α_1-AT è praticamente identico a quello riscontrabile nei soggetti enfisematosi senza deficit, a eccezione di una più precoce età d'insorgenza e di una minore frequenza di bronchite cronica (v. ENFISEMA POLMONARE*).

Per quanto riguarda la patologia respiratoria in età pediatrica, tuttora scarso è il numero delle indagini condotte. Souillet *et al.* hanno, comunque, segnalato in bambini asmatici una frequenza relativamente elevata di «fragilità respiratoria» nei soggetti con deficit ZZ o MZ.

La principale teoria patogenetica dell'enfisema in corso di deficit di α_1-AT si basa fondamentalmente sul verificarsi di uno squilibrio del normale rapporto proteasi/antiproteasi a livello alveolare: la digestione della parete alveolare sarebbe dovuta o a un'eccesso di proteasi o a un deficit del sistema proteasi-inibitore oppure alla combinazione di ambedue i fattori. Il bersaglio principale dell'aggressione enzimatica sembra essere costituito dalla elastina.

Il deficit di α_1-AT viene aggravato dal ruolo critico ben noto del fumo di tabacco nella insorgenza e progressiva evoluzione dell'enfisema (fig. 1). Infatti, il fumo esercita una azione ossidante diretta dell'α_1-AT e un potere chemiotattico per i macrofagi alveolari, che nel polmone risultano non solo più numerosi ma anche «attivati» (abituale azione chemiotattica verso particelle contenute nel fumo inalato) con conseguente liberazione di radicali ossidanti, i quali concorrono a una ulteriore inattivazione della glicoproteina. Il fumo, inoltre, provoca una liberazione lenta e costante di elastasi lisosomale e la secrezione di un fattore chemiotattico per i polimorfonucleati con concomitante produzione di elastasi leucocitaria.

Il riscontro, però, di soggetti con grave stato di carenza dell'enzima, che non mostrano alcun segno di enfisema polmonare, fa ritenere che molti fattori esogeni, oltre ovviamente al fumo, possano contribuire alla insorgenza della malattia polmonare. L'incidenza del deficit, comunque, è bassa e non tale da poter far pensare che tutti i casi di enfisema possano dipendere esclusivamente da uno stato di carenza di α_1-AT. Tuttora poco chiaro risulta il ruolo patogenetico dei deficit eterozigoti. Sembra assai probabile che altri fattori genetici, la presenza di altre antiproteasi e le variazioni nei livelli di antiossidanti endogeni svolgano un ruolo decisivo nel determinismo e mantenimento della pneumopatia (per ulteriori dettagli v. ENFISEMA POLMONARE*).

Manifestazioni epatiche

Le manifestazioni cliniche della lesione epatica sono spesso precoci; in genere affiorano già alla nascita o nei primi giorni di vita con il quadro di un ittero colestatico ed epatomegalia. L'evoluzione della sindrome avviene generalmente in due tempi: in una prima fase, clinicamente latente, l'ittero diminuisce progressivamente fino a scomparire intorno al 10° mese; tuttavia permane l'epatosplenomegalia. Dopo 1-3 anni circa s'instaura la seconda fase, caratterizzata da cirrosi epatica e ipertensione portale. Numerosi casi di cirrosi «criptogenetiche» sono stati segnalati anche nell'adulto esclusivamente con fenotipo PiZ. Una accurata indagine anamnestica permette talora, in questi soggetti, d'individuare una pregressa epatite neonatale.

I meccanismi fisiopatologici coinvolti nel determinismo della cirrosi epatica nei pazienti con fenotipo ZZ restano tuttora oscuri.

Dal momento che solo alcuni di questi soggetti sviluppano cirrosi e che l'espressione clinica dell'epatopatia si manifesta in genere nel periodo infantile, è stato postulato che fattori ambientali e infettivi associati al deficit di α_1-AT possano predisporre soggetti selezionati ad ammalare di cirrosi epatica. Questi agenti potrebbero raggiungere l'organismo attraverso il tratto alimentare e tramite il circolo portale ledere il fegato. Se si considera, inoltre, che le cellule di Kupffer rappresentano la prima linea di difesa e che esse contengono una grande quantità di proteasi, che possono essere liberate per azione di questi agenti lesivi, è facile immaginare un danno epatocellulare in assenza di α_1-AT.

Il quadro istologico appare caratteristico: al microscopio

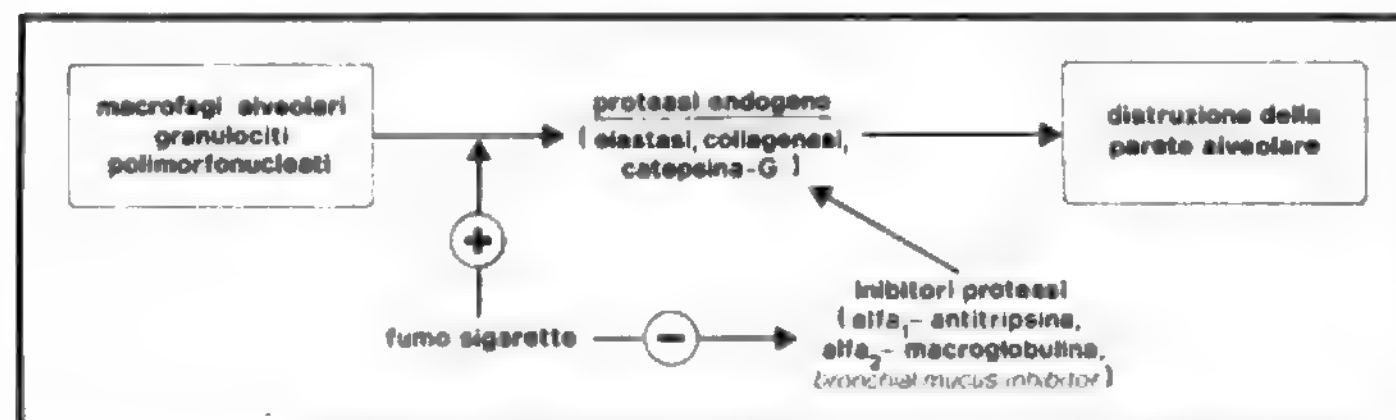



Fig. 1. Il fumo di sigarette stimola la liberazione (+) di proteasi dai macrofagi alveolari e dai granulociti con effetto distruttivo sulla parete alveolare. In condizioni normali, gli inibitori delle proteasi neutralizzano l'effetto delle proteasi e conservano la normale struttura alveolare. Il fumo di sigarette, inoltre, provoca inibizione funzionale (−) delle antiproteasi.

ottico, si rilevano all'interno degli epatociti globuli intracitoplasmatici PAS-positivi dopo digestione enzimatica con amilasi. La quantità di globuli appare maggiore nei soggetti omozigoti ZZ rispetto agli eterozigoti e subisce un incremento progressivo nel corso della malattia. L'impiego di anticorpi anti-α_1-AT, marcati con fluoresceina e perossidasi, ha messo in evidenza in questi globuli un materiale antigenicamente simile all'α_1-AT. Si è visto, inoltre, che l'accumulo intraepatocitario di α_1-AT si verifica solo nei soggetti portatori di allele Z. A questo proposito Bell valorizza la differenza strutturale tra la molecola di tipo M e quella di tipo Z: quest'ultima mostra una perdita parziale di ac. sialico e ciò spiegherebbe le modificazioni elettroforetiche e l'accumulo intraepatocitario per disturbo del trasporto attivo o per difficoltà di secrezione.

Altre condizioni morbose

Il deficit di α_1-AT è stato incriminato anche in situazioni morbose diverse dall'enfisema e dalla cirrosi, in particolare in corso di:

1) *respiratory distress syndrome* (RDS) infantile, come la malattia da membrane ialine (v. NEONATO); in tale condizione si determinerebbe un accumulo di α_1-AT a livello di queste membrane e un consumo importante dell'enzima nella fase in cui la sintesi epatica risulta transitoriamente insufficiente;

2) *malattie renali*, in genere rappresentate da forme di glomerulonefrite proliferativomembranosa: il deficit favorirebbe la comparsa di infiammazioni provocate direttamente da agenti infettivi o attraverso l'intervento di complessi immuni;

3) *pancreatite cronica* o *fibrosi pancreatica*: sono necessari ulteriori studi per chiarire tale associazione;

4) *ipogammaglobulinemia familiare*: il significato clinico della associazione tra questa forma morbosa e il deficit omozigote o eterozigote di α_1-AT è ancora incerto. Si presume, tuttavia, che le frequenti infezioni polmonari, secondarie all'ipogammaglobulinemia possano accelerare la distruzione del parenchima polmonare nei pazienti con deficit di α_1-AT.

Merita infine di essere ricordato che un deficit della glicoproteina è stato osservato anche in corso di artrite reumatoide e altre connettiviti, nanismi ipofisari, gravi forme di trombocitopenia cronica e malattia di Weber-Christian.

Prospettive terapeutiche

Dopo diversi tentativi, solo 2 tipi di intervento sembrano aver portato a risultati soddisfacenti nell'uomo. Il primo si basa sulla somministrazione di α_1-AT, estratta da leucociti umani, parzialmente purificata e infusa lentamente in vena alla dose di 4 mg alla settimana (l'emivita dell'enzima è di circa 6 giorni). Recentemente è stata provata con successo, su 9 pazienti, l'infusione mensile dell'enzima mancante. Va comunque precisato che questo tipo di terapia sostitutiva è particolarmente costoso e non esente da effetti collaterali.

Il secondo tipo di trattamento utilizza sostanze capaci di stimolare la sintesi epatica di α_1-AT; a tale scopo è stato usato con successo il danazolo (v.*), un derivato semisintetico del testosterone alla dose di 600 mg al giorno per un mese, ripetendo i cicli per più mesi.

Un altro approccio terapeutico, peraltro ancora a livello sperimentale, si basa sull'impiego di inibitori sintetici delle proteasi; in particolare sono stati provati i clormetilchetoni, potenti inibitori dell'elastasi dei neutrofili, che hanno mostrato nei modelli animali un effetto protettivo contro l'enfisema sperimentalmente indotto. Manca una sperimentazione nell'uomo perché questi agenti sono nefrotossici, epatotossici e provocano grave danno miocardico.

È evidente che l'abolizione del fumo rappresenta una misura di estrema importanza accanto alla necessità di prevenire e trattare tempestivamente le riacutizzazioni infettive bronchiali. A tale proposito risulta utile anche la vaccinazione antinfluenzale. Sono invece controindicati gli aerosol, contenenti tripsina, perché pericolosi nei pazienti con deficit di α_1-AT.

Bibliografia

Abbond R. T. *et al.*, *Amer. Rev. Respir. Dis.*, 1985, **131**, 79.
Bell O. *et al.*, *Nature*, 1973, **243**, 410.
Fagherol M. K., *Postgrad. Med. J.*, 1976, **52** (Suppl.), 73.
Gadek J. E. *et al.*, *Bull. Eur. Physiopathol. Respir.*, 1980, **16** (Suppl.), 27.
Ghishan F. K. *et al.*, *Gastroenterology*, 1983, **85**, 435.
Ingram R. H., in Braunwald E., Isselbacher K. J., Petersdorf R. G. eds., *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 1987, 11 ed., McGraw-Hill, New York.
Magnanimi R., Zaffiro A., *Medicina Riv. EMI*, 1986, **6**, 28, *bibl.*
Sablayrolles B. *et al.*, *Rev. Méd. Toulouse*, 1981, **17**, 427.
Sharp H., *Hosp. Pract.*, 1971, **6**, 83.
Souillet G. *et al.*, *Pédiatrie*, 1976, **31**, 57.
Sveger T., *Pediatrics*, 1978, **62**, 22.
Tobin M. J. *et al.*, *Arch. Intern. Med.*, 1982, **142**, 1342.
Totti N. *et al.*, *Science*, 1984, **233**, 169.

ROBERTO MAGNANIMI E ADRIANO ZAFFIRO

ALFABLOCCANTI

F. *alpha-blocants*. - I. *alpha-blockers*. - T. *Alpha-rezeptorenblocker*. - S. *alfa-bloqueantes*.

Le informazioni acquisite negli ultimi 15 anni riguardo all'organizzazione molecolare del sistema adrenergico hanno portato alla conclusione che, similmente a quanto già appurato per i recettori beta-adrenergici, anche quelli alfa debbono essere suddivisi in 2 differenti popolazioni, denominate rispettivamente *alfa*$_1$ e *alfa*$_2$. Come mostra la tab. I, questi recettori si differenziano sia per la localizzazione che

TAB. I. CLASSIFICAZIONE DEI RECETTORI ALFA IN BASE ALLA LOCALIZZAZIONE E ALLA FUNZIONE

Recettori	Localizzazione	Effetto
alfa$_1$	postsinaptici su:	
	muscolo liscio vasale	contrazione
	muscolo cardiaco	inotropo positivo
	fegato	attivaz. glicogeno fosforilazione
	S.N.C.	stimolazione
alfa$_2$ neuronali	postsinaptici su: S.N.C.	ipotensione, bradicardia
	presinaptici su:	
	neuroni NA centrali e periferici	inibiz. liberazione NA
	neuroni colinergici periferici	inibiz. liberazione ACh
	neuroni serotonergici	inibiz. liberazione 5-HT
	autorecettori S.N.C.	inibiz. scarica neuroni NA
	gangli simpatici	iperpolarizzazione
alfa$_2$ extraneuronali	piastrine	aggregazione
	pancreas	inibiz. liberazione insulina
	adipociti	inibiz. lipolisi
	muscoli lisci:	
	vasali	contrazione
	bronchiali	contrazione

NA: noradrenalina; ACh: acetilcolina; 5-HT: 5-idrossitriptamina.

TAB. II. ANTAGONISTI DEI RECETTORI ADRENERGICI E LORO IMPIEGO TERAPEUTICO

Antagonisti	Impieghi
alfa$_1$: prazosin, dapiprazolo, corinantina, alfusozin, indoramin, terazosin	ipertensione, scompenso cardiaco congestizio, ipertrofia prostatica benigna, psicosi maniacale
alfa$_2$: yohimbina, rauwolscina, idazosano	diabete, asma, obesità, psicosi depressiva

per gli effetti che mediano. I recettori alfa$_1$ sono sempre postsinaptici, mentre quelli alfa$_2$ sono sia presinaptici che postsinaptici. In genere, gli alfa$_2$ svolgono una funzione inibitoria. Vi sono, tuttavia, delle eccezioni: a livello vascolare, ad es., entrambi gli alfarecettori mediano un'azione costrittiva, sebbene le due popolazioni recettoriali siano diversamente localizzate all'interno della parete vasale: in posizione sinaptica gli alfa$_1$, in posizione extrasinaptica gli alfa$_2$. Ciò fa ritenere che gli alfa$_1$ siano l'obiettivo della noradrenalina liberata dalla terminazione nervosa, mentre gli alfa$_2$ siano principalmente stimolati dalle catecolamine circolanti. Le due popolazioni recettoriali sono inoltre disposte in differenti proporzioni nei vari distretti vascolari: a livello renale prevalgono gli alfa$_1$, a livello cerebrale gli alfa$_2$, mentre entrambi i recettori partecipano alla costrizione dei letti vascolari mesenterico e femorale.

I dati finora disponibili suggeriscono che i due recettori abbiano dimensioni e struttura molto simili, con un p. m. di circa 160.000 d. Tuttavia, che i recettori alfa$_1$ e alfa$_2$ siano differenti entità è ulteriormente provato dal loro essere associati a differenti effettori biochimici intracellulari. La stimolazione dei primi porta, infatti, al metabolismo dei fosfolipidi di membrana contenenti inositolo, con formazione di inositoltrifosfato e di 1,2-diacilglicerolo. Questi secondi messaggeri sarebbero coinvolti, rispettivamente, nella mobilizzazione del calcio e nell'attivazione della proteinchinasi C. L'attivazione dei recettori alfa$_2$, invece, è associata a un'inibizione dell'adenilciclasi, probabilmente attraverso l'azione della proteina G$_i$, regolatrice dei nucleotidi guaninici, implicati, come è noto, nella modulazione dell'attività adenilciclasica.

A questi progressi nella definizione dell'organizzazione molecolare del sistema alfa-adrenergico hanno corrisposto sostanziali progressi nella farmacologia e nell'impiego terapeutico degli alfabloccanti (tab. II). Particolarmente importante è stata l'individuazione, e il susseguente impiego, di antagonisti selettivi per i recettori alfa$_1$. Perifericamente, questi farmaci, dei quali il prazosin (v.*) è il maggiore esponente, provocano una marcata vasodilatazione sia del letto arterioso che di quello venoso, senza tuttavia provocare quella tachicardia riflessa che costituisce un importante inconveniente degli a. non selettivi (fenossibenzamina, fentolamina, etc.). Ne consegue una solida base razionale per il loro impiego nella terapia sia dell'ipertensione essenziale che delle angiopatie periferiche a base neurogena, quale il morbo di Raynaud. Inoltre, la riduzione del lavoro cardiaco che gli alfa$_1$-bloccanti provocano per la diminuzione del ritorno venoso conseguente alla dilatazione dei vasi di capacitanza, è alla base dell'impiego di questi farmaci nella terapia dello scompenso cardiaco congestizio.

Poiché i recettori alfa$_1$ mediano la risposta contrattile della muscolatura liscia delle vie urinarie alle catecolamine, il prazosin e farmaci analoghi facilitano lo svuotamento della vescica in una serie di condizioni in cui la minzione è resa difficoltosa, come, ad es., nell'ipertrofia prostatica.

Del tutto speculative restano, al momento, le ipotesi di impiego terapeutico degli alfa$_2$-bloccanti a livello periferico. Tra questi ipotetici impieghi vi è il diabete, per l'azione inibitoria dei recettori alfa$_2$ sulla secrezione di insulina, effetto, quest'ultimo, che potrebbe essere utile, assieme al blocco dell'effetto antilipolitico mediato dai recettori alfa$_2$, nella terapia dell'obesità. Poiché, infine, a livello della muscolatura liscia bronchiolare, i recettori alfa$_2$ mediano una risposta costrittiva, è stato ipotizzato l'impiego dei suoi antagonisti anche nell'asma.

Per quanto riguarda gli effetti centrali degli a. selettivi, essi stanno ricevendo una crescente attenzione nell'ambito dell'ipotesi che vuole sistemi alfa-adrenergici centrali coinvolti nella patogenesi della psicosi maniacodepressiva. Così si ritiene che la yohimbina, aumentando le concentrazioni sinaptiche di noradrenalina, abbia un'azione antidepressiva. Attraverso lo stesso meccanismo potrebbe inoltre aggravare una psicosi maniacale. Al contrario, gli alfa$_1$-bloccanti avrebbero un effetto antimaniacale. Molto tuttavia resta da fare per dimostrare la validità di queste ipotesi.

Per maggiori dettagli sulla farmacologia clinica e sulla tossicologia degli alfa$_1$-bloccanti, v. PRAZOSIN*.

Bibliografia

AMA Drug Evaluation, 1986, 6 ed., American Medical Association, Chicago.
Lipinski J. F., Cohen B. M. *et al.*, *Life Sci.*, 1987, **40**, 1947.
Meltzer H. Y. ed., *Psychopharmacology, The Third Generation of Progress*, 1987, Raven, New York.

PAOLO NENCINI

ALFAVIRUS

Genere di virus a RNA appartenente alla famiglia *Togaviridae* (v. TOGAVIRUS). Gli alfavirus erano un tempo inquadrati nel «gruppo A» degli arbovirus (v.). Sono gli agenti, tra l'altro, dell'encefalite equina dell'est, dell'encefalite equina dell'ovest, dell'encefalite equina venezuelana e di una malattia emorragica virale (da virus Chikungunya: v. FEBBRI EMORRAGICHE VIRALI*).

RED.

ALGORITMO

[dal lat. mediev. *algorithmus* (con avvicinamento al gr. *arithmòs* 'numero'), *algorismus*, der. del nome arabo (di provenienza), *al Khuwārizmī*, del matematico persiano (operoso in Spagna, intorno all'820 d. C.) Abû-Ǵa' far Muhammad ibn Mūsa, della regione persiana del Khwarizm] F. *algorithme*. - I. *algorism*; *algorithm*. - T. *Algorithmus*. - S. *algoritmo*.

Il termine ha il significato generale di «regola e procedura matematica».

In matematica pura, e in particolare nelle applicazioni, algoritmo significa oggi un complesso di operazioni matematiche (ed eventualmente di corrispondenti costruzioni fisiche, ad es., elettromagnetiche, nei computer) quali sono necessarie per arrivare alla specificazione fattuale di una premessa matematica teorica. Dunque l'a. si identifica anche con lo sviluppo di un'equazione corrispondente all'impostazione teorica di un fenomeno naturale. Ma di a. si può parlare anche nella logica simbolica, quando si affronti, per es., il calcolo proposizionale e altri argomenti.

Ne consegue che nelle scienze naturali in modo peculiare si può parlare di a. quando lo studio matematico dei fenomeni in questione non si limita all'ipotesi equazionale, ma cerca di svilupparla nelle accezioni concrete, specie attraverso l'uso delle macchine calcolatrici ed elaborative, nella

compagine strutturale-funzionale delle quali si sviluppa appunto, volta a volta e rapidamente l'a. risolutivo (cioè la serie di operazioni elettromagnetiche corrispondenti allo sviluppo formale dell'equazione).

Ora, è noto che i fenomeni biologici, come quelli fisici e chimici, sono suscettibili di rappresentazione matematica: ciò è tanto più vero e possibile ed esauriente quanto più semplice è l'oggetto dello studio e il fenomeno elementare indagato o l'astrazione ricercata in via di approssimazione. Ma anche fenomeni biologici complessi possono avere conclusioni formalizzabili in modo sufficientemente semplice da permettere appunto il tentativo dell'impostazione equazionale e il passaggio ad una sequenza algoritmica che ne permetta lo sviluppo nelle circostanze date o richieste: basti pensare a tutte le indagini stocastiche e statistiche.

L'introduzione delle macchine (teoriche, cioè rappresentate solo dagli a. di base, e pratiche, cioè effettuali) ha permesso di aggredire questioni biologiche, mediche e di popolazioni molto complesse, che senza quest'aiuto non avrebbero potuto essere affrontate: si pensi alla genetica e in particolare al rapporto tra codice genetico e sua espressione fenotipica, alle ipotesi immunogenetiche e alle caratteristiche fisicochimiche delle reazioni antigene-anticorpo, variabili a seconda delle concentrazioni e quindi anche del tempo; all'azione dei farmaci e alla diversa – nel tempo e a seconda delle condizioni di base – risposta dell'organismo; alle delicate oscillazioni funzionali dei sistemi organismici continuamente operanti, come quello respiratorio, quello cardiocircolatorio e quello neurormonale; agli spostamenti delle popolazioni e ai loro sottofondi economici e culturali, etc.

Su questa base è sorta anche una nuova scienza, la bionica (v.), che intende imitare con congegni *ad hoc* gli apparati organismici meglio conosciuti e provvedere persino alle possibili protesi, che saranno nel futuro tanto più felici e utili quanto più corrisponderanno a una serie algoritmica riccamente predisposta.

In definitiva, essendo gli organismi viventi macchine altamente autocontrollate, cioè a base cibernetica, essi saranno tanto meglio studiabili nelle loro parti quanto più le parti medesime saranno «interpretate» da impostazioni algebriche secondo i tipi o le basi di calcolo più opportuni e saranno «imitate» secondo lo sviluppo degli a. corrispondenti.

Numerosissimi esempi di questo lavoro nel campo biologico e medico si possono trovare oggi in quasi tutte le riviste e nei diversi settori, ma in particolare, e a mo' di esempio paradigmatico, nel *Journal of Theoretical Biology* (Acad. Press), giunto già al suo 128° volume. Da questa rivista si possono ricordare come esempi più semplici, gli studi sugli a. necessari per confrontare le sequenze del DNA con quelle aminoacidiche delle proteine (Landau *et al.*, 1987), quelle sui rapporti tra gradienti biochimico-metabolici e morfogenesi in tutto il mondo vivente (Harrison, 1987), quelli sugli equilibri di popolazione (Rouhani e Barton, 1987) e sui rapporti tra carattere e ritmo dell'informazione e possibilità della memoria animale (McNamara e Houston, 1987). Esempi, questi, tutti presi casualmente, poiché in realtà si tratterebbe di ricordare tutto il *corpus* di dottrina e di conoscenze specifiche che va sotto il nome di biologia (e medicina) quantitativa.

Bibliografia

Harrison L. G., *J. Theor. Biol.*, 1987, **125**, 369.
Landau G. M., Vishkin U., Nussinov R., *J. Theor. Biol.*, 1987, **126**, 483.
McNamara J. M. e Houston A. I., *J. Theor. Biol.*, 1987, **125**, 385.
Rouhani S., Barton N. H., *J. Theor. Biol.*, 1987, **126**, 51.

MASSIMO ALOISI

ALIMENTAZIONE [v. vol. I, col. 1096]

I consumi alimentari in Italia nel secondo dopoguerra

Dall'analisi dei bilanci alimentari nazionali e dalle poche inchieste campionarie sui consumi alimentari effettivi e sui bilanci di famiglia risaltano in tutta la loro evidenza i profondi mutamenti intervenuti nella struttura del regime alimentare degli italiani, specie negli ultimi 25 anni di vita nazionale. Mutamenti che, da un lato, sono serviti a compensarne gli antichi squilibri e scompensi e, dall'altro, ne hanno creato di nuovi.

Se nel primo secolo dall'Unità d'Italia la razione calorica degli italiani e le relative fonti energetiche sono rimaste pressoché immutate, è soltanto sul finire degli anni '50 che si verifica una netta inversione di tendenza (tab. I). Infatti, gli italiani, che nel triennio 1951/53 disponevano di poco più di 2300 kcal giornaliere, delle quali il 67% fornito da glicidi e il 21% da lipidi, nel triennio 1961/63 introitavano quotidianamente attorno alle 2800 kcal, delle quali il 60% assicurato da glicidi e il 26% da lipidi. Nel triennio 1971/73 la razione calorica aveva superato le 3200 kcal, provenienti per il 56% da glicidi e per il 32% da lipidi. Nel triennio 1981/84, infine, i consumi calorici si erano attestati su poco meno di 3000 kcal, delle quali soltanto il 47% apportato da glicidi e ben il 38% da lipidi!

I consumi di *grassi*, che, appena nel triennio 1951/53 si aggiravano sui 54 g giornalieri, nel triennio 1971/73 avevano superato i 110 g per raggiungere i 120 g nel triennio 1981/83, con un aumento, rispetto al 1951/53, di oltre il 120%. L'espansione dei consumi di grassi è da porre in gran parte in relazione all'aumento dei consumi di oli vegetali, per i quali, fra il 1951/53 e il 1981/83, si è registrato un incremento del 183%.

I consumi di *proteine totali*, da 68 g giornalieri registrati nel triennio 1951/53, sono passati a oltre 105 g nel triennio 1981/83, con un aumento complessivo del 54%; quelli di *proteine animali* da 22 a 64 g, con un incremento di poco più del 190%. Il rapporto *proteine animali/vegetali*, che, nel periodo di riferimento, era di 0,48, è andato progressivamente salendo sino a superare l'unità nel 1977 e a raggiungere un valore di ben 1,58 nel triennio 1981/83.

Il fortissimo incremento dei consumi di proteine animali è la conseguenza dello straordinario aumento della domanda dell'intero comparto *alimenti d'origine animale* (tab. II). Tuttavia, il maggior contributo lo hanno dato le *carni*, i cui consumi, tra l'inizio degli anni '50 e oggi, sono aumentati complessivamente del 323%, con una punta massima dell'894% nel caso delle carni di pollo. Modesti i consumi di pesce, specie se raffrontati con quelli di altri paesi, anche a minor sviluppo costiero dell'Italia. Più che soddisfacenti i consumi di uova, latte e derivati.

Quando si passi a esaminare l'andamento della domanda

TAB. I. EVOLUZIONE DEI CONSUMI CALORICI IN ITALIA DAL 1951 ALL'EPOCA ATTUALE
(da ISTAT, INN)

Periodo	CHOcal%	Fcal%	Pcal%	kcal totali*
1951/53	66.9	21.1	12.0	2322
1961/63	60.5	25.5	14.0	2794
1971/73	56.2	31.7	12.1	3226
1981/83	47.1	38.1	14.8	2966

CHOcal% = calorie fornite da glicidi. Fcal% = calorie fornite da lipidi. Pcal% = calorie fornite da proteine. * Valori *pro die/pro capite*.

TAB. II. CONSUMI DI ALIMENTI D'ORIGINE ANIMALE IN ITALIA
(kg/per abitante/anno) (da ISTAT, 1986)

	1951/53	1961/63	1971/73	1981/83	1983	1984	1985	Δ % 1985-1951/53
Carni	18,2	33,6	58,6	74,9	76,4	77,1	77,0	+ 323,08
bovina	7,2	15,7	25,1	25,2	25,4	25,2	25,1	+ 248,61
suina	5,3	6,6	12,6	21,6	22,6	23,7	23,7	+ 337,17
pollame	1,8	6,2	13,4	18,4	18,6	18,2	17,9	+ 894,44
Pesce	7,0	8,4	9,4	11,3	11,6	12,1	12,8	+ 82,86
fresco (*)	4,8	5,6	7,3	9,3	9,6	9,8	10,3	+ 114,58
secco e conservato	2,2	2,7	2,1	2,0	2,0	2,3	2,5	+ 13,64
Uova	6,8	9,2	11,1	11,5	11,6	11,8	11,6	+ 70,59
Latte	48,6	60,9	71,5	84,2	84,5	84,6	84,6	+ 74,07
Formaggi	6,9	8,9	11,0	15,0	15,4	15,8	15,8	+ 128,99

(*) dal 1981/83 pesce *surgelato* incluso.

TAB. III. CONSUMI DI ALIMENTI D'ORIGINE VEGETALE IN ITALIA
(kg/per abitante/anno) (da ISTAT, 1986)

	1951/53	1961/63	1971/73	1981/83	1983	1984	1985	Δ % 1985-1951/53
Cereali (*)	183,1	179,4	188,2	173,5	172,0	169,9	169,3	− 7,54
Leguminose	5,3	5,4	4,5	3,4	3,4	3,6	4,5	− 15,09
Ortaggi (**)	104,4	162,0	178,0	201,4	203,6	201,7	200,8	+ 92,34
patate	33,5	45,2	38,5	43,5	43,8	41,3	41,3	+ 23,28
pomodori	15,0	28,2	38,4	50,9	52,4	55,0	57,8	+ 285,33
Frutta	58,6	96,3	111,3	114,6	118,5	116,7	115,3	+ 96,76

(*) dal 1983 *orzo* e *mais* esclusi.
(**) *patate* e *pomodori* inclusi.

TAB. IV. CONSUMI DI FRUTTA IN ITALIA
(kg/per abitante/anno) (da ISTAT, 1986)

	1951/53	1961/63	1971/73	1981/83	1983	1984	1985	Δ % 1985-1951/53
Frutta fresca	58,6	96,3	111,3	114,6	118,5	116,7	115,3	+ 96,8
Mele	10,2	18,8	10,9	16,9	17,1	19,0	19,4	+ 90,2
Pere	6,2	12,0	18,6	13,0	13,1	12,8	12,8	+ 106,5
Pesche	5,8	15,5	16,6	16,5	16,8	16,5	16,5	+ 184,5
Uva da tavola	9,2	11,5	8,5	10,1	12,5	8,4	8,1	− 12,0
Agrumi	10,6	15,0	33,2	36,7	37,5	38,3	36,6	+ 245,3
Altra	16,6	23,5	23,5	21,4	21,5	21,7	21,9	+ 31,9
Banane	0,7	2,6	5,4	5,1	5,5	5,4	6,0	+ 757,1
Frutta secca e in guscio	10,3	7,9	7,2	7,6	7,7'	6,0	6,1	− 40,8
secca	7,8	4,3	3,1	3,1	3,3	3,0	3,1	− 60,3
in guscio	2,5	3,6	4,1	4,5	4,4	3,0	3,0	+ 20,0

di *alimenti d'origine vegetale* (tab. III), due aspetti balzano evidenti: da un lato, la progressiva contrazione dei consumi di leguminose e la tendenza alla stagnazione dei consumi di cereali, e dall'altro, la crescente espansione della domanda di frutta e ortaggi (tabb. III e IV). Tuttavia, anche in questo caso si rileva che, dopo il forte incremento dei consumi di frutta e ortaggi verificatosi fra l'inizio degli anni '50 e la fine degli anni '60 – e che può esser valutato attorno al 90% per la frutta ed al 70% per gli ortaggi – la domanda sembra essersi ormai stabilizzata sui valori dell'inizio del decennio, vale a dire attorno a 115 kg per abitante per anno nel caso della frutta e a 200 kg nel caso degli ortaggi.

Tralasciando di analizzare l'andamento della domanda di altri prodotti alimentari – che pure meriterebbe un esame più minuzioso – non possiamo peraltro esimerci dal segnalare, per la loro intrinseca pericolosità, che in forte espansione sono pure i consumi di saccaroso, di bevande alcoliche (tab. V) e specialmente di superalcolici. Sotto questo

TAB. V. CONSUMI DI GRASSI DA CONDIMENTO, ZUCCHERO, VINO, BIRRA IN ITALIA
(kg/per abitante/anno, salvo diversa indicazione)

(da ISTAT, 1986)

	1951/53	1961/63	1971/73	1981/83	1983	1984	1985	Δ % 1985-1951/53
Grassi animali	2.6	3.2	4.2	5.3	5.4	5.7	5.7	+ 119.23
Grassi vegetali	7.9	14.4	21.8	21.1	21.1	21.1	21.2	+ 168.35
Olio d'oliva	6.0	9.6	11.7	10.5	10.5	10.8	11.0	+ 83.33
Olio di semi	1.9	4.9	10.1	10.6	10.6	10.3	10.2	+ 436.84
Zucchero	14.0	23.0	29.5	29.2	28.2	28.1	27.9	+ 99.29
Vino (litri)	89.0	107.8	111.0	91.8	91.1	90.5	—	+ 2.02
Birra (litri)	3.1	7.2	12.8	19.4	20.9	19.5	21.6	+ 596.77

TAB. VI. VALORE ENERGETICO E CONTENUTO IN NUTRIENTI DEL REGIME ALIMENTARE DEGLI ITALIANI
(Periodo di riferimento 1980/84. Consumi medi *pro die/pro capite*)

(Istituto Nazionale della Nutrizione)

		Italia				
		Media nazionale	Nord-occidentale	Nord-orientale	Centrale	Meridionale
Energia						
totale	kcal	2966	2924	2994	2998	2942
da alcol	kcal	141	141	177	142	125
senza alcol	kcal	2825	2782	2817	2856	2817
Glicidi						
disponibili	g	355.9	340.1	349.1	354.8	363.9
solubili	g	99.9	100.6	107.1	100.1	96.5
Fibra	g	18.9	17.1	15.9	20.7	19.2
Proteine						
totali	g	105.1	105.8	103.6	107.8	103.5
animali	g	64.1	69.6	67.3	66.5	59.5
vegetali	g	40.5	35.3	35.7	40.8	43.7
Lipidi						
totali	g	120.0	121.1	123.2	122.5	116.5
animali	g	58.2	70.9	66.4	60.0	49.7
vegetali	g	61.2	49.3	55.9	61.8	66.4
Colesterolo	mg	371.8	379.9	368.7	399.7	349.6
Acidi grassi saturi totali	g	38.7	43.8	41.1	39.8	35.3
Acidi grassi polinsaturi						
Ac. oleico	g	48.4	44.4	43.0	51.7	49.2
Ac. linoleico	g	18.5	16.5	21.7	17.2	18.8
Ac. linolenico	g	1.8	1.7	1.9	1.8	1.9
Altri polinsaturi	g	0.4	0.3	0.4	0.5	0.5
Alcol	g	20.2	20.2	25.3	20.3	17.9
Vitamine						
Retinolo (Vit. A)	µg	1570	1580	1370	1660	1580
Tiamina (Vit. B_1)	mg	1.2	1.2	1.2	1.3	1.2
	mg/1000 kcal	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
Riboflavina (Vit. B_2)	mg	1.9	1.8	1.8	2.2	1.8
	mg/1000 kcal	0.6	0.6	0.6	0.7	0.6
Vit. C	mg	134	120	112	155	132
Minerali						
Calcio	mg	989	1089	972	1036	934
Ferro	mg	15.8	15.1	15.5	16.5	15.6
Sodio	mg	5213	4452	5413	4855	6192
Potassio	mg	2395	2335	2291	2487	2414

Valori arrotondati

aspetto va sottolineato che, da qualche anno, sono in lieve ma progressiva diminuzione i consumi di vino a favore di bevande alcoliche di tutt'altra nocività per l'organismo (v. ALCOLISMO*).

Da questa succinta descrizione delle tendenze di consumo degli italiani in quest'ultimo quarto di secolo – specie se le si raffronti con quanto avvenuto dall'Unità d'Italia al periodo immediatamente successivo alla fine della II guerra mondiale – balza evidente che soltanto nell'ultimo scorcio del decennio 1951/60 sono andati concretizzandosi quei radicali mutamenti delle abitudini alimentari della popolazione italiana che, in modo tanto sostanziale, hanno inciso sulla struttura della dieta abituale. È da quell'epoca, infatti, che la razione ha cominciato a espandersi in maniera tanto vertiginosa, che la domanda di proteine animali è andata accrescendosi come mai prima d'allora s'era verificato e che, nonostante il forte incremento del consumo di saccaroso, è iniziato il declino della razione glicidica a seguito della contrazione della domanda di cereali e leguminose.

E naturalmente a questo punto vien logico chiedersi come debbano esser valutate queste tendenze sotto il profilo nutrizionale. Certamente non senza una certa preoccupazione e qualche perplessità, ove si consideri che, nella dieta degli italiani, sono andati via via instaurandosi squilibri, vuoi per eccesso vuoi per difetto, che non possono non andare a incidere negativamente sullo stato di salute della collettività.

Fra gli squilibri per eccesso va annoverata l'eccessiva espansione dei consumi calorici e lipidici, alla quale fa riscontro la progressiva riduzione del dispendio energetico in conseguenza della sempre più estesa diffusione della meccanizzazione in tutti i settori produttivi e del condizionamento termico degli ambienti di vita e di lavoro. Né, sotto quest'aspetto, va trascurata l'influenza dell'etanolo, il cui elevato contenuto energetico (7 kcal/g) va ad accrescere ulteriormente il valore calorico del regime alimentare degli italiani. Come non può essere sottovalutata la potenziale rischiosità della sostituzione dei glicidi complessi con gli zuccheri semplici e in particolare con il saccaroso.

Fra gli squilibri per difetto basti menzionare quelli legati all'eccessiva raffinazione della dieta e al relativo impoverimento in fibra grezza, oltre che in non pochi altri nutrienti.

Alla base dell'evoluzione dei consumi alimentari degli italiani sono i radicali miglioramenti economici intervenuti nel Paese dal secondo dopoguerra in poi. Conseguentemente, meno nette si sono fatte le differenze fra classi sociali, specie per quanto attiene alle abitudini alimentari. I bisogni nutritivi sono in genere largamente soddisfatti e, pertanto, il potere d'acquisto cessa di essere il fattore determinante le scelte alimentari. In questa situazione, a condizionare le scelte, e quindi i consumi, sono piuttosto le preferenze individuali, l'emulazione di modelli più prestigiosi, la libertà di scelta tipica delle economie di mercato. Sul determinismo delle scelte intervengono quindi elementi irrazionali ed emozionali – e, comunque, non necessariamente legati al potere d'acquisto – che conferiscono *prestigio* anche a prodotti di non corrispondente *pregio* nutrizionale.

Ad un'analisi puramente nutrizionale dell'andamento della domanda di consumo in Italia negli ultimi anni sembrerebbe potersi evincere che la razione alimentare media è ormai ai limiti della saturazione fisiologica (tab. VI).

Alimentazione, sviluppo e società

A livello mondiale, l'equazione domanda-offerta di alimenti è fortemente squilibrata: da un lato, i paesi ricchi producono più alimenti di quanti non ne possano effettivamente consumare, dall'altro, i paesi poveri vanno incontro a un deficit alimentare via via più grave (tabb. VII e VIII). E questo nonostante che, nei paesi sottosviluppati, il tasso annuo di incremento della produzione alimentare totale sia in molti casi superiore a quello dei paesi sviluppati. Il fatto è che nei paesi ricchi l'aumento della produzione di beni alimentari si traduce in una continua espansione dei consumi individuali, mentre nei paesi poveri l'incremento della produzione, là dove si verifica, è assorbito, pressoché per intero, dall'aumento della popolazione. A ciò si aggiunga che, per riequilibrare la bilancia alimentare interna dei paesi sottosviluppati, non è sufficiente solo far fronte al fortissimo aumento della domanda di consumo indotto dall'incremento demografico (non si dimentichi che ci si trova a dover tentare di soddisfare i bisogni nutrizionali di popolazioni in vertiginosa espansione, che si accrescono a tassi del 2,6-2,9% all'anno e, in qualche caso, anche superiori). Ma occorre anche tener conto delle radicali trasformazioni cui va incontro la *struttura* della domanda alimentare a seguito dei mutamenti economici che, sia pure con diversa intensità e differente andamento, si vanno gradualmente e inarrestabilmente concretizzando in molti di questi paesi. È infatti ampiamente dimostrato (v. ALIMENTAZIONE [I, 1097, fig. 1]) che, una volta oltrepassata la soglia di soddisfazione dei bisogni nutritivi essenziali, l'aumento del reddito individuale si accompagna a modificazioni strutturali della do-

TAB. VII. DISPONIBILITÀ DI ENERGIA E NUTRIENTI IN DIVERSE REGIONI MONDIALI
(Disponibilità *pro die/pro capite*. Anno di riferimento 1981/83)
(fonte: originale Panatta su dati FAO, 1985)

Regioni mondiali	Energia (kcal)	Proteine		Grassi (g)
		animali (g)	vegetali (g)	
Mondo	2665	23,3	45,8	63,1
Paesi sviluppati	3398	57,1	42,4	128,3
Paesi in via di sviluppo	2409	11,5	47,0	40,3
Paesi sviluppati a economia di mercato	3384	59,5	39,1	140,4
Nord-America	3625 (*)	70,1 (*)	34,9	166,3 (*)
Europa Occidentale	3424	57,3	40,5	146,9
Oceania	3405	65,4	34,0	139,6
Altri	2877	46,3	43,3	80,8
Paesi in via di sviluppo a economia di mercato	2327	13,0	44,3	43,2
Africa	2172 (°)	11,0	42,2	41,8
America Latina	2633	27,3	40,0	61,6
Asia: Medio Oriente	2924	20,1	59,6 (*)	67,3
Asia: Estremo Oriente	2185	8,3	43,7	34,2
Altri	2358	21,0	31,5 (°)	49,6
Paesi a economia centralmente pianificata	2804	19,6	51,8	52,0
Asia	2583	8,2 (°)	52,8	34,0 (°)
Europa Orientale & U.R.S.S.	3429	52,0	49,1	103,2

(*) Valore più alto
(°) Valore più basso.

manda con diminuzione progressiva e costante dei consumi di alimenti di base (cereali, leguminose, feculenti, oleaginose) e, all'opposto, con aumento dei consumi di prodotti di origine animale (carni, uova, latte, derivati), di frutta e ortaggi freschi, di grassi da condimento, di zucchero da tavola. Infine, non va nemmeno trascurato che, in un sistema mondiale di economie legate dalle leggi di mercato e a esse soggette, gli alimenti – così come qualsiasi altra risorsa, rinnovabile o no – sono scambiati contro altre risorse, il che comporterebbe, a meno di opportuni interventi, l'automatica esclusione dal mercato internazionale dei paesi che non hanno nulla da scambiare e sono invece importatori di tutto: dagli alimenti ai fertilizzanti, alle fonti d'energia, alle materie prime, ai prodotti lavorati.

Di qui l'urgenza di identificare e sorvegliare le aree e le popolazioni a rischio, l'urgenza di dare assoluta priorità ai piani di azione correttiva e preventiva, l'urgenza di coordinare la programmazione e l'attuazione: in breve, la necessità non più derogabile di arrivare a una pianificazione globale delle risorse e degli interventi nel settore agroalimentare.

Nella maggior parte dei paesi in via di sviluppo, però, l'applicazione delle tecniche di pianificazione economica utilizzate nei paesi sviluppati ha portato assai spesso a risultati clamorosamente fallimentari. Una filosofia dello sviluppo che vede nell'espansione del *secondario* (di per sé, di

TAB. VIII. RIPARTIZIONE PERCENTUALE DELLA RAZIONE ENERGETICA GIORNALIERA PER NUTRIENTI IN DIVERSE REGIONI MONDIALI
(Anno di riferimento 1981/83)
(fonte: originale Panatta su dati FAO, 1985)

Regioni mondiali	Energia (kcal)	Calorie d'origine		
		glicidica (CHOcal%)	proteica (Pcal%)	lipidica (Fcal%)
Mondo	2665	68.3	10.4	21.3
Paesi sviluppati	3398	54.3	11.7	34.0
Paesi in via di sviluppo	2409	75.2	9.7	15.1
Paesi sviluppati a economia di mercato	3384	51.0	11.7	37.3
Nord-America	3625 (*)	47.1 (°)	11.6	41.3 (*)
Europa Occidentale	3424	50.0	11.4	38.6
Oceania	3405	51.4	11.7	36.9
Altri	2877	62.3	12.4 (*)	25.3
Paesi in via di sviluppo a economia di mercato	2327	73.4	9.9	16.7
Africa	2172 (°)	72.9	9.8	17.3
America Latina	2633	68.7	10.2	21.1
Asia: Medio Oriente	2924	68.4	10.9	20.7
Asia: Estremo Oriente	2185	76.4	9.5	14.1
Altri	2358	72.2	8.9 (°)	18.9
Paesi a economia centralmente pianificata	2804	73.1	10.2	16.7
Asia	2583	78.7 (*)	9.4	11.9 (°)
Europa Orientale & U.R.S.S.	3429	61.1	11.8	27.1

(*) Valore più alto
(°) Valore più basso.

natura prevalentemente urbana) una soluzione certa ai moltissimi problemi umani, sociali, economici dei paesi emergenti trascura infatti di considerare che nessun ragionevole tasso di sviluppo industriale potrebbe interamente assorbire la manodopera potenziale dei paesi emergenti.

Tra le conseguenze più vistose dell'incontrollata crescita industriale, l'esodo rurale e l'inurbamento. In molte città africane o asiatiche o latinoamericane la popolazione aumenta fra il 5 e l'11% all'anno, con tempi di raddoppiamento compresi fra 6 e 14 anni. L'inurbamento, lungi dall'essere un sano processo di alleggerimento della manodopera agricola, lungi dall'essere un fenomeno positivo e programmato, rappresenta piuttosto una scelta obbligata, operata in condizioni di estrema necessità.

L'esodo rurale giovanile e la disordinata pressione sui centri urbani hanno come conseguenza diretta la creazione attorno alle città di cinture di povertà, di alienazione, di disperazione, di emarginazione – si chiamino *bidonvilles*, *slums*, *favelas*, *colonias proletarias*, il degrado e la disgregazione del tessuto sociale non cambiano – e, come conseguenza indiretta, il progressivo, graduale invecchiamento della manodopera agricola. E, pertanto, proprio nel momento in cui più impellente si manifesta l'urgenza di passare da un'agricoltura di autosussistenza a un'agricoltura di mercato, nel settore rimangono forze culturalmente e fisicamente non più in grado di avviare quei processi di trasformazione ed espansione agraria, indispensabili per un aumento sostanziale della produttività del settore.

Per ridurre l'esodo rurale e l'inurbamento nei paesi emergenti e, contemporaneamente, ottenere alcuni importanti risultati sul piano umano e su quello economico, occorre dunque immaginare *nuovi* modelli di sviluppo o quantomeno modelli *diversi* da quelli cui siamo abituati a pensare. Modelli, comunque, che, sostituendosi a quelli fondati sulla semplice crescita economica, siano programmati a garantire la liberazione dell'uomo dai bisogni primari.

In questa direzione, le potenzialità tecniche e cognitive dei paesi emergenti andrebbero sviluppate e utilizzate per la gestione e la salvaguardia delle risorse umane e naturali e finalizzate alla definizione e all'applicazione di una strategia dello sviluppo *adeguata*. O, se si preferisce, di una strategia *compatibile* con gli archetipi alimentari tradizionali, con i costumi produttivi, con la struttura sociale, con il quadro istituzionale: comunque, di una strategia rispettosa della dignità, della cultura e della storia dell'uomo.

Per realizzare questi obiettivi, i paesi in via di sviluppo non hanno certo bisogno di importare dai paesi industrializzati né tecnologie obsolete (spesso solo in termini di resa e di costi di produzione – almeno per i paesi più industrializzati, che tendono a disfarsene cedendole alle industrie delle aree di sottosviluppo contro *royalties*, licenze di sfruttamento, materie prime, etc.), né (almeno nell'immediato) *hard technologies* a elevata sofisticazione, che richiedono un alto livello di conoscenze scientifiche e tecniche. Una delle ragioni dello scarso successo, se non addirittura, del fallimento della cosiddetta rivoluzione verde, secondo alcuni andrebbe ricercata proprio nel fatto che essa, «mentre tentava di risolvere i problemi alimentari, creava nuovi problemi di natura sociale, economica e ambientale. Le nuove tecnologie, cioè, sortivano sì l'effetto desiderato di elevare le rese agricole, ma richiedevano anche l'uso di tecniche di coltivazione che consumavano molta più energia, compresa una più massiccia applicazione di costosi fertilizzanti chimici e di pesticidi; inoltre, creavano una tendenza all'espropriazione dei contadini più poveri e meno istruiti, incapaci di adottare i nuovi metodi, con il risultato di accrescere la disoccupazione e le diseguaglianze sociali» (Botkin *et al.*, 1979).

A parere di molti (e di noi con loro) si dovrebbe dare la priorità a programmi di investimento che creino lavoro e incentivi nel settore *primario* e che utilizzino in larga misura tecnologie *alternative*, altrimenti note come «dolci» o «soffici» – *soft technologies* – o più correttamente come *appropriate*: vale a dire «tecnologie a basso costo, non inquinanti, ad alta densità di forze-lavoro, compatibili con le culture locali e pertanto comprensibili a tutti; che utilizzano solo risorse naturali rinnovabili senza sfruttarle all'eccesso e possono funzionare in un contesto decentrato ma non essere usate contro l'uomo ed i sistemi naturali» (Robin Clarke, 1973). Si consideri che il concetto di *alternativo* non va affatto confuso con quello di *primitivo*, nel senso che le tecnologie alternative di cui si parla non sono retrograde. In effetti, ciò di cui ci sembra abbiano realmente bisogno i paesi in questione è l'adozione di tecniche agronomiche avanzate e di piani di intervento flessibili, adatti e adattabili alle caratteristiche naturali degli ecosistemi per i quali sono state disegnate, tenendo a mente, in più, l'esigenza di salvaguardare le risorse esistenti dal deterioramento e dall'erosione, sicuramente inevitabili in mancanza di un'adeguata politica di gestione.

Da un punto di vista esclusivamente economico, inoltre, il ricorso alle tecnologie appropriate potrebbe rappresentare un tentativo non trascurabile di invertire la grandezza dei *fattori di produzione*. Per questa via è infatti possibile, sia pure entro certi limiti, sostituire il *capitale*, generalmente non abbondante nei paesi in via di sviluppo, con la *manodopera*, che è invece in eccesso.

Tuttavia, perchè l'impiego in agricoltura di tecnologie appropriate ad alta densità di forza-lavoro possa dare risultati pienamente soddisfacenti, ci pare che debba essere rivoluzionata la struttura produttiva di un *primario*, essenzialmente fondato sull'*autosussistenza*. Senza per questo disconoscere l'importanza dell'autoconsumo nè ipotizzarne la scomparsa, almeno nel corto e nel medio periodo. Per spiegarci meglio, riteniamo essenziale che il settore agro-alimentare viri da forme tradizionali di autosussistenza *familiare* ad una sorta di autosussistenza *comunitaria* — quale si potrebbe realizzare attraverso il movimento cooperativo — che ponga a disposizione dei lavoratori e delle loro famiglie (e quindi dell'intera comunità) i mezzi di produzione, di trasformazione, di conservazione e di distribuzione. Una volta che questo nuovo modo di produrre *insieme* si fosse consolidato, entrando a permeare di sè la cultura contadina, in una fase successiva si potrebbe pensare ad una differenziazione specialistica delle diverse attività produttive da distribuire dialetticamente tra i membri della comunità in relazione all'abilità ed alle scelte dei singoli. In una terza fase, la comunità potrebbe esplorare le possibilità e le condizioni di fattibilità per un graduale, prudente ingresso di colture non alimentari, o non direttamente prodotte per il consumo interno della comunità, come il cotone, il caffè, il tè, il cacao, etc., destinate invece a creare un reddito diretto (*cash crops*).

Molti demografi sostengono che miglioramenti economici sostanziali – quali quelli verificatisi, dalla fine del '700 a oggi, nella maggior parte dei paesi industrializzati – si accompagnano a un rapido declino della natalità. È stato questo uno dei principali temi di dibattito alla Conferenza mondiale sulla popolazione di Bucarest del 1974 (in W. P. Mauldin *et al.* [1974]) ed è anche il pilastro su cui si fonda la cosiddetta teoria della transizione demografica: *Development is the best contraceptive*. In Europa, un'importante diminuzione del tasso di fertilità si è avuta solo per livelli nazionali di reddito *pro capite* compresi entro i 600 e i 1000 dollari, vale a dire per livelli verosimilmente irraggiungibili, non foss'altro a breve scadenza, dalla maggior parte del Terzo Mondo. Tuttavia, in molti altri paesi si è avuta una drastica riduzione della natalità per livelli di reddito assai più bassi, dell'ordine dei 150-300 dollari. In questi paesi, però, era stata adottata una strategia dello sviluppo fondata sulla promozione del settore primario, sulla riforma agraria e sulla sicurezza sociale.

Noi siamo convinti che una strategia dello sviluppo concepita sulle riforme e sulla sicurezza sociale, atta a contribuire in modo sostanziale al progresso della condizione umana ed al miglioramento della qualità della vita, sia anche la strategia vincente per un efficace controllo della natalità: *Take care of the people and population will take care of itself*.

Per migliorare la condizione umana nei paesi poveri è dunque necessario immaginare una strategia dello sviluppo che non si limiti a redistribuire la ricchezza nazionale in termini puramente monetari, ancorché equitativi, ma che tenda piuttosto a soddisfare la domanda *sociale* delle popolazioni. Una strategia, cioè, che permetta a tutti, anche ai ceti meno privilegiati, l'accesso indiscriminato alla cultura e ai servizi sociali e che assicuri a tutti un lavoro libero e dignitoso, un'abitazione salubre, un'alimentazione sufficiente.

È il concetto stesso di *sviluppo*, che va ripensato. Non più l'espressione di un'inoculazione esterna, frutto della benignità paternalistica (e interessata) delle società opulente – che pretendono di disegnarne gli obiettivi e pianificarne modalità e ritmi d'attuazione – ma piuttosto il risultato di un processo di liberazione attiva: *on ne développe pas; on se développe!* (Ki-Zerbo, 1973) – che nasca per autocatalisi all'interno di comunità di soggetti attivi e liberi, che liberamente ne accettino orientamenti e mete, e dialetticamente ne programmino priorità e fasi di realizzazione. Di soggetti, soprattutto, pienamente consapevoli che, di tale modello, l'elemento motore è l'Uomo e il suo benessere l'obiettivo cui tendere.

Bibliografia

Botkin J. W., Elmandjra M., Malitza M., *Apprendimento e istruzione. Imparare il futuro*, 7° Rapp. al Club di Roma, 1979, EST Mondadori, Milano.
Brown L. R., *I limiti alla popolazione mondiale*, 1974, EST Mondadori, Milano, p. 120; 130.
Brown L. R., Eckholm E. P., *Di solo pane*, 1975, EST Mondadori, Milano, p. 225.
Clarke R., *The Pressing Need for Alternative Technology. Impact of Science on Society*, 1973, **23**, n. 4.
Cooper C., Sercovitch F., *The Channels and Mechanisms for the Transfer of Technology from Developed to Developing Countries*, 1971, UNCTAD, New York.
ISTAT, *Annuario Statistico Italiano 1986*, Roma.
Ki-Zerbo J., *On ne développe pas, on se développe*, *Cérès*, 1973, **6**, n. 4, 10.
Mauldin W. P. *et al.*, *A Report on Bucharest, Population Council, New York*, in *Stud. Fam. Plann.*, 1974, **5**, 357.
Rich W., *Smaller Families through Social and Economic Progress*, 1973, Monogr. 7, Overseas Development Council, Washington.

GIOVANNI BATTISTA PANATTA

ALIMENTI [v. vol. I, col. 1121]

CLASSIFICAZIONE FUNZIONALE DEGLI ALIMENTI

Nell'impostare una dieta fisiologicamente adeguata ed equilibrata occorre seguire una procedura logica che, assai schematicamente, può distinguersi in due fasi: in una prima fase, si deve stabilire a quanto ammontano i bisogni individuali di energia e di singoli nutrienti — organici o inorganici che siano — in relazione all'età, al sesso, all'attività lavorativa, alle condizioni ambientali, all'eventuale concomitanza di condizioni di stress fisiologico (quali, ad es., l'adolescenza, la gravidanza, l'allattamento) o patologico; nella fase successiva, occorre scegliere gli alimenti e fissarne le quantità giornaliere di consumo. Questo secondo

stadio sembrerebbe il più semplice. In realtà presuppone una conoscenza approfondita, non solo della composizione in nutrienti dei singoli a., ma anche e soprattutto dell'esatto ruolo nutrizionale che ognuno di essi è deputato a svolgere nel regime alimentare quotidiano.

Per facilitare quest'operazione dal punto di vista pratico, si usa suddividere gli a. in *gruppi funzionali*. Vale a dire in categorie, che tengano conto, non tanto, o non solo, del patrimonio nutritivo dei singoli a., quanto piuttosto del ruolo prevalente svolto nell'economia generale della razione alimentare (e che spesso prescinde dal contenuto assoluto di nutrienti).

Sotto quest'aspetto, illuminante può essere l'esempio del comune prezzemolo (*Petroselinum sativum*), ricco di Vit. C (162 mg per 100 g di parte edibile contro i 45-50 mg negli agrumi) e di Vit. A (retinolo-equivalenti: 943 μg nel prezzemolo; 960 μg nel burro; 360 μg nelle albicocche). Tuttavia, il prezzemolo può essere considerato realmente una fonte apprezzabile di Vit. C e di retinolo? Certamente no, quando si consideri che il suo ruolo è generalmente limitato a quello di un condimento, vale a dire di un prodotto utilizzato in cucina in piccole quantità, sufficienti a rendere più sapide le preparazioni culinarie, ma irrilevanti sul piano nutrizionale.

Classicamente, ciascun *gruppo* comprende a. *equivalenti* sotto il profilo nutrizionale, vale a dire a. che apportano la *stessa qualità* di nutrienti, seppur non necessariamente nelle *medesime quantità*.

Di queste classificazioni ne sono state proposte numerose sia in Italia che all'estero. Tra le prime ricorderemo:

a) quella dell'ormai scomparsa A.A.I. (Amministrazione per le attività assistenziali italiane ed internazionali), che distingueva gli a. in 5 gruppi: 1) latte e derivati; 2) carni, uova, pesci e leguminose; 3) ortaggi; 4) frutta; 5) cereali e sostanze grasse (successivamente ridotti a 3, riunendo assieme, in un solo gruppo, latte, carni, uova, pesci e leguminose, e, in un altro, ortaggi e frutta);

b) quella proposta dall'Istituto Nazionale della Nutrizione (I.N.N.), e riportata in tab. I, in base alla quale gli a. vengono suddivisi in 7 gruppi;

c) quella suggerita da Fidanza (1984), che distingue gli a. in 2 categorie fondamentali: quella degli a. *primari* e quella dei *secondari* (o accessori). Gli a. *primari*, a loro volta, vengono suddivisi in 6 gruppi: 1) latte e derivati; 2) carni, pesce, uova; 3) legumi secchi; 4) cereali e patate; 5) sostanze grasse; 6) ortaggi e frutta. Tra gli alimenti *secondari* sono compresi i cosiddetti *nervini*, le erbe aromatiche, le spezie. In pratica, questa classificazione non si discosta granché dalla precedente, salvo differenze di poco conto.

TAB. I. I SETTE GRUPPI FONDAMENTALI DI ALIMENTI
(Istituto Nazionale della Nutrizione)

Gruppo	Alimenti	Ruolo nutrizionale
1	Carni, pesci, uova	Proteine di elevata qualità, ferro, alcune vitamine del gruppo B
2	Latte e derivati	Calcio, proteine di elevata qualità, alcune vitamine del gruppo B
3	Cereali e tuberi	Glicidi, proteine di scarsa qualità, alcune vitamine del gruppo B
4	Legumi	Proteine di media qualità, ferro, alcune vitamine del gruppo B
5	Grassi da condimento	Grassi, ac. linoleico
6	Ortaggi e frutta (fonti di Vit. A)	Provitamina A (carotene), altre vitamine, minerali, fibra
7	Ortaggi e frutta (fonti di Vit. C)	Vit. C, altre vitamine, minerali, fibra

Tra le seconde, ci limiteremo a ricordare la classificazione *funzionale* di Sinclair & Hollingsworth (1969), che ne ricalca un'analoga elaborata nel periodo bellico dal Combined Food Board (1944), e che prevede la suddivisione degli a. in 5 gruppi: 1) oli e grassi (burro e margarine incluse), zuccheri e sciroppi, cereali, patate, legumi e noci; 2) latte e derivati (burro escluso), carni (inclusi gli insaccati, le carni in scatola e gli estratti di carne), pollame, prodotti della pesca, uova; 3) frutta, ortaggi foliari, altri ortaggi; 4) bevande; 5) condimenti.

Pur riconoscendo l'intrinseca validità delle classificazioni proposte dall'I.N.N. e da Fidanza — delle quali, peraltro, non condividiamo del tutto l'idea di accorpare in un solo gruppo *cereali* e *tuberi* — a noi pare più utile e soprattutto più pratico, tanto per il medico che per il profano, seguire, nel classificare gli a., una via diversa. Ci pare, infatti, che nella scelta degli a. si dovrebbe di volta in volta tener conto della molteplicità di funzioni svolte da ognuno di essi nel contesto della razione. Come si è già accennato, infatti, gli a. sono chiamati a svolgere più funzioni a un tempo in relazione all'intrinseco patrimonio nutritivo di ognuno di essi ed alle quantità effettivamente consumate.

Riunire, ad es., le carni, il latte e i suoi derivati in unico gruppo funzionale, significa trascurare che questi a. svolgono ognuno ruoli diversi, non sempre e non del tutto sovrapponibili. Se è vero che latte e carni apportano entrambi proteine di buona qualità, è anche vero, intanto, che, dal punto di vista meramente quantitativo, il loro contributo è assai differente: 3,5 g di proteine per 100 g il primo, 20 g circa le seconde. Ma le differenze non si esauriscono qui. Le carni, al contrario del latte e dei suoi derivati, sono ricche di ferro, di tiamina (Vit. B_1), di niacina (Vit. PP), ma poverissime di calcio e riboflavina (Vit. B_2). Esattamente l'opposto si verifica con il latte ed i suoi derivati: ricchi di calcio e di riboflavina, ma poverissimi di ferro e di tiamina.

In proposito, val certo la pena menzionare che in Italia il consumo *pro capite* di latte è, in media, poco più di 230 g al giorno (v. ALIMENTAZIONE*). Il che vuol dire che il latte contribuisce alla razione giornaliera con un apporto di 7 g di proteine, di 8 g di grassi e di circa 140 kcal. Ebbene, quando si consideri che la razione media degli italiani è fortemente eccedente sia per i consumi energetici che per i consumi di grassi e di proteine (e, in particolare, di proteine animali), ci si rende conto che, in questo senso, il latte svolge un ruolo del tutto marginale. Tanto marginale che potrebbe addirittura risultare conveniente eliminarlo dalla dieta abituale. Ma soltanto, si badi bene, se il ruolo del latte, si esaurisse nel suo modesto apporto energetico e proteico. In realtà, le cose stanno in maniera ben diversa. Il latte, infatti, assieme ai formaggi (e in parte anche alle uova) costituisce una delle principali fonti di riboflavina, di calcio, di cationi della nostra dieta. È proprio il contenuto di questi nutrienti che rende la funzione alimentare del latte e dei suoi derivati preziosissima, quasi insostituibile. O, quanto meno, difficilmente vicariabile, specie quando più intensi si fanno i bisogni di calcio, come nell'età evolutiva e in quella involutiva, in gravidanza, nell'allattamento.

Considerazioni del tutto diverse dovremmo fare se ci trovassimo di fronte a una dieta drasticamente ipocalorica e/o ipoproteica, ai limiti della soddisfazione dei bisogni più elementari o addirittura della sopravvivenza. È evidente che, in questo caso, il latte avrebbe tutt'altro significato e peso.

Si giudichi, ad es., quale potrebbe essere l'impatto nutrizionale degli stessi 230 g di latte, consumati giornalmente in Italia, nella

dieta di un paese come il Ghana. Secondo stime della FAO (1985), la dieta ghanaese apporta in media 1621 kcal al giorno, 28,1 g di grassi e 37,4 g di proteine totali (delle quali solo 12,1 g d'origine animale). In una situazione del genere, la supplementazione del regime, anche con soli 230 g di latte al giorno, ne modificherebbe la struttura in maniera sostanziale. Le disponibilità di consumo di lipidi aumenterebbero, infatti, del 28%, l'introito di proteine totali migliorerebbe del 19% e quello di proteine animali di ben il 59%. Con ciò, ovviamente, non vuol dirsi che la via per correggere i molti e gravissimi squilibri nutrizionali che affliggono la gran parte dei paesi in via di sviluppo passi attraverso programmi caritativi soltanto assistenziali, che prevedano la collocazione nelle aree di sottosviluppo delle eccedenze di latte dei paesi ricchi (sull'argomento si rimanda alla voce ALIMENTAZIONE*).

Sulla base di queste considerazioni — e di altre che sarebbe fuor di luogo trattare in questa sede — proponiamo la classificazione degli a. *per categorie d'apporto prevalente*, riportata nella tab. II perché di uso più pratico anche per l'inesperto e perché più immediatamente indicativa delle molteplici funzioni nutritive degli alimenti.

Questa classificazione, anziché distinguere gli alimenti in pochi gruppi funzionali — che non ne pongono nel giusto risalto la molteplicità dei ruoli — individua preliminarmente una ventilazione di nutrienti *chiave* e, successivamente, ne identifica le fonti alimentari *prevalenti* (prevalenti nel senso più in alto indicato).

Nella classificazione, oltre all'energia vengono presi in considerazione 9 nutrienti o gruppi di nutrienti: proteine, lipidi insaturi, tiamina, riboflavina, Vit. C, retinolo, ferro, calcio, cationi. Le proteine, a loro volta, sono ulteriormente suddivise in 3 gruppi in relazione alla qualità: *elevata, media, scarsa*. A questi 12 gruppi, così risultanti, si è ritenuto di aggiungerne un tredicesimo, quello della fibra, di cui sempre più si riconosce il ruolo nutrizionale, complementare quanto si vuole, ma assolutamente insostituibile.

Ci si può chiedere perché mai sono stati considerati solo nove gruppi di nutrienti e non più. Perché, ad es., sono state escluse vitamine come la niacina o i folati o i tocoferoli, o elementi minerali come lo iodio. Certamente non perché i nutrienti esclusi non siano indispensabili al pari di quelli inseriti nella classificazione; il fatto è che, se nella dieta abituale entrano *tutti* gli alimenti che la natura pone a disposizione dell'uomo, e nelle *quantità* atte a soddisfare i bisogni calorici e di nutrienti riportati nella classificazione, si può esser sicuri che sarà assicurata la copertura anche degli altri principi nutritivi.

A margine del problema dell'identificazione del ruolo nutrizionale che ogni a. è chiamato a svolgere, è doveroso sottolineare che per un'alimentazione sana ed equilibrata occorre tener conto di due regole fondamentali.

Primo, che l'uomo è, per sua natura, onnivoro, come stanno a indicare e la sua dentatura e la sua *costellazione* enzimatica digestiva, e che, pertanto, deve trarre i nutrienti di cui necessita tanto dagli a. del mondo animale che da quelli del mondo vegetale, senza operare esclusioni di sorta, che non trovano alcuna motivata giustificazione. Secondo, che nessun a. naturale è completo, cioè in grado di soddisfare, da solo, i bisogni nutritivi di un individuo.

Con una sola eccezione, invero: il *latte materno* e per il solo periodo previsto dalla natura (6 mesi circa, nel caso della specie umana). Ma il latte materno non può essere inteso come un a., ma piuttosto come una *dieta*. E, comunque, a ben guardare, la regola che nessun a. è completo vale anche per il latte muliebre, quando si consideri che per assicurare i bisogni di ferro del lattante, la natura ha disegnato un sistema che prescinde dall'apporto esogeno e che prevede invece la costituzione di riserve endogene nel corso della vita intrauterina.

TAB. II. CLASSIFICAZIONE DEGLI ALIMENTI PER CATEGORIE D'APPORTO PREVALENTE DI NUTRIENTI

(Originale Panatta)

Gruppo	
01	*Energia* Oli e grassi; formaggi e latticini Cereali (pane, pasta, riso, mais); leguminose secche (fagioli, ceci, lenticchie); zucchero, alcol
02	*Proteine di elevata qualità* Carni; prodotti della pesca; uova; latte, formaggi, latticini Alcune leguminose (soja)
03	*Proteine di media qualità* Leguminose secche; alcuni cereali (riso)
04	*Proteine di scarsa qualità* Cereali; tuberi (patate, batate) e feculenti (manioca, taro, igname)
05	*Lipidi insaturi* (ac. linoleico) Oli vegetali (di oliva, di semi); alcuni pesci
06	*Tiamina* (Vit. B_1) Carni, frattaglie; uova Cereali; leguminose secche
07	*Riboflavina* (Vit. B_2) Latte, formaggi, latticini; frattaglie; uova
08	*Vit. C* Alcune frutta fresche (agrumi, fragole, ciliege, etc.); alcuni ortaggi freschi (broccoli, cavoli, cavolfiori, pomodori, peperoni); alcune verdure fresche (broccoletti, lattuga, radicchio, spinaci); tuberi (patate)
09	*Retinolo-equivalenti* (Vit. A, β-carotene e altre sostanze ad attività provitaminica A) Alcune carni, frattaglie; uova; formaggi, burro Alcuni ortaggi (carote); alcune verdure (spinaci, radicchio, insalate); alcune frutta (pesche, albicocche)
10	*Ferro* Carni, frattaglie; prodotti della pesca; uova Cereali; leguminose secche; alcuni ortaggi (spinaci, carciofi); frutta secca (mandorle, fichi secchi)
11	*Calcio* Latte, formaggi, latticini; uova Leguminose secche; alcune frutta secche (mandorle, fichi secchi)
12	*Cationi* Ortaggi freschi (leguminose fresche incluse); tuberi (patate); frutta fresca
13	*Fibra* Cereali integrali, leguminose secche; ortaggi; frutta

La classificazione da noi proposta nella tab. II è stata redatta appunto sulla base di queste considerazioni, nell'intento, si ribadisce, di facilitare l'identificazione dei possibili ruoli nutrizionali degli a. Una volta individuati questi ruoli, sarà infatti più agevole coniugare convenientemente gli a. tra di loro e assicurare il necessario apporto di energia e di nutrienti con una dieta varia e gradevole.

Bibliografia

Fidanza F., *Alimenti e tabelle di composizione*, in Fidanza F., Liguori G. eds., *Nutrizione umana*, 1984, Idelson, Napoli, cap. 11, pp. 221-238.

I.N.N., *I sette gruppi fondamentali di alimenti*, in AA. VV., *Mangiare meglio per vivere meglio*, 1987, Selezione Reader's Digest, Milano, pp. 82-100.

Sinclair H. M., Hollingsworth D. F., *Hutchinson's Food and the Principles of Nutrition*, 1969, 12 ed., Arnold, London, p. 273.

GIOVANNI BATTISTA PANATTA

ALLARME [v. vol. I, col. 1263]

Errata-corrige

I rinvii di col. 1263 a NEURASTENIA; PSICONEVROSI sono errati: *corrige* V. NEVRASTENIA (X, 1099).

ALLATTAMENTO [v. vol. I, col. 1263]

SOMMARIO

Allattamento artificiale

I progressi compiuti in questi ultimi anni nell'ambito dei diversi aspetti dell'allattamento hanno riguardato principalmente l'allattamento artificiale. Attualmente il latte di mucca viene generalmente sconsigliato prima del 7°-8° mese, mentre il latte evaporato e il latte condensato vengono impiegati raramente e solo dopo il 1° anno di vita. Vengono così generalmente utilizzati 2 tipi principali di latti artificiali: i «latti adattati» e i «latti di seguito».

Latti adattati

Fino a circa 20 anni or sono, da molti pediatri venivano ancora ampiamente usati i primi latti in polvere dell'industria, che non erano altro che un comune latte vaccino polverizzato, oppure erano un latte vaccino solo scarsamente modificato. Ma poi prevalse giustamente l'opinione, basata su dati clinici e biochimici sempre più dimostrativi, che tra i latti dell'industria fossero preferibili quelli aventi molte delle caratteristiche del latte di donna (tab. I), cioè quei latti, quasi tutti in polvere, chiamati inizialmente *maternizzati* o *umanizzati*, e poi, circa 15 anni or sono, *latti adattati*; e rapidamente si giunse, da parte di molti pediatri, sia in Italia che all'estero, a ritenere valido il concetto che i latti adattati da usare nei primi 4 mesi di vita dovessero avere una composizione uguale a quella conosciuta per il latte di donna. Tale concetto fu accettato da molti studiosi fino a oltre la metà degli anni '70.

TAB. I. COMPOSIZIONE DEL LATTE DI DONNA E DEL LATTE DI MUCCA (PER LITRO)

(da Bulgarelli, 1985)

	Latte di donna	Latte di mucca
Proteine	8,9‰	32‰
Caseina	2,5‰	26-27,3‰
Proteine del siero di latte	6,4‰	5,8‰
Lipidi	37-40‰	37‰
Lattosio	60‰ (inoltre 10-12‰ di altri carboidrati, quasi esclusivamente oligosaccaridi)	48‰ (inoltre 1‰ di altri carboidrati)
Sostanze inorganiche	2‰	6-7‰
Valore calorico per litro	690 cal	660 cal
Calcio	mg 300-340	mg 1170-1800
Fosforo	mg 140-150	mg 900-1900
Magnesio	mg 40	mg 120-130
Potassio	mEq 13-14	mEq 35
Sodio	mEq 6-9	mEq 22
Cloro	mEq 11	mEq 29
Ferro	mg 0,3-0,6	mg 0,3-0,6
Fluoro	< mg 0,2	< mg 0,2

TAB. II. LATTI «ADATTATI» IN POLVERE
(in commercio in Italia nel 1988)

Carboidrati: **solo lattoso**	*Carboidrati:* **lattoso (prevalente) ed altri carboidrati (generalmente maltodestrine)**
Mellin 1	Eulac
Nan	Vivena
Humana 2	Nidina 1
Premium	Aptamil
Preaptamil	Humana-Babyfit
S-26	Nutrilac
Nursilat	Pelargon (acidificato)
Similac	Addilat (acidificato)
Nativà	Bebelac (acidificato)
Bebelac	Pantolac (acidificato)

Oggi, invece, nessuno tra i latti adattati in commercio in Italia, di produzione sia italiana che straniera, pur distaccandosi nettamente dalla composizione del latte vaccino da cui deriva, ha una concentrazione dei vari componenti uguale o quasi a quella che, in base alle ricerche biochimiche, è nota per il latte di donna (tab. II).

Quasi tutti i latti adattati, pur presentando tra di loro sensibili differenze (tanto da indurre ancora a parlare, come preciseremo, di almeno 2 «gruppi»), posseggono, *rispetto al latte di donna*, una più elevata quantità della maggior parte dei costituenti noti dei latti, cioè una maggior quantità di proteine, di Ca, di P, di Mg, di Fe, della maggior parte degli oligoelementi e delle vitamine; e una buona parte di essi (il gruppo dei latti che in passato venivano chiamati «parzialmente umanizzati» e oggi vengono generalmente definiti *parzialmente adattati*), contiene anche maltodestrine.

Anche i suggerimenti dell'ESPGAN (*European Society Pediatric Gastroenterology and Nutrition*), formulati nel 1976 e pubblicati nel 1977, sono stati a favore della composizione ora citata, che, rispetto a quella del latte di donna risulta notevolmente più ricca per quel che riguarda la maggior parte dei costituenti del latte, e anche l'ESPGAN accetta sia i latti adattati contenenti solamente lattoso, sia i latti adattati che contengono anche una piccola quantità di maltodestrine.

A quei latti adattati aventi una composizione il più vicino possibile a quella conosciuta per il latte di donna si sono preferiti quei latti adattati che hanno composizione sensibilmente diversa a causa specialmente di una maggiore quantità di molti costituenti, anzitutto sulla base dei risultati clinici e perché si è dimostrato che molti costituenti del latte, quando sono contenuti nel latte di mucca e anche nei latti adattati, vengono digeriti e assorbiti assai meno bene che quando fanno parte di quello di donna.

Senza dubbio ciò dipende in buona parte dal fatto che nel latte di donna sono presenti molte sostanze non ancora individuate, alcune delle quali, così come i numerosissimi oligosaccaridi in esso riscontrati recentemente, probabilmente agiscono anche da modulatori, che fanno tollerare e utilizzare nel migliore dei modi i diversi costituenti del latte. Un latte «totalmente adattato» potrà

essere prodotto solo quando si conoscerà completamente la composizione del latte di donna: ma ciò, purtroppo, molto probabilmente è solo utopia.

Comunque, i latti adattati attualmente in commercio hanno permesso di effettuare, nell'allattamento artificiale del lattante, un enorme passo avanti, specialmente perché *rispetto alla composizione del latte vaccino* presentano un maggior contenuto in acidi grassi insaturi e specialmente in acidi grassi polinsaturi essenziali, una riduzione della quantità totale delle proteine e un rapporto tra la caseina e le proteine del siero di latte che è vicino a quello che è presente nel latte di donna, una diminuzione del contenuto in Ca, in P, in Na, in Cl, in K, un aumento del Fe, dello Zn e del Cu, con giusto rapporto tra questi due oligoelementi, una maggior quantità di parecchi altri oligoelementi e di alcune vitamine, etc.

Oggi non esistono notevoli divergenze riguardo alla composizione che debbono avere i latti adattati. Si seguita per lo più a distinguerli in 2 gruppi, quello dei latti «adattati» (intesi, grosso modo, come «latti totalmente adattati») e quello dei latti «parzialmente adattati»: ma, in realtà, tutti i latti «adattati» attualmente in commercio sono «parzialmente adattati», in quanto l'industria, come abbiamo sottolineato, li preferisce sensibilmente diversi, per quel che riguarda la quantità di molti costituenti, rispetto alla composizione conosciuta del latte di donna. Praticamente, vi è tra i due gruppi una sola differenza importante, che riguarda i carboidrati, i quali sono rappresentati solo dal lattoso (per lo più 70-72 g/l) nel primo gruppo e invece da lattoso (nettamente prevalente) più maltodestrine (in non grande quantità) nel secondo gruppo. Quasi certamente, perciò, nei prossimi anni non si parlerà più di un gruppo di «latti adattati» e di un gruppo di «latti parzialmente adattati». Si parlerà invece, quasi certamente, solamente di latti adattati, essendosi preso nota del fatto che tutti i latti adattati in commercio sono, giustamente, solo «parzialmente adattati»; e probabilmente, per quel che riguarda i carboidrati, si preciserà solo, per ogni latte, se si tratta di un latte adattato contenente lattoso, oppure di un latte adattato contenente lattoso più altri carboidrati.

Aggiungiamo che molti studiosi, da alcuni anni, preferiscono il gruppo dei latti adattati che contengono, oltre a lattoso, anche altri carboidrati, particolarmente maltodestrine, che sono poco fermentescibili. Questa preferenza deriva dai risultati clinici (come il possibile sviluppo di diarrea fermentativa, per eccesso di lattoso, negli alimentati con latti adattati contenenti solo lattoso), suffragati dalle recenti ricerche sulla composizione del latte di donna, che hanno dimostrato che, per litro, esso non contiene 70-72 g di lattoso (come si riteneva quando furono creati i latti adattati contenenti solo lattoso), bensì 60 g di lattoso e 10-12 g di oligosaccaridi. Dato che questi oligosaccaridi del latte di donna sono numerosi, cioè più di 50, di struttura complessa e molto diversi l'uno dall'altro, e quindi l'industria non è ancora in grado di inserirli nei latti adattati, attualmente i latti da preferire sono probabilmente quelli che posseggono 60 g, o poco più, di lattoso e 10-12 g, o poco più, di una miscela di maltodestrine, cioè di una miscela di disaccaridi e oligosaccaridi, che, in base all'esperienza clinica, è ben tollerata anche nei lattanti più piccoli.

Per quel che riguarda la concentrazione della polvere in acqua, nei primi anni della loro utilizzazione i latti adattati contenenti solo lattoso furono consigliati in un'unica concentrazione (la concentrazione standard per ognuno di essi, compresa generalmente tra il 13 e il 14%) dalla nascita fino ai 6-7 mesi; ma poi, nelle prime settimane di vita, si osservarono frequentemente diarree fermentative, dato che il neonato non tollera forti quantità di lattoso. Perciò oggi si consiglia di ridurre al 10% la concentrazione nelle prime 2 settimane.

Se si usano latti adattati contenenti anche maltodestrine, nelle prime 2 settimane si consiglia la concentrazione del 10-12%. Con questi latti la concentrazione, dopo essere stata del 13-14%, nel 4°-5° mese può essere aumentata fino al 15-16%, dato che, non apportando un'esagerata quantità di lattoso, anche tale concentrazione generalmente è ben tollerata.

Latti di seguito o di proseguimento

Questi latti, anch'essi per lo più in polvere, generalmente vengono consigliati a partire dal 4° mese.

L'epoca del divezzamento richiede la sostituzione del latte usato fino a quel momento. Se il bambino è allattato al seno, dopo il 4°-5° mese si sostituisce progressivamente il latte materno con un altro latte. Fino a non molti anni or sono si ricorreva generalmente al latte vaccino un po' diluito; ma attualmente si ritiene che il latte vaccino, troppo diverso dal latte di donna, sia sconsigliabile prima del 7°-8° mese e, secondo alcuni pediatri, addirittura fino verso la fine del 1° anno di vita. D'altra parte, se si usa un latte adattato dopo il 4° mese, esso deve avere una concentrazione superiore a quella standard, altrimenti non permette accrescimento e sviluppo ottimali: ma l'aumento della concentrazione, se il latte adattato contiene tra i carboidrati solo lattoso, può provocare una diarrea fermentativa. Se il latte è del gruppo «parzialmente adattato» e quindi contiene una quantità non esagerata di lattoso e una discreta quantità di maltodestrine, che sono poco fermentescibili, l'aumento di concentrazione (15-16%) dopo il 4° mese non provoca quasi mai diarrea: però anche con questo latte vi può essere qualche carenza nutrizionale qualitativa. Perciò alcuni studiosi hanno ideato, per l'inizio del divezzamento, il «latte di proseguimento». La composizione che l'ESPGAN ritiene preferibile è presentata nella tab. III.

Secondo l'ESPGAN, il latte di seguito deve costituire almeno il 50% del volume dell'alimento giornaliero del lattante; il rimanente dovrà essere fornito dagli altri alimenti, progressivamente adatti per il divezzamento.

Il costo è superiore a quello del latte vaccino, ma inferiore a quello dei latti adattati.

Tra i miglioramenti auspicabili è da suggerire che il rapporto tra la caseina e le proteine del siero del latte non resti quello del latte di mucca, che è di 82/28, o non sia solo discretamente migliorato, come è in alcuni di tali latti: dovrebbe divenire uguale a quello del latte di donna, che è di

TAB. III. COMPOSIZIONE (MINIMI E MASSIMI) PER I «LATTI DI SEGUITO»
(dall'«ESPGAN Committee on Nutrition», 1981)

Energia	cal/litro	600-850
Proteine	g/litro	20-37
Grassi	g/litro	20-40 *
Carboidrati	g/litro	57-86
Sodio	mEq/litro	7-25
Potassio	mEq/litro	14-34
Cloro	mEq/litro	11-29
Calcio	mg/litro	> 600
Fosforo	mg/litro	> 400
Ca/P		1-2
Magnesio	mg/litro	> 40
Ferro	mg/litro	7-14

* Ac. linoleico superiore a g 3/l

28/82. È auspicabile, inoltre, che nei futuri latti di seguito gli acidi grassi saturi non seguitino a prevalere sugli insaturi, come si nota invece nella maggior parte di tali latti. Questi ulteriori miglioramenti richiederanno però un aumento dei costi.

Latti per prematuri

In Italia vengono usati generalmente nelle confezioni in polvere. Riguardo alla composizione di questi latti, si rimanda a PREMATURITÀ (XII, 988).

Latti in polvere (o liquidi) acidificati

In Italia, e nelle altre nazioni ad alto livello di civiltà, essi oggi vengono usati molto più di rado, specialmente perché i moderni latti adattati presentano una sterilità superiore a quella del passato e inoltre hanno una composizione che rende abbastanza facile, anche senza l'aiuto dell'acidificazione, la digestione e l'assorbimento dei vari nutrienti.

Essi vengono consigliati quasi esclusivamente per le famiglie in condizioni socioculturali scadenti, specialmente nelle regioni, e nelle stagioni, molto calde: e vengono esclusi quelli che non siano più o meno nettamente adattati.

Latti liquidi

I latti liquidi «adattati» sono poco usati nel nostro Paese e in molte nazioni europee, mentre negli U.S.A. posseggono da molti anni una diffusione assai superiore a quella degli analoghi latti in polvere.

È prevedibile che anche in Italia i latti liquidi, in un prossimo futuro, trovino diffusione progressivamente maggiore. Essi comportano anzitutto il vantaggio della praticità dell'impiego (basta riscaldare a 34°), della sicura sterilità (ottenuta col procedimento UHT, *Ultra High Temperature*, che dà sterilità assoluta, mentre «danneggia» poco il latte) e della precisa composizione: l'utilizzazione dei latti in polvere comporta alcuni rischi nel settore della sterilità (durante la diluizione) e della composizione (per errori, specie per eccesso, nell'uso dei quantitativi della polvere). I latti liquidi hanno una composizione che è quasi uguale a quella del corrispondente latte «adattato» oppure «di seguito» (però esistono anche latti liquidi specifici per prematuri). Anch'essi perciò, in un prossimo futuro, dovranno essere migliorati, cioè aggiornati.

In Italia hanno discreta diffusione solo nelle Divisioni di neonatologia, ove l'uso giornaliero dei latti è notevole, e quindi non è da temere il «ristagno delle rimanenze». Per quel che riguarda le farmacie e i negozi, questi latti sono poco richiesti per ragioni di spazio e perché dovrebbero essere sostituiti ogni 4-6 mesi, non essendo concessa la loro vendita dopo tale scadenza.

Bibliografia

American Academy of Pediatric, *Pediatric Nutrition Handbook*, 1985, Forbes, 2 ed.
Behrman R. E., Vaughan V. C., Nelson W. E. eds., *Nelson Textbook of Pediatrics*, 1987, Saunders, Philadelphia.
Bulgarelli R., *Puericultura*, 1985, 5 ed., SEU, Roma.
Bulgarelli R., *Pediatrica*, 1986, **2**, 41.
ESPGAN, *Acta Paediatr. Scand.*, 1977, Suppl. 262.
ESPGAN, *Acta Paediatr. Scand.*, 1981, Suppl. 287.
Fomon S., *Infant Nutrition*, 1974, 2 ed., Saunders, Philadelphia.
Maggioni G., *Riv. Ital. Pediatr.*, 1987, **13**, 465.
Maggioni G., Signoretti A., *L'alimentazione del bambino sano e malato*, 1983, Pensiero Scientifico, Roma.
Nicola P., Baratono S. V., *Puericultura*, 1983, UTET, Torino.
Packard V. S., *Human Milk and Infant Formula*, 1982, Academic Press, New York.
Suskind R. M. ed., *Textbook of Pediatric Nutrition*, 1981, Raven, New York.

ROLANDO BULGARELLI

ALLERGIE ALIMENTARI

F. *allergies alimentaires*. - I. *food allergies*. - T. *Nahrungsallergien*. - S. *alergias alimentares*.

SOMMARIO

Definizione e generalità

Si definiscono *allergie alimentari* (o, anche, *ipersensibilità alimentari*) le reazioni clinicamente abnormi riferibili a ingestione di alimenti o loro additivi, la cui patogenesi sia dovuta a meccanismi immunologici. Si tratta di affezioni causate da immunoreazioni patogene del tipo I di Gell e Coombs, cioè da classica ipersensibilità allergica (con IgE specifiche svelabili da test *in vivo* o *in vitro*), ma anche da altri tipi di reazioni immunopatogene (tipi II, III e IV secondo Gell e Coombs). Nell'ambito delle reazioni indesiderate ai cibi, le a. a. si distinguono dalle intolleranze alimentari, nelle quali non agiscono meccanismi immunologici (tab. I). Questa distinzione patogenetica è di importanza sostanziale anche ai fini diagnostici, terapeutici e di prevenzione. In passato, l'abuso del termine «allergia alimentare» ha causato una notevole confusione interpretativa.

La frequenza delle a. a. è maggiore nella prima infanzia, e le stime di vari AA. oscillano tra lo 0,3 e il 7,5% per l'allergia al latte vaccino. Questa aumenta se si considerano solo pazienti asmatici o con eczema (tra il 10 e il 40%). Solo nel 33% dei pazienti con riferita a. a., questa può essere confermata obiettivamente (May); su 500 bambini non selezionati, Bock ha confermato la presenza di a. a. nel 5%. Ancora insufficienti sono, peraltro, le conoscenze sull'epidemiologia e la storia naturale delle a. a.

TAB. I. CLASSIFICAZIONE DELLE REAZIONI INDESIDERATE AGLI ALIMENTI

Ipersensibilità (allergia alimentare in senso lato): reazione immunologica da ingestione di cibi o additivi
- Anafilassi alimentare (allergia alimentare in senso stretto): reazione di ipersensibilità mediata da IgE con rilascio di mediatori chimici
- Forme di ipersensibilità alimentare mediate da immunoreazioni patogene dei tipi II, III e IV di Gell e Coombs

Intolleranza: risposta anomala a cibi o additivi di non dimostrabile natura immunologica
- Intossicazione (avvelenamento): reazione direttamente causata dal cibo o additivi per tossicità degli stessi
- Idiosincrasia: reazione quantitativamente anormale; può somigliare alle forme allergiche
- Reazione anafilattoide: da rilascio di mediatori chimici per cause non immunologiche
- Reazione farmacologica: da farmaci contaminanti o spontaneamente presenti nei cibi, con effetti simili a quelli farmacologici
- Reazione metabolica: risultante dall'azione del farmaco o del cibo o di additivi sul metabolismo dell'ospite.

Quadri clinici

L'a. a. rappresenta una «grande simulatrice» di malattie a diversa etiologia (tab. II). I sintomi clinici possono essere per comodità suddivisi in generali e locali (d'organo).

Ai primi appartiene l'*anafilassi* (IgE-mediata), con tutte le sue manifestazioni (broncospasmo, angioedema, prurito, crampi intestinali e/o diarrea, laringospasmo, collasso cardiovascolare, fino all'*exitus*).

TAB. II. MANIFESTAZIONI CLINICHE DELL'ALLERGIA ALIMENTARE

Anafilassi generalizzata
Asma, rinite cronica, emosiderosi polmonare, otite sierosa, infezioni respiratorie ricorrenti
Orticaria, angioedema, eczema atopico
Trombocitopenie
Artriti e sinoviti allergiche
Vasculiti, glomerulonefriti
Emicrania, disturbi del sonno e del comportamento, epilessia
Gastroenteropatie croniche, colite, proctite
Colon irritabile, malassorbimento, diarrea, meteorismo

Di recente riconoscimento è l'anafilassi da a. a. scatenata dall'esercizio fisico: spesso, infatti, all'estrinsecarsi dei sintomi di a. a. dopo un pasto concorrono, con imprecisato meccanismo, fattori causali legati all'attività muscolare. Tra i cibi più spesso implicati sono noci, arachidi, pesce, uova e semi, ma anche latte, riso, agrumi, banane, pomodori e altri. Un interesse particolare ha assunto il riconoscimento dell'ipersensibilità alla papaina (enzima contenuto nella papaia), causa di reazioni anafilattiche per l'ingestione del frutto, ovvero di carni trattate o di birra contenente l'enzima.

Tra le *reazioni cutanee*, il posto preminente spetta alla sindrome di orticaria e angioedema, che può assumere vari gradi di intensità, dal semplice rilievo di ponfi localizzati, alle forme croniche di orticaria, fino all'angioedema con possibilità di edema della glottide. Di norma occorre escludere l'intolleranza ad agenti chimici o fisici, parassitosi intestinali o intolleranza a farmaci.

L'eczema atopico, specialmente nel primo decennio di età è spesso suscettibile di miglioramento in seguito a diete di esclusione, anche molto blande (ad es., latte e uova). Poiché i livelli sierici di IgE totali tendono a essere notevolmente elevati, i valori del RAST dovrebbero essere interpretati con cautela. Un'ultima condizione morbosa, la dermatite erpetiforme di Duhring, va ricordata perché la presenza di depositi di IgA complessate e l'associazione con alcuni alimenti la avvicinano, da un lato, al morbo celiaco (intolleranza al glutine), dall'altro al morbo di Berger (nefropatia da IgA). Anche altre glomerulonefriti, ad es. nella sindrome di Schönlein-Henoch, potrebbero riconoscere negli allergeni alimentari una causa per la formazione di complessi immuni e per la ricorrenza della sintomatologia.

Altre manifestazioni di a. a. più note e patogeneticamente più comprensibili sono rappresentate da quelle a livello gastroenterico, riportate in tab. II. Tra quelle a carico dell'apparato respiratorio vi sono l'asma bronchiale, la rinite prevalentemente cronica, la tosse cronica e le infezioni ricorrenti (bronchiti), talvolta associate a difetti delle IgA, l'emosiderosi polmonare tipica della sindrome di Heiner, e l'otite media sierosa.

Restano da illustrare alcuni quadri clinici «emergenti» riguardanti organi e apparati per così dire nuovi rispetto all'interesse allergologico: le malattie articolari e alcune affezioni del S.N.C. Sulla base di alcuni studi clinici si è osservata, infatti, una correlazione tra abitudini dietetiche e comparsa di sintomi, quali sinoviti, artrite, emicrania, disturbi del sonno e del comportamento (insonnia, sindrome tensione-fatica, iperattività infantile). Studi sulla permeabilità intestinale hanno dimostrato che in molte malattie articolari (reumatismo palindromico, sinoviti e artriti «allergiche», etc.), ma anche – sorprendentemente – nell'artrite reumatoide, vi è un difetto funzionale della mucosa intestinale, con eccessivo assorbimento di macromolecole ingerite per via orale. Anche se ciò non significa che una a. a. compartecipi alla patogenesi dei sintomi, vi sono isolate segnalazioni (ma sempre più frequenti) che questo difetto rappresenti una concausa nella formazione di autoanticorpi e di immunocomplessi. Le evidenze a favore di un coinvolgimento del S.N.C. sono molto più cliniche: molte forme di emicrania (escluse quelle su base farmacologica nota) beneficiano delle diete di esclusione, come anche alcuni casi di epilessia, specialmente nell'infanzia.

Allergeni alimentari

I cibi più frequentemente causa di a. a. differiscono nei vari Paesi. Ai primi posti, comunque, si trovano sempre il latte, le uova (seguono le arachidi e la soia negli U.S.A.), il grano, il pesce e i crostacei, alcuni frutti (mele, agrumi) e prodotti orticoli (sedano, pomodoro, etc.). Alcune sostanze contenute nei cibi (ad es., istamina, tiramina, feniletilendiamina di cui sono ricchi il tonno, il formaggio, il cioccolato, le banane, il vino rosso, il pomodoro, i cavoli) possono direttamente causare azioni farmacologiche che somigliano ai sintomi allergici, peraltro senza attivazione di alcuna immunoreazione patogena.

Oltre a ciò, altre sostanze, in prevalenza lectine – con affinità per i residui glicidici presenti sulle membrane cellulari – possono scatenare sintomi in maniera non specifica (cioè senza che esista una vera allergia o sensibilizzazione). I crostacei (gamberetti, granchi, aragoste), molti frutti (fragole, pesche, frutta secca, etc.), gli ortaggi e le uova, possiedono in abbondanza queste sostanze. Per altri cibi si ha una sensibilizzazione da contatto (ad es., patate, pesche), ma non dopo ingestione, per cui non si può parlare di a. a., e si è coniato il termine di sindrome allergica orale (edema delle labbra).

Bisogna inoltre considerare gli additivi chimici (solfiti, salicilati) e i coloranti (ad es., la tartrazina nelle bibite), che possono causare reazioni di intolleranza a livello enterico, cutaneo (orticaria) e respiratorio (rinite o asma). Secondo Iuhlin, le intolleranze agli additivi alimentari colpiscono 22 soggetti su 100.000 nella popolazione generale.

Per gli alimenti più comuni oggi sappiamo che le proteine responsabili di a. a. sono molto resistenti alla degradazione fisicochimica, che, comunque, è incapace di trasformare la molecola inerte in un potenziale allergene (cioè dopo cottura o proteolisi parziale non si formano nuovi determinanti antigenici assenti in precedenza, anche se la parziale aggregazione può rendere più o meno potenti quelli già presenti).

Per restare al latte vaccino, che è l'allergene più importante nella prima infanzia, occorre ricordare che delle oltre 20 diverse proteine che esso contiene, solo una metà è allergizzante, e le principali di esse, la lattoalbumina e la lattoglobulina, si trovano nel siero. Anche nell'uovo si è accertato che l'albume è più allergizzante del tuorlo, per la presenza di ovoalbumina, ovomucoide e altre proteine altamente allergeniche. L'allergene meglio caratterizzato è l'antigene M (una parvalbumina) del merluzzo, mentre numerosi sono gli allergeni sia nel grano (di cui la frazione del glutine è invece poco attiva in questo senso) che nelle arachidi, nel riso e nella soia. Si è visto come queste proteine siano spesso resistenti al calore e alla denaturazione, siano di peso molecolare basso (tra 10 e 70 kd, cioè inferiore a quello dell'albumina sierica, e più spesso tra 18 e 36 kd) e possiedano spesso la capacità di associarsi reversibilmente in dimeri o polimeri. Molto importante nel determinare l'allergenicità di un alimento è però anche l'età e la dose alla quale esso viene somministrato.

Patogenesi

Recenti studi hanno illustrato la probabile eterogeneità dei meccanismi patogenetici responsabili delle a. a.

I più noti e facilmente diagnosticabili appartengono al tipo I (reaginico) causato da anticorpi IgE capaci di innescare i mastociti (dei due tipi, mucosale e connettivale) per la degranulazione in presenza del contatto con antigeni. Appartengono a questo tipo di reazioni immunologiche le forme di a. a. immediate, insorgenti entro 1/2 h dall'ingestione degli alimenti, in rapporto alla loro localizzazione (pochi minuti per il prurito orale e l'edema labiale). La patogenesi di queste reazioni (angioedema, rinite, asma, disturbi gastrointestinali) è legata al rilascio di mediatori sia preformati (istamina) che neoformati (tra essi i leucotrieni, prostaglandina D_2 e derivati), indotti dall'interazione tra allergeni alimentari assorbiti e mastociti, sia locali che distribuiti nel tessuto connettivo di altre mucose (ad es., orale, rinofaringea, bronchiale).

Al tipo II appartengono le reazioni citolitiche mediate dal sistema complementare, per le quali non si conosce un preciso corrispettivo clinico, sebbene siano state segnalate reazioni *in vitro* verso leucociti in presenza di antigeni alimentari che potrebbero ricondursi a questo meccanismo.

Le reazioni di tipo III, o da complessi immuni, sono quasi certamente implicate nella patogenesi di manifestazioni di a. a. in organi distanti (ad es., cute, bronchi) o, comunque, quando esse intervengono dopo alcune ore dall'ingestione di cibi. Gli immunocomplessi formati dall'incontro di antigeni alimentari e anticorpi di diverse classi potrebbero operare sia con un meccanismo diretto (deposizione in circolo, attivazione complementare) che indiretto, veicolando l'allergene in siti distanti. Recente interesse ha destato l'identificazione di complessi contenenti IgE, i quali potrebbero di per sé causare degranulazione mastocitaria.

I meccanismi di ipersensibilità cellulomediata (tipo IV) o ritardata, possono essere dimostrati *in vitro* mediante numerosi metodi (proliferazione linfocitaria, rilascio di linfochine) che purtroppo non offrono una buona discriminazione rispetto ai soggetti normali. Queste reazioni cellulari potrebbero avere una funzione importante nel danno cronico da a. a. sia locale che a distanza (atrofia della mucosa intestinale con infiltrato linfocitario, eczema atopico, asma o rinite perenne). Negli ultimi anni la separazione rigida e schematica tra i diversi tipi di reazioni immunopatogene è stata da più parti criticata, poiché nell'organismo spesso vi è la partecipazione, e la interrelazione di più meccanismi.

Diagnosi

La diagnosi di a. a. si basa su una corretta anamnesi oltre che, naturalmente, sul riscontro di quadri clinici compatibili con l'ipotesi diagnostica. La verifica della relazione tra assunzione del cibo e comparsa dei sintomi può essere attuata mediante osservazione dietetica (diario dei cibi e dei sintomi), eliminazione singola o multipla in base all'anamnesi, dieta di eliminazione (più o meno ristretta per confermare la scomparsa dei sintomi dopo modificazione del regime alimentare). A questo punto, per la conferma dei sintomi si può procedere a prove in doppio cieco, a mezzo di capsule con alimenti liofilizzati. Questo va evitato nei casi a elevata sensibilità (rischio di shock), ed è non fisiologico per le modalità di somministrazione (si evita l'assorbimento perorale) e le dosi impiegate.

Nei casi di a. a. così diagnosticati si ricercano IgE specifiche mediante test cutanei con estratti alimentari, non sempre affidabili e non standardizzati per qualità, purezza e dosi, oppure mediante test di laboratorio, tra cui il RAST e le sue varianti. Altre metodiche, per ora limitate a un ambito sperimentale, sono il rilascio di istamina, la ricerca di precipitine o altre classi di anticorpi, la presenza di immunocomplessi, il rilascio di mediatori linfocitari e la proliferazione linfocitaria *in vitro*.

Terapia e profilassi

La terapia delle a. a. si basa, ove sia possibile, sull'eliminazione di alimenti specifici dalla dieta. Questa va protratta per mesi o anche anni, tentando la reintroduzione periodica. Se l'allergia è verso alimenti non essenziali o assunti saltuariamente, l'eliminazione è agevole. Se, invece, si tratta di alimenti comuni, o di parecchi cibi (ad es., latte, uova, grano) si possono tentare altre terapie. Nel caso del lattante si può avere allergia a cibi assunti dalla madre e veicolati dal latte materno, per cui si consiglia una dieta materna ipoallergizzante. Può avvenire, infine, che durante una dieta di eliminazione insorgano nuove sensibilizzazioni. Perciò alcuni preferiscono diete a rotazione, in cui lo stesso cibo non compaia più di una volta ogni 7-10 giorni, ciò che può essere utile anche come prevenzione, ausilio diagnostico, o nel caso di allergie multiple (infrequente). Il rischio comune a queste diete è che siano sbilanciate dal punto di vista nutrizionale, con successiva malnutrizione.

Tra i farmaci, è certo il ruolo sintomatico degli antistaminici, soprattutto anti-H_1 e anti-H_2 in associazione. Brevi cicli di steroidi sono richiesti nei casi più gravi. Il disodiocromoglicato *per os* sembra possedere qualche efficacia protettiva a breve termine, ed è consigliato in associazione alle diete di eliminazione e come profilassi dopo infezioni intestinali. Alcuni AA. hanno riportato benefici effetti nelle intolleranze alimentari con l'uso di inibitori della prostaglandinosintetasi, ma il loro ruolo non è ben stabilito. L'immunoterapia per via orale, non tradizionale, non ha sicura efficacia e presenta rischi teorici, tuttavia è stata impiegata sperimentalmente da alcuni centri.

Per quanto riguarda la profilassi dell'a. a., importante specialmente nei figli di genitori atopici, la letteratura presenta studi contraddittori. Priva di valore sembra comunque l'adozione di diete ipoallergeniche in gravidanza.

Bibliografia

A.A.A.I. Committee on Adverse Reactions to Foods, US Department of Health & Human Services, *NIH Publ. no. 84-2442*, 1984, Washington.

Brostoff J., Challacombe S. J. eds., *Food Allergy and Intolerance*, 1986, Baillière Tindall, London.

Heiner D. C. ed., *Clin. Rev. Allergy*, 1984, **2**, N. 1, 2.

ROBERTO PAGANELLI

ALLUCINOGENI [v. vol. I, col. 1320]

Definizione

Con il termine *allucinogeni* viene definito un certo numero di sostanze, molte delle quali presenti in natura, che provocano cambiamenti dell'ideazione, della percezione e dell'umore senza influire sullo stato di coscienza e senza provocare disturbi somatici rilevanti.

Queste sostanze sono state anche definite *psicotomimetici* (in grado, cioè, di evocare stati psicotici transitori), *psichedelici* (per indicare le molteplici manifestazioni ed espansioni che si presentano ai sensi e alla psiche durante lo stato di intossicazione) e *psicodislettici* (termine impiegato soprattutto dagli europei per enfatizzare la similarità di effetti sia con i psicolettici, che deprimono l'umore, sia con i psicoanalettici che lo stimolano). Altre definizioni proposte nel tempo, quali *phantastica*, *delirients*, *schizogens*, etc., sono state abbandonate.

TAB. I. CLASSIFICAZIONE CHIMICO-BIOCHIMICA DEGLI ALLUCINOGENI

a) Attivi sul sistema serotoninergico:
1) *Derivati indolici.* Contenti radicali nel:
Azoto-DMT (N,N-dimetiltriptamina)
DET (N,N-dietiltriptamina)
DPT (N,N-difeniltriptamina)
Anello benzenico-psilocina (4-idrossimetiltriptamina)
psilocibina (estere fosfato della psilocina)

2) *Derivati β-carbolinici*
armalina
armina

3) *Alcaloidi dell'ergolina*
LSD (dietilamide dell'ac. lisergico)
BOL (2-bromo-LSD)

b) Attivi sul sistema dopaminergico. Derivati di:
1) *Feniletilamina*
mescalina
escalina
proscalina
tiomescalina

2) *Fenilisopropilamina*
DMA (2,5-dimetossianfetamina)
DOM (2,5-dimetossi-4-metilanfetamina)
DOET (2,5-dimetossi-4-etilanfetamina)
MDA (3,4-metilendiossianfetamina)
MMDA (5-metossi-3,4-metilendiossianfetamina)

c) Attivi sul recettore PCP/σ:
1) *Oppioidi*
N-allilnormetazocina
ciclazocina

2) *Anestetici dissociativi*
PCP (fenciclidina)
Ketamina

d) Attivi sul sistema acetilcolinergico:
scopolamina

e) Altri:
ac. ibotenico
muscimolo
ibogaina
cannabinoidi, nabilone
Δ^8-THC (Δ^8-tetraidrocannabinolo)
Δ^9-THC (Δ^9-tetraidrocannabinolo)

Classificazione

Occorre evitare di includere fra gli a., come purtroppo si tende a fare con pericolosa superficialità, ogni sostanza in grado di provocare alterazioni psicosensoriali. Sulla base di osservazioni, soprattutto cliniche, si è portati a considerare come farmaci allucinogeni *sensu stricto* l'LSD, la mescalina, la psilocibina, il Δ^8 e Δ^9-THC, il DOM ed alcuni composti che si legano al recettore PCP/σ. Accanto a questi vanno considerati i cosiddetti a. minori, quali: armina, armalina, DMT, DET, bufotenina e alcuni oppioidi. Questi ultimi provocano distorsioni visive, alterate percezioni tattili e acustiche, che tuttavia mancano di specificità in quanto accompagnate da un corteo di altri sintomi tossici più rilevanti. Alcuni AA. non considerano come a. l'anfetamina e derivati, la cocaina, la morfina, l'oppio, etc.

A tutt'oggi sono state proposte due classificazioni, una su base chimica e biochimica (tab. I) e l'altra su base strettamente farmacologica (tab. II). Le due tabelle riportano i composti più conosciuti. Per un elenco più completo di tutta la gamma dei composti, si rimanda, rispettivamente, alle pubblicazioni di Hoffmeister e Stille (1982) e di Goodman e Gilman's (1985).

Meccanismo d'azione

In passato, gli studi sperimentali sono stati eseguiti utilizzando soprattutto l'LSD, il più potente rappresentante di questo gruppo. Nonostante una serie di incertezze, si può ragionevolmente ipotizzare che tale sostanza inizi la sua azione centrale a livello del nucleo del rafe, dove deprime l'attività dei neuroni serotoninergici mediante un meccanismo complesso a livello dei recettori pre- e postsinaptici della serotonina (5-HT) (cfr. Heym e Jacobs, 1987). Si determina quindi un effetto disinibente in aree che ricevono un controllo inibitorio da parte del rafe stesso. A riprova di ciò, il BOL, derivato dell'LSD scarsamente dotato di effetti psicotomimetici, esercita effetti limitati sull'attività dei neuroni del rafe. Una lieve riduzione del catabolismo della 5-HT è stata osservata a livello centrale dopo somministrazione di LSD. Effetti simili sono stati descritti anche dopo psilocibina, psilocina (che peraltro provocano anche una debole inibizione delle monoaminossidasi), mescalina, DOM e DMT.

I derivati β-carbolinici esercitano la loro attività psicotomimetica mediante inibizione dell'enzima monoaminossidasi, nonché mediante inibizione della captazione della 5-HT a livello presinaptico.

Oggi si stanno sviluppando studi volti a valutare il possibile coinvolgimento di un sottogruppo di recettori oppioidi, denominati σ, nella genesi delle allucinazioni. La potenza di vari composti nel legarsi a tali recettori nel cervello mostra aspetti interessanti. Infatti, pur se l'aloperidolo è il più potente farmaco in grado di legarsi a tali re-

TAB. II. CLASSIFICAZIONE FARMACOLOGICA DEI FARMACI ALLUCINOGENI

	Dosi attive (mg)	
1) *LSD-simili*		
LSD	0,01-0,1	(*os*)
mescalina	500	(*os*)
psilocibina	5-10	(*os*)
psilocina	500	(*os*)
2) *Probabilmente LSD-simili*		
DMA	60	(*i.v.*)
DOM o «STP»	800	(*os*)
DMT	60	(*os*)
3) *Probabilmente LSD-simili ma con altre proprietà*		
MDA	100	(*os*)
MMDA	140	(*os*)
4) *Probabilmente non LSD-simili*		
BOL	500	(*i.v.*)
armina	50	(*i.v.*)
armalina	300	(*os*)
5) *Non LSD-simili*		
DOET		
scopolamina	1	(*os*)
Δ^8-THC	5-10	(*os*)
Δ^9-THC	5-10	(*os*)
PCP	5-10	(*os*)
muscimolo	10-15	(*os*)
ac. ibotenico	100	(*os*)

cettori, gli oppioidi che si legano con alta affinità a questi recettori (N-allilnormetazocina, ciclazocina) provocano effetti psicotomimetici che sono assenti in quelli che vi si legano con bassa affinità (morfina). Fra i primi, inoltre, gli stereoisomeri destrogiri, generalmente sprovvisti di effetti oppioidi, inducono effetti psicotomimetici e presentano affinità per il recettore o pari o superiore a quella dei corrispondenti levogiri. L'interesse verso questi recettori è ulteriormente aumentato dopo l'osservazione che i cosiddetti anestetici dissociativi (PCP e suoi derivati, nonché la ketamina) vi si legano con alta affinità. L'osservazione che questi ultimi composti presentano anche recettori specifici nel cervello, differenti dai σ, ha portato a ipotizzare che un'interazione funzionale fra i due recettori può rivestire un ruolo importante nella genesi delle allucinazioni. Attualmente, si ritiene che l'intossicazione da PCP rappresenti un modello qualitativamente migliore rispetto all'LSD per lo studio dei disturbi percettivi acuti. LSD e Δ^9-THC mostrano una scarsa capacità di legarsi a questi recettori. È stato infine dimostrato che i recettori σ e del PCP sono largamente presenti nei nuclei del rafe.

Effetti farmacologici

Esiste un'obiettiva difficoltà nel trovare modelli animali predittivi dell'effetto allucinogeno di un prodotto nell'uomo. I vari test *in vivo* riguardanti modificazioni delle risposte condizionate nel ratto, nonché la comparsa di un comportamento bizzarro nel gatto e la variazione di temperatura corporea nel coniglio non rappresentano modelli sperimentali sufficientemente validi nell'ipotizzare un effetto allucinatorio di un composto nell'uomo. Quindi, nella definizione degli effetti farmacologici di un a. si è costretti a ricorrere soprattutto alle osservazioni cliniche. Inoltre, poiché il termine *a.* presenta limiti assai ampi, sono stati stabiliti i seguenti criteri di massima per definire gli effetti farmacologici di tali composti.

1) Predominanza delle variazioni percettive, di ideazione e del comportamento.

2) Minima variazione dell'attività intellettuale e mnemonica (possono comparire a dosi elevate).

3) Contenute sensazioni di sedazione o eccitazione.

4) Limitati effetti sul sistema nervoso autonomo.

5) Ridotta capacità di indurre fenomeni di assuefazione.

In generale, gli effetti compaiono dopo assunzione per via orale, sistemica o inalatoria (mediante inspirazione nasale o attraverso il fumo). L'inizio dell'effetto è piuttosto rapido (minuti) e può durare da 1 (DMT) a 4-6 h (PCP), oppure da 1 (LSD) a più giorni (DOM). È stato descritto che, dopo intossicazione da LSD, l'effetto può essere risvegliato a distanza, fino a 1 mese, dopo assunzione di altre droghe o di alcol, dopo stress e talvolta spontaneamente. Le alterazioni della percezione sono prevalentemente a carico del sistema visivo (LSD > psilocibina > PCP > DOM > TMA > mescalina) e tattile (LSD). Dopo LSD è stata descritta anche la comparsa del fenomeno della sinestesia, ovvero il passaggio da una modalità di percezione a un'altra (la musica diventa palpabile; i colori possono essere ascoltati). La risposta individuale, tuttavia, dipende da numerose variabili, quali la dose, la personalità dell'individuo, le sue aspettative e gli stimoli ambientali. In generale, questi sintomi si accompagnano ad alterazioni delle *performances* psicomotorie, dei processi che richiedono giudizi critici, nonché dell'umore. Effetti somatici legati al coinvolgimento del sistema autonomo possono precedere e/o seguire la comparsa degli effetti psicotomimetici.

Gli anticolinergici presentano prevalentemente sintomatologie riferibili a effetti parasimpaticolitici periferici, cui si associano distorsioni visive, amnesia e stati di confusione mentale.

Il PCP presenta distorsioni della percezione visiva, disorientamento spaziale e distacco dall'ambiente circostante (perdita delle capacità di integrare gli stimoli sensoriali).

Trattamento dell'intossicazione acuta

In caso di intossicazioni gravi il soggetto può andare in coma e quindi occorre fornire supporto alle funzioni cardiaca e respiratoria. In corso delle cosiddette «reazioni allucinatorie avverse» o *bad trips*, in generale è sufficiente intrattenersi a parlare con il soggetto (*talking down*) in un ambiente tranquillo in attesa che l'effetto si esaurisca. L'uso del diazepam può essere indicato come sedativo. La utilizzazione delle fenotiazine come farmaco di prima scelta è sconsigliabile allorché non è nota la sostanza che ha provocato l'intossicazione. Infatti, questi farmaci peggiorano le allucinazioni causate da assunzione di anticolinergici e possono scatenare crisi convulsive in soggetti sofferenti per disturbi convulsivi. In caso di intossicazione da anticolinergici, il farmaco di elezione resta la fisostigmina.

In caso di intossicazione da PCP (v. FENCICLIDINA*) è sufficiente lasciare il soggetto in ambiente tranquillo sottoposto a un controllo periodico, mentre il *talking down* non presenta alcun vantaggio. La somministrazione di ammonio cloruro o ac. citrico (l'acidificazione delle urine ne accelera l'escrezione) e la lavanda gastrica (che consente la aspirazione della quota secreta a livello gastrico) favoriscono una più rapida eliminazione del PCP.

Bibliografia

Cooper J. R., Bloom F. E., Roth R. M., *The Biochemical Basis of Neuropharmacology*, 1986, Blackwell, Oxford.
Goodman Gilman A., Goodman L. S. *et al.* eds., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 1985, Macmillan, New York.
Heym J., Jacobs B. L., *Monogr. Neural. Sci.*, 1987, **13**, 55.
Hoffmeister F., Stille G. eds., *Psychotropic Agents*, vol. 55, part III, 1982, Springer, Berlin.
Largent B. L., Gundlack A., Snyder S. H., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1984, **81**, 4893.
Osol A. ed., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 1980, 16 ed., Mack, Easton.
Reynolds J. E. F., *Martindale-The Extra Pharmacopoeia*, 1982, 28 ed., The Pharmaceutical Press, London.

MARINO MASSOTTI

ALLUMINIO [v. vol. I, col. 1329]

Tossicologia

L'Al è un metallo ubiquitario a cui l'uomo è costantemente esposto attraverso l'ingestione di acqua, cibi e attraverso l'inalazione del pulviscolo atmosferico. La quantità di Al corporeo è normalmente molto bassa poiché l'apparato gastrointestinale, la pelle e i polmoni sono delle eccellenti barriere e le piccole quantità di metallo che le attraversano sono eliminate per via renale. Per tale ragione possiamo avere fenomeni tossici a causa dell'accumulo del metallo in soggetti con diminuita funzionalità renale. Tali effetti tossici si riscontrano, principalmente, a livello del S.N.C. e nell'osso. Osteomalacia e rachitismo sono particolarmente frequenti in pazienti a dieta carente di fosfati e che si trovino ad assumere oralmente elevate dosi di Al, in corso, ad es., di terapie sintomatiche dell'ulcera peptica a base di antiacidi. Il cloruro di Al così formato, insieme all'eccesso di idrossido di Al reagisce con i fosfati della dieta e forma fosfato di Al che non viene assorbito.

La presenza di Al nelle placche atrofiche cerebrali della malattia di Alzheimer ha suggerito che esso possa svolgere un'azione degenerativa sul S.N.C. Quest'ipotesi sembra confermata dal riscontro di Al nell'acqua da dialisi in una

forma epidemica di encefalopatia che colpisce pazienti in dialisi. A riprova del ruolo dell'Al nella patogenesi di questa malattia sta il fatto che la purificazione dell'acqua di dialisi portò all'estinguersi dell'epidemia. Un ulteriore indizio di questo ruolo è che tra i pazienti con encefalopatia da dialisi si riscontra frequentemente un'osteomalacia resistente alla Vit. D: sembra che l'Al a livello dell'osso inibisca sia la sintesi del collageno sia della matrice di mineralizzazione. Tuttavia è bene tenere presente che solo la forma epidemica dell'encefalopatia da dialisi sembra coinvolgere l'Al. Apparentemente non è questo il caso della forma endemica infantile.

Per quanto riguarda i meccanismi patogenetici di tale encefalopatia, recentemente alcuni AA. hanno dimostrato che l'Al inibisce l'attività dell'enzima diidropteridina reduttasi (DHPR) negli eritrociti e che gli agenti chelanti quali la desferossamina rendono tale effetto reversibile. L'enzima DHPR è essenziale per mantenere concentrazioni cerebrali normali di tetraidrobiopterina, necessaria a sua volta per la sintesi di dopamina, noradrenalina e 5-idrossitriptofano.

L'accumulo di Al in pazienti uremici può portare ad anemia microcitica ipocromica: è sconosciuto il meccanismo di questa anemia indotta da Al; tuttavia sembra che il metallo agisca sulla sintesi dell'eme, sia per mezzo dell'inibizione dell'attività enzimatica sia per interferenza con l'incorporazione del ferro o della sua utilizzazione. L'anemia può regredire diminuendo l'assunzione di Al, o per mezzo di terapia con chelanti quali la desferossamina.

Tutti gli effetti tossici dell'Al sono correlati alla sua concentrazione ematica. Fattori che possono concorrere alla iperalluminiemia sono la diminuita clearance renale e l'aumentato assorbimento dell'Al causato dall'iperparatiroidismo associato con uremia. L'accumulo di Al può non essere semplicemente il risultato di una diminuita filtrazione glomerulare; infatti i pazienti uremici spesso presentano iperparatiroidismo ed è stato dimostrato che l'ormone paratiroideo aumenta l'assorbimento dell'Al. Alcuni AA. attribuiscono l'iperparatiroidismo all'iperalluminemia, dal momento che sono state trovate alte concentrazioni di Al nel tessuto delle paratiroidi di pazienti trattati con idrossido di Al. Non è chiaro il meccanismo di tale fenomeno; studi recenti hanno messo in rilievo un effetto tossico diretto dell'Al sulle ghiandole paratiroidi, che causa una diminuzione della secrezione dell'ormone paratiroideo.

I bambini con diminuita funzionalità renale sono particolarmente sensibili all'introduzione di Al. La concentrazione plasmatica di Al aumenta, infatti, nell'insufficienza renale e recentemente sono stati descritti due casi di tossicità da Al in bambini con uremia congenita che non erano mai stati sottoposti a terapia con farmaci contenenti Al. In entrambi i casi la fonte di Al era la formula del latte col quale erano alimentati e le somministrazioni parenterali di vaccini adsorbiti su Al, effettuate nel periodo postnatale.

L'intossicazione da Al deve essere presa in considerazione nella diagnosi differenziale di pazienti con insufficienza renale, con osteomalacia, demenza o con anemia microcitica ipocromica resistente alle vitamine e al ferro. Il trattamento consiste nell'evitare al paziente esposizione iatrogena all'Al. Inoltre le soluzioni per dialisi devono contenere una quantità di Al inferiore ai 10 μg/l. La desferossamina ha un'effettiva attività terapeutica nell'accumulo di Al nei pazienti uremici.

È da sottolineare che i sali di Al sono presenti come additivi alimentari e sono tra i componenti di vari farmaci. Cuocere gli alimenti in recipienti di Al può aggiungere una notevole quantità di metallo ai cibi. Per tali ragioni è prudente e raccomandato ai pazienti suscettibili all'intossicazione da Al, particolarmente i soggetti uremici, di non assumere sali di Al attraverso i cibi e i farmaci; questo può diminuire significativamente il rischio dell'intossicazione da Al.

Idrossido di alluminio

Per quanto concerne l'impiego dell'idrossido di Al come farmaco antiulcera, si rinvia alla voce ANTIACIDI*.

Bibliografia

Altmann P. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1987, **317**, 80.
Dukes M. N. G., *Side Effects of Drugs, Annual 9*, 1985; *Annual 10*, 1986; *Annual 11*, 1987, Elsevier, Amsterdam.
Goodman Gilman A., Goodman L. S. *et al.* eds., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 1985, Macmillan, New York.
Paroli E., *Farmacologia clinica tossicologia*, 1985, SEU, Roma.

MARIA CATERINA GRASSI

ALOPERIDOLO [v. vol. I, col. 1352]

L'aloperidolo, farmaco neurolettico del gruppo dei butirrofenoni, è ora disponibile sotto forma di a. decanoato (Haldol Decanoas®), a lunga durata d'azione, tale che la somministrazione i.m. di una dose adeguata produce un effetto terapeutico per circa 4 settimane.

Non è stata ancora adottata una precisa formula per convertire la dose *per os* di a. in quella per somministrazione i.m. ad intervallo mensile, ma di solito si inizia con la somministrazione i.m. di una dose 10-15 volte quella della precedente somministrazione orale, evitando di superare i 100-150 mg. Stretta osservazione clinica è richiesta prima di passare alle dosi successive, per minimizzare i rischi di un sovradosaggio o l'insorgenza di manifestazioni psicotiche. Vi sono solo limitate esperienze sull'impiego di a. decanoato in dosi eccedenti i 300 mg.

Per l'impiego dell'a. nella sindrome di Gilles de la Tourette si rimanda alla voce corrispondente (v. GILLES DE LA TOURETTE, SINDROME DI*).

Bibliografia

Drug Information, 1987, American Hospital Formulary Service (AHFS), Bethesda.

RED.

ALPORT, SINDROME DI

SOMMARIO

Definizione

La sindrome di Alport, conosciuta anche come *nefrite cronica ereditaria*, è caratterizzata da una nefrite ereditaria a decorso progressivo, più grave nei maschi, manifestantesi invariabilmente con ematuria e frequentemente associata a ipoacusia neurosensoriale.

Genetica

La s. di A. è geneticamente eterogenea. Infatti, in alcune famiglie la trasmissione ereditaria segue il modello autosomico dominante con espressività variabile: gli eterozigoti la trasmettono in media al 50% dei figli, indipendentemente dal sesso, con quadri clinici mutevoli e apparentemente più precoci nei maschi che nelle femmine; in altre famiglie, invece, la trasmissione è del tipo dominante legato al sesso: non vi sono casi di trasmissione da padre a figlio, mentre le madri eterozigoti trasmettono la malattia sia ai maschi che alle femmine; queste ultime, inoltre, risultano meno grave-

mente affette rispetto all'altro sesso. È possibile infine che, all'interno di questi due diversi tipi di ereditarietà, esista un'ulteriore eterogeneità legata a caratteristiche cliniche quali la presenza o meno dell'ipoacusia e la diversa età di insorgenza dei sintomi.

Quadro clinico e di laboratorio

La malattia colpisce entrambi i sessi e viene generalmente scoperta nei bambini o nei giovani adulti. I maschi sono colpiti più frequentemente delle femmine. Il sintomo principale è rappresentato dall'ematuria. La microematuria, persistente o intermittente, è praticamente presente in tutti i casi. La macroematuria, frequente, può comparire in seguito a esercizio fisico o a infezioni aspecifiche dell'apparato respiratorio. La proteinuria è variabile: lieve o assente nei casi a decorso benigno, può raggiungere raramente, nei casi più gravi, valori da sindrome nefrosica. Nei maschi il decorso della malattia è generalmente lentamente progressivo. L'ematuria ricorrente può essere presente per anni prima che si instauri l'insufficienza renale, che, in genere, raggiunge lo stadio terminale prima del 5° decennio di vita. Nelle femmine l'insufficienza renale è rara e si instaura tardivamente. Nel 30-50% dei pazienti è presente ipoacusia neurosensoriale, specie per le frequenze elevate (4000-8000 Hz); in alcuni di essi l'ipoacusia viene scoperta solo con l'esame audiometrico. Non sembra esservi correlazione tra gravità del danno uditivo e gravità della nefropatia. Nel 15% dei pazienti sono presenti alterazioni oculari (sferofachia, lenticono, lesioni retiniche perimaculari). In alcune famiglie è stata inoltre osservata una trombocitopenia con piastrine giganti (megatrombocitopenia), con possibilità di manifestazioni emorragiche. I valori del complemento sierico e delle immunoglobuline circolanti sono generalmente normali.

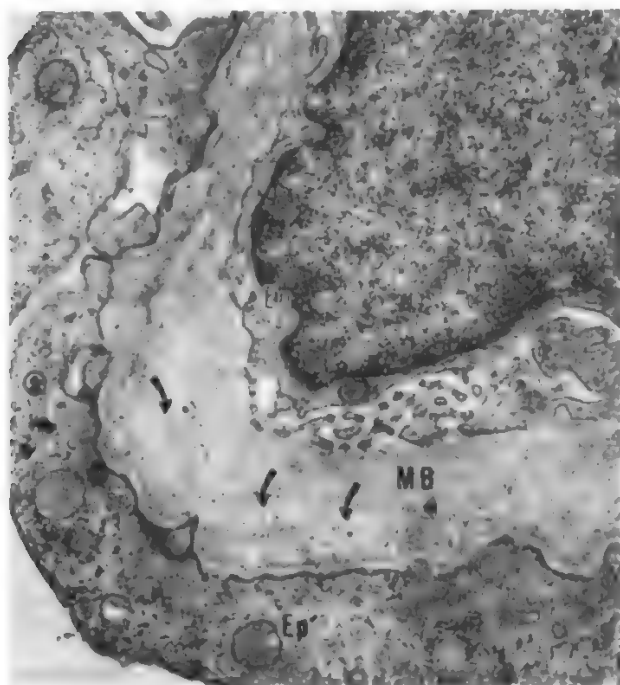



Fig. 1. Microfotografia al microscopio elettronico di un tratto di parete capillare glomerulare. La membrana basale (MB) appare ispessita e costituita da numerose, sottili reduplicazioni della lamina densa che circoscrivono aree chiare contenenti piccole granulazioni elettrondense (*frecce*). L'epitelio (Ep) mostra un'ampia zona di fusione pedicillare. Endotelio (En). Acetato di uranile, citrato di piombo. Ingrandimento 17.000 ×. (*Cortesia della Dott. P. Barsotti, Dipartimento di Biopatologia Umana, Sez. Patologia Ultrastrutturale, Università « La Sapienza », Roma*).

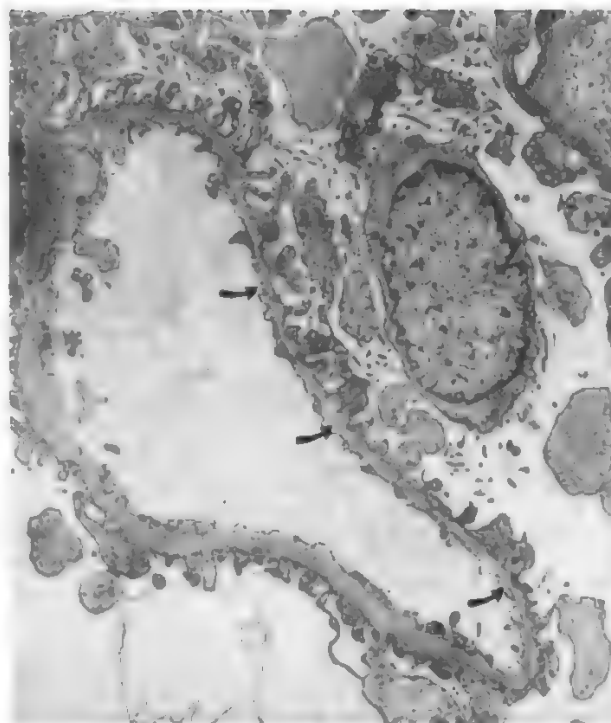



Fig. 2. Microfotografia al microscopio elettronico di un'ansa capillare glomerulare. La membrana basale mostra un disegno irregolare della lamina densa che, in più tratti (*frecce*), appare estremamente più sottile che di norma. Acetato di uranile, citrato di piombo. Ingrandimento 6800 ×. (*Cortesia della Dott. P. Barsotti, Dipartimento di Biopatologia Umana, Sez. Patologia Ultrastrutturale, Università « La Sapienza », Roma*).

Istologia patologica e istoimmunologia

In *microscopia ottica* i reperti renali, variabili e non specifici, vengono descritti, negli stadi tardivi della malattia, come glomerulonefrite, nefrite interstiziale o pielonefrite. Negli stadi precoci, in alcuni casi, i glomeruli appaiono di aspetto normale, ma più spesso si rileva, con distribuzione focale e segmentale, un incremento della cellularità e della matrice mesangiale e un variabile grado di ispessimento della membrana basale glomerulare (MBG). Nei pazienti più giovani si osserva con facilità la persistenza di glomeruli fetali. Con il progredire della malattia i glomeruli vanno incontro a sclerosi, dapprima segmentale, poi completa. Nei casi in cui il decorso è rapidamente progressivo si riscontra una diffusa formazione di semilune. Nell'interstizio sono spesso presenti cellule schiumose (oggi non più ritenute specifiche della malattia) e quadri, talora dominanti rispetto alle alterazioni glomerulari, di fibrosi, atrofia tubulare e infiltrati infiammatori cronici, che richiamano l'aspetto istologico della nefrite interstiziale cronica.

L'*immunofluorescenza diretta* raramente documenta una focale e irregolare deposizione di C3 e di IgM in alcune anse capillari della periferia del glomerulo. A differenza di quanto avviene nei soggetti normali, i glomeruli dei pazienti con s. di A. non reagiscono all'*immunofluorescenza indiretta*, con i sieri anti-MBG provenienti dai pazienti con sindrome di Goodpasture, come se, nella s. di A., la MBG mancasse di un antigene nefritogeno. Analogamente l'insorgenza di anticorpi anti-MBG dopo allotrapianto renale, mentre depone per la presenza di un antigene immunogenico nella MBG del rene trapiantato, suggerisce nei soggetti con s. di A. l'assenza di una tolleranza nativa a determinati antigeni della MBG.

L'immunofluorescenza indiretta (cimentando siero anti-MBG ottenuto da pazienti affetti da sindrome di Goodpasture con glomeruli di pazienti con sospetta s. di A.) potrebbe pertanto rappresentare un utile test discriminativo, la cui negatività renderebbe la diagnosi di s. di A., se non certa, molto probabile.

Al *microscopio elettronico* le MBG appaiono, con estensione variabile in rapporto alla gravità della forma, caratteristicamente ispessite, con slaminamento longitudinale in lamelle multiple intrecciate che delimitano zone chiare contenenti spesso granuli moderatamente elettrondensi di circa 500 Å di diametro (fig. 1). D'altra parte, le membrane basali possono apparire estremamente sottili (spessore < 15 Å) (fig. 2), come si osserva nell'ematuria familiare benigna. L'assottigliamento delle MBG rappresenta probabilmente l'alterazione più precoce. Non tutti i membri affetti di una stessa famiglia presentano le stesse alterazioni ultrastrutturali. D'altra parte, alterazioni simili, se non identiche, sono state osservate in altre nefropatie, quali la nefropatia a IgA, la glomerulonefrite postinfettiva, la sclerosi focale e segmentale. Appare pertanto difficile sostenere la specificità delle lesioni nella s. di A. Nei glomeruli la microscopia elettronica mostra, infine, a conferma dei reperti in microscopia ottica, un variabile grado di incremento della matrice e della cellularità mesangiali, mentre sono assenti i depositi caratteristici delle glomerulonefriti da immunocomplessi. Nelle membrane basali dei tubuli si ritrovano, anche se in grado minore, alterazioni simili a quelle delle MBG (slaminamento, aspetto reticolare, inclusioni dense).

Patogenesi

La patogenesi della s. di A. è tuttora sconosciuta. Si ritiene tuttavia molto probabile che la malattia sia dovuta a una difettosa biosintesi della MBG. La mancata reattività delle MBG con gli anticorpi anti-MBG suggerisce infatti l'assenza di almeno un antigene normalmente presente in esse. È interessante notare che tale antigene è assente anche nei reni fetali e infantili normali e compare soltanto dopo i 3 anni di età. Si suppone, pertanto, che responsabile della s. di A. sia l'incapacità, da parte delle cellule glomerulari, di sintetizzare alcune specifiche componenti glicoproteiche «adulte» della membrana basale. L'assottigliamento e/o lo slaminamento della MBG potrebbero rappresentare il corrispettivo morfologico dell'alterazione biochimica. Nelle urine dei pazienti con s. di A. è stata inoltre dimostrata la presenza di elevate quantità di idrossilisinglicoside, uno dei costituenti normali della MBG, a dimostrazione di un probabile incremento del *turnover* di degradazione del collagene presente in essa. La patogenesi dell'ipoacusia e delle alterazioni oculari non è nota.

Diagnosi

In un paziente con ematuria, accompagnata o meno da proteinuria, ipertensione e insufficienza renale, la diagnosi di s. di A. si fonda sulla presenza di una nefropatia progressiva in un familiare di età inferiore ai 50 anni e di ipoacusia percettiva e/o lesioni oculari nel paziente stesso e/o in un familiare. Un'importante conferma può essere costituita dai reperti nefrobioptici (immunofluorescenza, microscopia elettronica). Si deve comunque tener presente che un reperto bioptico negativo non permette di escludere la s. di A., poiché una seconda biopsia, eseguita a qualche anno di distanza, può evidenziare le lesioni caratteristiche.

La diagnosi differenziale va posta, essenzialmente, con l'ematuria familiare benigna, malattia non progressiva, caratterizzata dalla presenza di MBG uniformemente sottili, e con la nefropatia a IgA (malattia di Berger), che presenta un quadro caratteristico in microscopia ottica, microscopia elettronica e immunofluorescenza.

Terapia

Non è nota alcuna terapia specifica al di là della terapia convenzionale delle nefropatie progressive. La malattia, generalmente, non colpisce il rene trapiantato. Tuttavia, come già riferito, è stata osservata, nei soggetti con reni trapiantati, la comparsa di autoanticorpi circolanti, presumibilmente diretti contro la componente della MBG mancante nella s. di A. In alcuni di questi casi sono stati descritti quadri di glomerulonefriti rapidamente progressive (a semilune) simili a quelli da anticorpi anti-MBG.

Bibliografia

Dische F. E., Weston M. J., Parsons V., *Am. J. Nephrol.*, 1985, **5**, 103.
Guhler C., Levy M. *et al.*, *Am. J. Med.*, 1981, **70**, 493.
Hasstedt S. J., Atkin C. L., San Juan A. C., *Am. J. Hum. Genet.*, 1986, **58**, 940.
Heptinstall R. H., *Pathology of the Kidney*, Cap. 31. *Hereditary Nephritis*, 1983, Little, Brown and Co., Boston, p. 1652.
Yum M., Bergstein J. M., *Hum. Pathol.*, 1983, **14**, 996.

GIOVANNI STIRATI

ALPRAZOLAM

L'alprazolam (Xanax®; Valcans®) è una triazolobenzodiazepina, analoga al diazepam e alle altre 1,4-benzodiazepine, di cui condivide il profilo farmacologico di base (v. BENZODIAZEPINE*). L'a. ha quindi attività ansiolitica, ipnoinducente, miorilassante e anticonvulsivante.

Come per le altre benzodiazepine, il meccanismo d'azione consiste nel legame con recettori specifici a livello dell'encefalo con conseguente modulazione dell'attività dei recettori dell'ac. γ-aminobutirrico (GABA), un mediatore con prevalente attività inibitoria.

L'assorbimento dell'a. dal tratto gastrointestinale è rapido ed elevato, e il farmaco si distribuisce nei tessuti (volume di distribuzione 1,02-1,20 l/kg). La quota legata alle proteine plasmatiche è pari al 70% circa. L'a. è estesamente metabolizzato dal fegato, con la produzione di svariati metaboliti, che non si accumulano nell'organismo anche dopo somministrazioni ripetute. Il 20% del farmaco è escreto immodificato nelle urine. L'emivita plasmatica dell'a. è in media di 10-12 h, e appare prolungata nell'anziano (19 h).

Ansia e insonnia sono le *indicazioni* cliniche principali dell'a. Il farmaco è stato proposto anche come antidepressivo, ma quest'attività appare più legata all'effetto sui sintomi di tipo ansioso dei pazienti studiati (soprattutto con depressioni «minori» associate ad ansia), che a una vera e propria attività antidepressiva. Inoltre, l'a. in questi studi non è stato paragonato ad altre benzodiazepine: quindi la sua supposta specificità antidepressiva attende ancora conferme convincenti.

Le *controindicazioni* sono sovrapponibili a quelle delle altre benzodiazepine (ipersensibilità nota, gravi disturbi respiratori). Il farmaco va inoltre usato con cautela in pazienti anziani ed epatopatici. L'impiego nel I trimestre di gravidanza deve essere evitato.

Nel trattamento dell'*ansia* si consigliano da 0,25 a 0,5 mg, ripetibili in 2-3 somministrazioni giornaliere. Dopo alcuni giorni, la dose, se necessario, può essere aumentata.

Per l'*insonnia* si consigliano 0,25-0,5 mg in un'unica somministrazione serale.

Nei soggetti anziani è consigliabile impiegare dosi minori (non superiori a 0,25 mg in somministrazione singola, fino a un massimo di 0,5 mg/*die* nella fase iniziale del trattamento).

L'a. va sospeso gradualmente (in 10-15 giorni), per evitare effetti di *rebound* e minimizzare i rischi di sindrome d'astinenza, maggiori dopo brusca sospensione di un trattamento prolungato.

Il profilo degli effetti collaterali dell'a. è simile a quello delle altre benzodiazepine (v.*). Sedazione, sonnolenza,

cefalea, depressione, bocca secca sono stati riportati più frequentemente di insonnia, nervosismo, confusione, etc.

La diminuzione delle prestazioni psicomotorie con l'uso di benzodiazepine va sempre tenuta presente, e i pazienti devono essere avvertiti dei rischi nella guida dell'auto e nell'impiego di macchinari pericolosi.

L'unica interazione di rilevanza clinica è quella con alcol e con altri farmaci che deprimono il S.N.C. (v. BENZODIAZEPINE*).

Bibliografia

Evans R., *Drug Intell. Clin. Pharm.*, 1981, **15**, 633-638.
Dawson G. W., Jue S. G., Brogden R. N., *Drugs*, 1984, **27**, 132-147.

PAOLA BOLLINI E ANTONELLA PIAZZA

ALTERNE SINDROMI: v. TRONCO ENCEFALICO (XV, 596).

ALZHEIMER, MALATTIA DI

SOMMARIO

Definizione e cenni storici

La malattia di Alzheimer è una malattia degenerativa del S.N.C., che si manifesta clinicamente con demenza ed è caratterizzata, sul piano istopatologico, dalla presenza, a livello della corteccia e dei centri grigi sottocorticali, di tipiche modificazioni del tessuto, le placche senili e la degenerazione neurofibrillare. Questa ultima in particolare è stata descritta per la prima volta dal neuropatologo tedesco Alois Alzheimer, nel 1907, dopo osservazioni compiute sull'encefalo di una donna di 52 anni affetta da una grave forma di demenza. Nel caso descritto da Alzheimer erano presenti anche numerose placche senili, già descritte da altri studiosi alla fine del XIX sec.

Fino agli anni più recenti la m. di A. è stata identificata con la *demenza presenile*, espressione che indicava i casi di demenza a insorgenza prima dei 65 anni, mentre quelli a insorgenza più tardiva, ossia dopo i 65 anni, venivano indicati come *demenza senile*, forma che si riteneva di dover tenere nettamente distinta dalla precedente. Attualmente, il termine *m. di A.* viene utilizzato per indicare sia la forma presenile che quella senile, ritenute espressione di un unico processo patologico che, a seconda della diversa età di insorgenza, può assumere aspetti diversi sui piani clinico, patologico e biochimico. Infatti, pur mantenendosi il concetto dell'unità nosologica della forma senile e di quella presenile, recenti studi suggeriscono di tenere distinti 2 tipi di m. di A.: il tipo I, caratterizzato da un declino cognitivo meno grave e da minori alterazioni biochimiche e strutturali, generalmente osservabile dopo i 70 anni; il tipo II, più grave, e con più importanti e diffuse alterazioni morfologiche e biochimiche, solitamente a esordio più precoce.

Epidemiologia

Gli studi epidemiologici, condotti soprattutto nel Nord-Europa e negli U.S.A., indicano tassi di prevalenza della m. di A., per le persone di età superiore ai 65 anni, compresi fra il 5 e il 15%. Il tasso di incidenza varia ampiamente in base all'età dei soggetti a rischio. Valori indicativi sono 2, 4 nuovi casi per anno per 100.000 abitanti, con età fra i 40 e i 60 anni, e 127 nuovi casi per anno per 100.000 abitanti di età superiore ai 60 anni. Il tasso di incidenza della m. di A. è più elevato nelle femmine che nei maschi e aumenta rapidamente con l'età, con un andamento parallelo a quello osservato per il tasso di prevalenza (figg. 1 e 2).

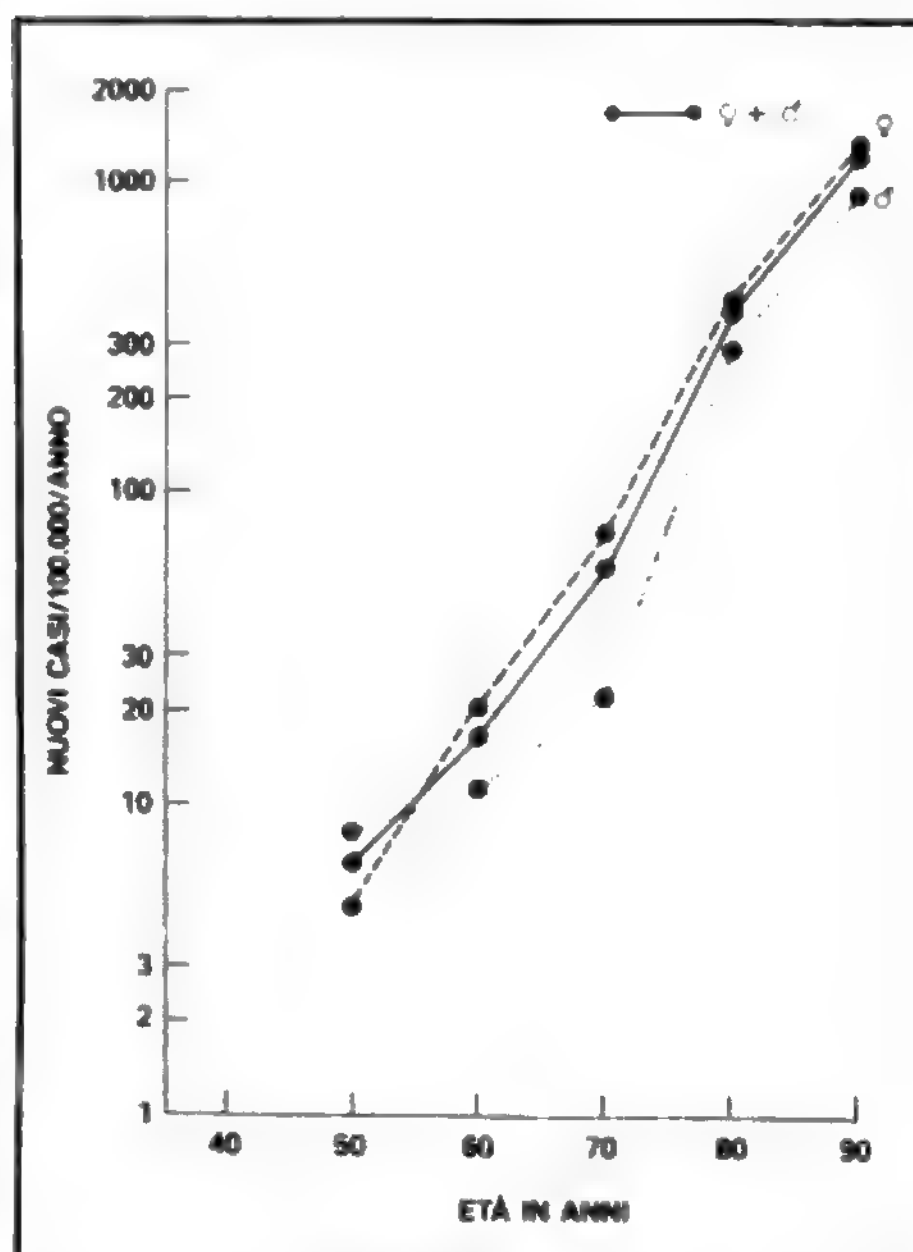



Fig. 1. Tassi di incidenza specifici per età e per sesso della m. di A. in Finlandia (nuovi casi/100.000/anno). (*Da Rocca W. A., Amaducci L. A., Schoenberg B. S., 1986*).

Etiologia

L'etiologia della m. di A. è, per molti aspetti, ancora non chiarita. I numerosi fattori, indicati come possibili fattori di rischio di questa patologia, sono riunificabili in alcune ipotesi fondamentali: genetica, tossica, virale, immunologica e altre ancora.

Ipotesi genetica. – Fino dall'inizio del secolo sono state descritte nella letteratura internazionale numerose famiglie in cui più di un soggetto era affetto da m. di A. Gli alberi genealogici di queste famiglie, però, non erano molto ampi e non consentivano di stabilire quali fossero le possibili modalità di ereditarietà mendeliana implicate. Recentemente, invece, sono state descritte alcune ampie famiglie, nelle quali erano presenti numerosi casi della malattia (St George Hyslop *et al.*, 1987). Lo studio degli alberi genealogici di queste famiglie ha consentito di ipotizzare una modalità di trasmissione della malattia di tipo autosomico dominante.

Gli studi di epidemiologia analitica hanno inoltre chiaramente indicato un notevole aumento del rischio di sviluppare la malattia per i familiari di primo grado dei soggetti con m. di A. (Amaducci *et al.*, 1986).

In seguito all'individuazione delle famiglie sopra indicate i ricercatori hanno rivolto quindi la loro attenzione alla ricerca di una possibile anomalia genetica nel DNA di questi soggetti. L'attenzione è stata rivolta in particolare al cromosoma 21, in considerazione del fatto che da molto tempo era noto che i soggetti con trisomia 21 (sindrome di Down) di età superiore ai 40 anni presentano, nella quasi totalità dei casi, alterazioni istopatologiche del

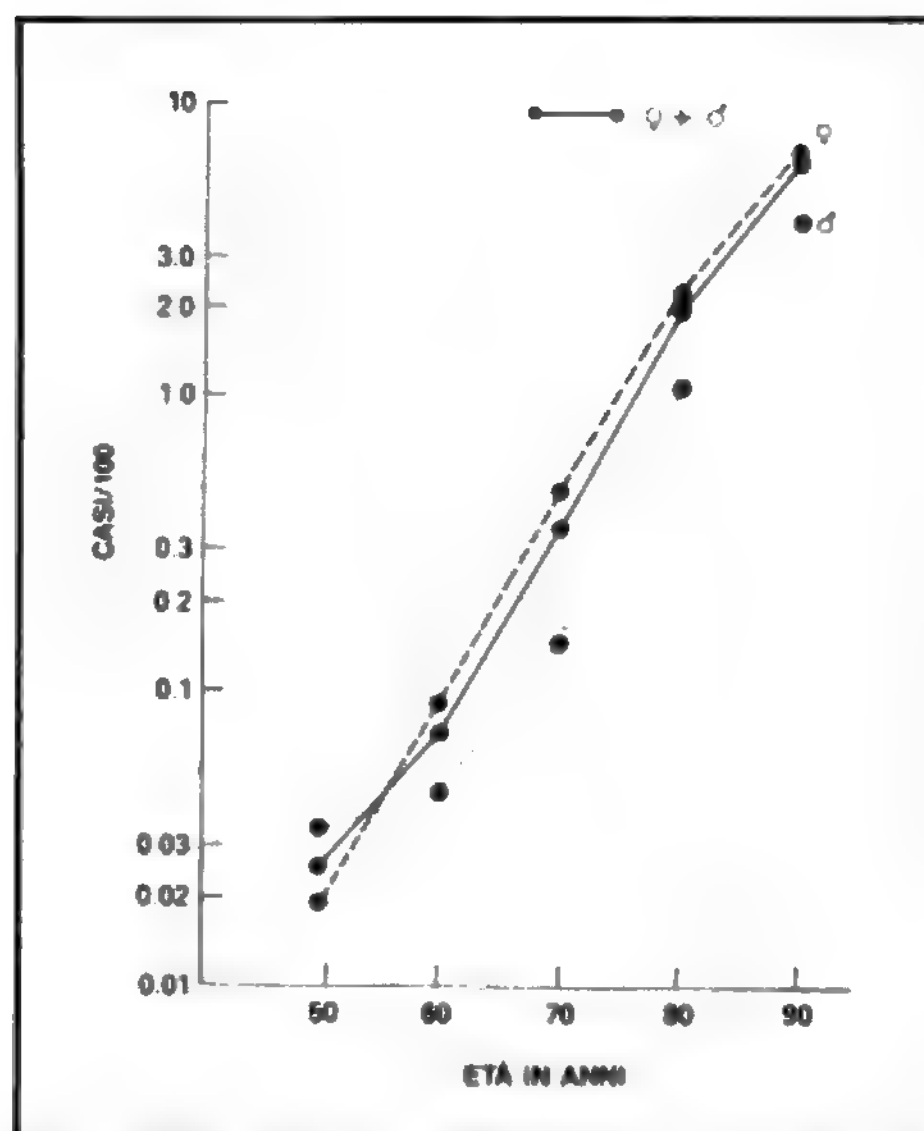



Fig. 2. Tassi di prevalenza specifici per età e per sesso della m. di A. in Finlandia (casi/100). (*Da Rocca W. A., Amaducci L. A., Schoenberg B. S., 1986*).

tutto sovrapponibili a quelle tipiche della m. di A. Gli studi di biologia molecolare condotti sui membri delle famiglie descritte hanno quindi consentito di individuare un polimorfismo nel braccio lungo del cromosoma 21, possibile espressione di un'alterazione genetica responsabile della malattia. Ricerche analoghe hanno anche consentito di localizzare nello stesso cromosoma il gene che codifica la sintesi della proteina beta-amiloide, un costituente fondamentale delle placche senili. La presenza di questo gene sullo stesso cromosoma 21 è senza dubbio un dato estremamente interessante. In ogni caso, le basi genetiche della malattia rappresentano attualmente un importante elemento di discussione e controversia. Accanto a quanti sostengono che tutti i pazienti con la forma familiare della malattia hanno un *locus* predisponente sul cromosoma 21 (Goate *et al.*, 1989), altri sottolineano che si tratta di un'entità geneticamente eterogenea e che vi sarebbero implicati più geni, localizzati in differenti punti del genoma (Schellenberg *et al.*, 1988).

Ipotesi tossica. – Numerose sostanze naturali o di origine industriale possiedono un'elevata tossicità per il S.N.C., per es., i metalli pesanti e i solventi organici. È stato ipotizzato che qualcuna di queste sostanze possa svolgere un ruolo nell'etiologia e/o nella patogenesi della m. di A.

Fra i metalli è stato a lungo studiato l'alluminio (Al). Infatti è stato dimostrato che il contenuto in Al dell'encefalo dei pazienti è significativamente più alto rispetto a quello dell'encefalo di soggetti non affetti dalla malattia. In particolare l'Al tende ad accumularsi specificamente all'interno delle placche senili sotto forma di silicato. Non è chiarito, tuttavia, se il deposito del metallo avvenga primitivamente, potendosi così ipotizzare un suo ruolo attivo nella formazione e nell'evoluzione nelle placche, o se si tratti semplicemente di un deposito secondario a livello di una lesione preesistente. La somministrazione sperimentale di sali di Al nel liquor degli animali da laboratorio ha come conseguenza la formazione, nella corteccia cerebrale e negli altri centri grigi, di una degenerazione neurofibrillare assai simile, anche se non del tutto sovrapponibile, a quella umana; al contrario, con queste metodiche sperimentali, non si è mai osservata la comparsa di placche senili. Anche altri metalli e oligoelementi, per es. il silicio, sono stati recentemente studiati come possibili agenti etiologici della m. di A.

Ipotesi virale. – È noto che le tipiche lesioni anatomopatologiche della m. di A., placche senili e degenerazione neurofibrillare, si possono osservare anche in patologie a etiologia virale, come la *panencefalite sclerosante subacuta* o il parkinsonismo postencefalitico. Inoltre, è stato dimostrato che alcune demenze sono causate da agenti infettivi di tipo non convenzionale («virus lenti», «prioni»), caratterizzati dalla mancata dimostrazione di un ac. nucleico associato a una struttura proteica e in grado di provocare affezioni con un lungo periodo di incubazione. Affezioni di questo tipo sono il *kuru* e la *malattia di Creutzfeldt-Jakob*. Date queste premesse, si è quindi ipotizzato che anche la m. di A. potesse essere provocata da un agente infettivo, soprattutto del tipo non convenzionale. I tentativi di trasmissione della malattia ai primati, mediante inoculazione di omogenati di encefalo di soggetti con m. di A., hanno comunque dato, fino a oggi, esito negativo.

Ipotesi immunologica. – Il coinvolgimento del sistema immunitario, sia a livello umorale che cellulare, in questa malattia è suggerito dalle seguenti osservazioni: 1) sono state osservate alterazioni della risposta immunitaria sia umorale che cellulare nei soggetti affetti da m. di A., di maggiore entità rispetto a soggetti sani di pari età; 2) il nucleo centrale delle placche senili è costituito da sostanza amiloide (v. AMILOIDE DEGENERAZIONE*), ed è noto che il deposito di amiloide in altri distretti dell'organismo si accompagna spesso a malattie del sistema immunitario; 3) è stato infine segnalato che i familiari di soggetti affetti da m. di A. avrebbero un rischio più elevato, rispetto alla popolazione generale, di sviluppare malattie del sistema immunitario, quali leucemie, linfomi, e malattie allergiche. I più recenti studi di tipo caso-controllo non sembrano però confermare quest'osservazione.

Altre ipotesi. – In seguito ai risultati degli studi di epidemiologia analitica condotti negli ultimi anni, molto si è discusso sul possibile ruolo di un pregresso trauma cranico nell'etiologia della m. di A. Da tempo era noto che ripetuti traumi del capo potevano provocare alterazioni tessutali, come la degenerazione neurofibrillare e che una forma di demenza molto simile alla m. di A. è di frequente osservazione nei pugili. Gli studi caso-controllo hanno indicato che il rischio di sviluppare la m. di A. in coloro che hanno subito un grave trauma cranico è decisamente più alto rispetto ai controlli. Questo dato, senza dubbio interessante, deve essere interpretato con cautela, in quanto notevoli distorsioni potrebbero avere influenzato i risultati di tali studi epidemiologici. Per completezza ricordiamo che anche altre variabili, come malattie tiroidee e carenze dietetiche, sono state indicate come possibili fattori di rischio della malattia in questione.

Patogenesi

Pur mancando una teoria unitaria sui meccanismi patogenetici della m. di A., numerosi dati sono stati raccolti negli ultimi anni, in diversi settori della ricerca.

Alterazioni dei sistemi neurotrasmettitoriali. – Negli anni 1976-78 due gruppi di ricercatori, separatamente, segnalarono una significativa riduzione dell'attività dell'enzima di sintesi (ChAT) e di catabolismo (AChE) dell'acetilcolina (ACh) nella corteccia cerebrale dei pazienti. Tali alterazioni risultarono correlate a una diminuzione dei livelli di ACh ed esclusivamente presinaptiche, data l'integrità dei recettori muscarinici. D'altra parte, l'importanza che il sistema colinergico riveste nei meccanismi della memoria e

dell'apprendimento è suffragata da un'ampia serie di studi che dimostra come queste funzioni siano migliorate e, rispettivamente, diminuite dalla somministrazione di farmaci agonisti e antagonisti colinergici. Il deficit di ChAT è risultato particolarmente intenso nell'ippocampo e nella corteccia temporale, ma presente anche nelle altre regioni cerebrali. La riduzione dell'attività ChAT nella corteccia temporale correla sia con il grado di deterioramento mentale, che con la severità delle alterazioni istopatologiche (numero di placche e degenerazioni neurofibrillari). Il correlato istologico del difetto colinergico della corteccia cerebrale è la riduzione del numero delle cellule e la presenza della degenerazione neurofibrillare nel nucleo basale di Meynert, i cui grandi neuroni colinergici innervano diffusamente la corteccia cerebrale.

Altri sistemi neurotrasmettitoriali sono successivamente risultati interessati nella m. di A. Nel 1981 Cross, Perry *et al.*, hanno messo in evidenza un deficit della dopamina-betaidrossilasi, l'enzima responsabile della sintesi della noradrenalina a partire dal precursore dopamina, in cervelli di pazienti deceduti per m. di A., rispetto a encefali di soggetti di controllo. Nel 1982 Bondareff *et al.* descrissero la degenerazione del nucleo *locus coeruleus*, nucleo di origine di una proiezione noradrenergica alla corteccia, negli encefali di un gruppo di pazienti affetti da demenza, riuscendo a correlare la gravità della sindrome demenziale con l'entità della perdita neuronale. Successivamente, alterazioni patologiche tipiche della m. di A. sono state osservate anche nel nucleo del rafe dorsale, una struttura del tronco encefalico che si ritiene collegata alla corteccia telencefalica mediante il neurotrasmettitore serotonina.

Fra i neuropeptidi cerebrali, la somatostatina è l'unico i cui livelli sono risultati significativamente ridotti in diverse aree corticali nella m. di A. La riduzione di questo peptide è massima nei lobi temporali. L'entità della riduzione del contenuto in somatostatina del tessuto cerebrale è correlata al numero delle placche e delle degenerazioni neurofibrillari. Altri peptidi presenti a livello della corteccia, come enkefaline, neurotensina, colecistokinina, TRH, sostanza P e VIP non sembrano subire modificazioni significative.

Alterazioni del flusso ematico cerebrale. – Nei pazienti dementi il flusso ematico cerebrale è risultato ridotto rispetto a soggetti anziani non dementi e a giovani adulti sani: riduzione probabilmente secondaria alla compromissione funzionale neuronale e sinaptica, giacché il flusso diminuisce con la durata e la gravità della malattia, potendo risultare normale nelle fasi iniziali. Le valutazioni del flusso ematico con la *single photon emission computerized tomography* (SPECT), con ^{133}Xenon hanno documentato una riduzione del flusso, particolarmente nelle regioni temporoparietali.

Riduzione dell'uptake di ossigeno e glicoso. – L'introduzione di una metodica di visualizzazione *in vivo* delle strutture cerebrali, la tomografia a emissione di positroni (PET), ha fornito una serie di nuovi dati utili per una migliore comprensione della m. di A. La PET consente di valutare la funzionalità dei neuroni, misurandone l'*uptake* ematico per l'ossigeno e per il glicoso, prima tappa dell'attività metabolica cerebrale. La PET fornisce quindi un'immagine dinamica delle strutture encefaliche rispecchiante il loro stato funzionale. I primi studi compiuti con la PET sul metabolismo cerebrale di soggetti anziani non affetti da demenza, sembravano indicare una riduzione globale dei tassi metabolici per il glicoso e per l'ossigeno. Gli studi più recenti, però, fanno supporre che il metabolismo di riposo per unità di peso si mantenga immodificato con l'età. Nella m. di A., al contrario, il consumo di glicoso appare globalmente ridotto. Nelle fasi iniziali della malattia, tuttavia, la riduzione del tasso metabolico di glicoso sembra circoscritta ad alcune aree corticali (corteccia parietale e temporale posteriore e occipitale anteriore), a conferma, secondo quanto sembrano indicare anche i dati biochimici e anatomopatologici, che la m. di A. ha un inizio focale, dopo il quale il processo patologico viene a interessare sempre più vaste aree cerebrali, probabilmente seguendo le grandi vie di associazione sinaptica.

Alterazioni del metabolismo energetico. – Numerosi costituenti biochimici sono risultati alterati nei neuroni di encefali con m. di A.: fra questi sono compresi enzimi della via glicolitica (aldolasi, fosfoesosoisomerasi, fosfofruttochinasi, fosfogliceromutasi, triosofosfatoisomerasi, piruvatochinasi, latticodeidrogenasi), indici del numero di cellule (ganglioside NANA, fosfoidrolasi), indici del numero di cellule gliali e dei mitocondri (carbonicoanidrasi, ATPasi Mg-dipendente), *markers* della membrana cellulare (ATPasi totale). La riduzione degli enzimi della via glicolitica appare maggiore di quanto imputabile alla sola atrofia.

Questi dati sono di estremo interesse in quanto anche modeste alterazioni a carico del metabolismo energetico dei carboidrati sono in grado di compromettere in maniera significativa le funzioni cognitive. Il complesso piruvatodeidrogenesi (PDHC), inoltre, è la fonte più importante di gruppi acetile per la sintesi di acetilcolina, ed esiste una stretta correlazione tra l'attività del PDHC e quella della colinoacetiltransferasi nel tessuto cerebrale; di conseguenza il sistema colinergico è estremamente sensibile a un'eventuale compromissione del metabolismo ossidativo del piruvato; la conseguente riduzione della sintesi dell'acetilcolina è importante nel successivo determinismo del deficit funzionale. L'evidenza di una riduzione anche a carico dell'attività della fosfofruttochinasi, enzima chiave della via glicolitica, costituisce un'ulteriore prova dell'importanza del metabolismo ossidativo nella patofisiologia della demenza: una grave riduzione a questo livello potrebbe ridurre la quantità di ATP a livelli insufficienti per il fabbisogno neuronale. È stato ipotizzato che la diminuzione del flusso ematico e del consumo di glicoso e ossigeno cerebrali, risultino dalla compromissione di strutture cerebrali con alta capacità ossidativa: le citate anomalie di molti enzimi implicati in queste vie metaboliche suffragano quest'ipotesi. Recentemente sono state rilevate alterazioni del metabolismo cellulare anche in tessuti diversi da quello nervoso e in colture cellulari, in particolare, attraverso lo studio di colture di fibroblasti di soggetti con m. di A. In particolare, è stato osservato un notevole decremento dell'attività della fosfofruttochinasi e una diminuita attività ossidativa del glicoso e della glutammina. Un ultimo dato è infine rappresentato dal notevole aumento del contenuto cellulare in calcio nei fibroblasti; un'alterazione dell'omeostasi del calcio potrebbe essere di estrema importanza, dal momento che elevate quantità del catione sono riscontrabili in neuroni con degenerazione neurofibrillare.

Anatomia patologica

Macroscopicamente, l'encefalo si presenta atrofico, il peso è ridotto, le circonvoluzioni cerebrali sono assottigliate, le scissure e i solchi fra le circonvoluzioni allargate. Sulla superficie di taglio dell'encefalo si può osservare una riduzione di spessore del mantello corticale, mentre le cavità ventricolari si presentano dilatate. Caratteristicamente, nessuna alterazione è visibile a livello della sostanza bianca. L'entità del processo atrofico è variabile ed è in relazione alla durata della malattia, mentre ancora incerta è la correlazione fra grado di atrofia e severità del quadro clinico; infatti, soprattutto nei casi iniziali, una scarsa o assente atrofia non esclude la diagnosi della malattia, che è invece affidata all'esame microscopico. L'atrofia osservabile macroscopicamente ha il suo substrato, a livello istologico, in una diffusa rarefazione neuronale. Non si tratta, però, di una generica e aspecifica perdita di neuroni, giacché alcune popolazioni neuronali sono colpite più precocemente e in

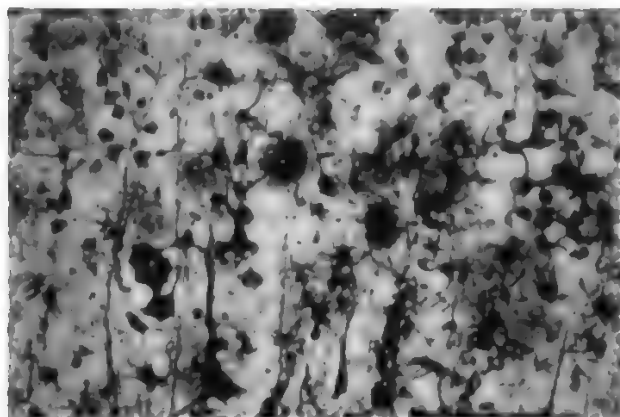



Fig. 3. Immagine al microscopio ottico di numerose placche senili nella corteccia cerebrale di un paziente affetto da m. di A. (metodo di Braunmuhl). (*Osservazione Abbamondi*).

maniera più importante. L'identificazione di queste popolazioni, e soprattutto di quale sia la prima a degenerare, rappresenta da tempo uno dei principali obiettivi della ricerca neuropatologica.

Negli ultimi anni è stata formulata l'ipotesi che il sistema dei grandi neuroni colinergici del nucleo basale di Meynert fosse il primo a degenerare. Il nucleo, infatti, è costituito da neuroni che proiettano alla corteccia cerebrale e la sua distruzione provoca, nel ratto, disturbi del comportamento riferibili a un'alterazione dell'apprendimento e della memoria. Inoltre, il nucleo basale è compromesso in misura paragonabile al calo dell'enzima colinoacetiltransferasi della corteccia, che, a sua volta, correla con la severità del deterioramento mentale. Un'altra correlazione è stata dimostrata fra rarefazione neuronale nel nucleo di Meynert e numero di placche senili e di degenerazioni neurofibrillari nella corteccia. In realtà, non è ancora stabilito quale sia il preciso rapporto temporale che lega le lesioni del nucleo basale a quelle della corteccia. Recentemente, molti ricercatori sono orientati a considerare la degenerazione della corteccia come l'evento patologico primitivo, del quale la degenerazione dei centri grigi sottocorticali è una conseguenza, riavvicinandosi così alla concezione classica della m. di A. come affezione primitiva della corteccia cerebrale.

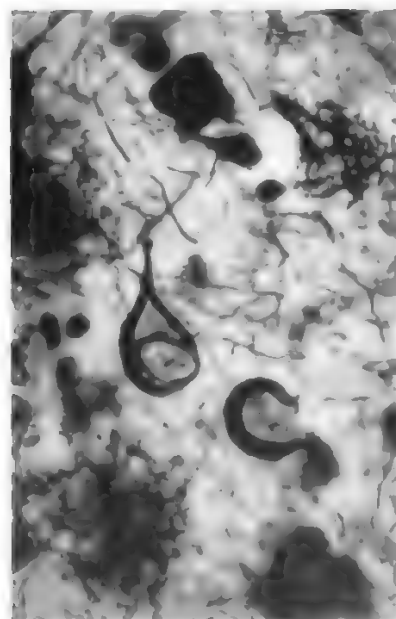



Fig. 4. Immagine al microscopio ottico di degenerazione neurofibrillare nei neuroni corticali di un paziente affetto da m. di A. (metodo di Braunmuhl) (*Osservazione Abbamondi*).

Fra le svariate popolazioni cellulari della corteccia, sono le grandi cellule piramidali ad andare incontro per prime al processo degenerativo. A livello dei neuroni superstiti un dato interessante è la progressiva e massiva riduzione delle ramificazioni dell'albero dendritico.

Il processo degenerativo responsabile della deplezione neuronale ha le sue stigmate morfologiche nelle lesioni tipiche della malattia: le placche senili e la degenerazione neurofibrillare.

Le placche senili (fig. 3) appaiono costituite da un nucleo centrale di sostanza amiloide, spesso in vicinanza di un piccolo vaso. Intorno a questo nucleo centrale si osservano neuriti in vario grado di degenerazione ed elementi gliali reattivi (microglia e successivamente astrociti fibrosi). Il nucleo centrale di amiloide, omogeneo e amorfo alla microscopia ottica, rivela una struttura fibrillare alla microscopia elettronica (v. AMILOIDE DEGENERAZIONE*). I neuroni che circondano il deposito centrale di amiloide sono in gran parte demielinizzati; nel loro lume sono visibili mitocondri variamente alterati, corpi lamellari densi e accumuli di *twisted tubules*, simili a quelli visibili nei neuroni con degenerazione neurofibrillare.

Per quanto concerne la proteina amiloidotica, detta *amiloide B* o proteina β, v. AMILOIDE DEGENARAZIONE* E AMILOIDOSI*.

La degenerazione neurofibrillare (fig. 4) è caratterizzata dal deposito, nel citoplasma degli elementi nervosi, di un materiale argentofilo che gradualmente viene a occupare tutto il citoplasma, alterando la morfologia stessa del neurone e comprimendone il nucleo fino a determinarne la scomparsa. Questo materiale è costituito da tubuli, fra loro disposti parallelamente e con una caratteristica struttura a doppia elica, ben documentabile alla microscopia elettronica, con un emiperiodo di 80 nm. Questi elementi sono pertanto detti *twisted tubules*. La loro struttura è proteica e non sembrano derivare da strutture preesistenti, ma essere neoformati. Per quanto riguarda la distribuzione delle alterazioni istologiche della malattia, sia la degenerazione neurofibrillare che le placche senili sono presenti in tutta la corteccia cerebrale e in alcuni centri grigi sottocorticali. Queste lesioni sono particolarmente abbondanti a livello dei lobi temporale e frontale. L'ippocampo e altre zone del rinoencefalo sono ritenute le prime zone di formazione delle lesioni.

Altre lesioni meno specifiche osservabili nella m. di A. sono rappresentate da deposizioni di sostanza amiloide intorno alle arteriole precapillari (angiopatia disorica), con infiltrazione amiloide del neuropilo circostante e intorno alle arteriole di calibro maggiore (angiopatia congofila). Si ricorderà, infine, la degenerazione granulovacuolare, con i caratteristici neuroni rigonfi, e la degenerazione lipofuscinica, del tutto aspecifica.

Sintomatologia e diagnosi

L'età di esordio della malattia è solitamente dopo i 40 anni, con la sola eccezione dei casi che si manifestano in associazione con la trisomia 21, o sindrome di Down. All'esordio i sintomi sono sfumati, ed è in genere difficile stabilire il preciso momento di inizio della malattia: si manifestano deficit della memoria, episodi di disorientamento temporo-spaziale, note di afasia, quali una certa difficoltà nell'uso appropriato dei vocaboli, riduzione dell'iniziativa e tendenza alla depressione.

Successivamente, la sintomatologia acquista maggior chiarezza, con un progressivo e irreversibile deterioramento delle funzioni nervose superiori: il deficit di memoria, soprattutto a breve termine, è spesso preponderante; il disorientamento nel tempo e nello spazio diviene costante; sono sempre presenti afasia, aprassia (incapacità di utilizzare i movimenti in maniera finalizzata per comunicare un contenuto simbolico o per far uso di oggetti, nonostante l'integrità delle vie motorie), le agnosie (incapacità di rico-

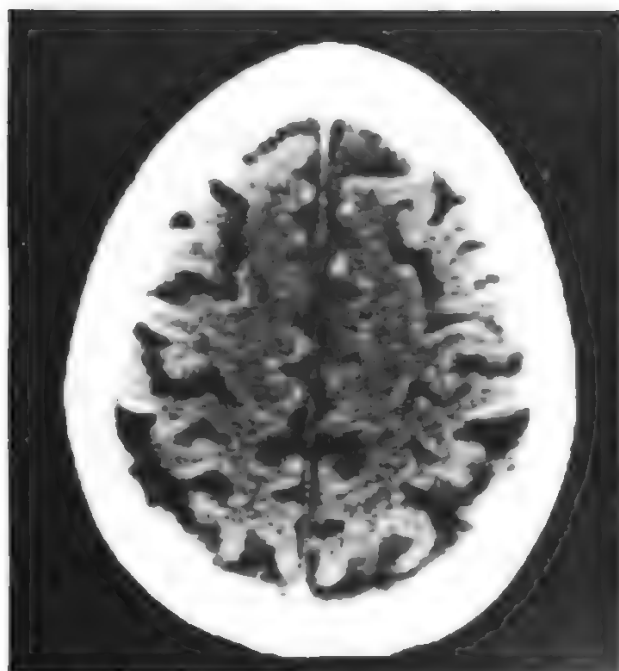



Fig. 5. Tomografia computerizzata dell'encefalo in un soggetto con diagnosi clinica di probabile m. di A.: si osservi la diffusa atrofia corticale, indicata dall'allargamento dei solchi fra le circonvoluzioni. (*Osservazione A. Lippi*).

noscere persone o cose, nonostante l'integrità delle funzioni sensitive). Sono frequenti anche illusioni e allucinazioni, delirio, turbe del comportamento, come agitazione psicomotoria, profonda apatia e aggressività. Si possono associare, inoltre, incontinenza sfinterica e segni neurologici, come alcuni riflessi primitivi, modificazioni del tono muscolare (rigidità), mioclonie e, limitatamente alle fasi più avanzate della malattia, crisi epilettiche generalizzate.

Fig. 6. Tomografia computerizzata dell'encefalo in un soggetto con diagnosi clinica di probabile m. di A.: atrofia corticale e sottocorticale, espressa dall'allargamento dei solchi corticali e dalla dilatazione dei ventricoli cerebrali. (*Osservazione A. Lippi*).

La profonda demenza, la disgregazione della personalità, la progressiva riduzione dell'attività motoria, la completa dipendenza caratterizzano la fase terminale della malattia.

La durata media della malattia, notevolmente aumentata negli ultimi decenni in conseguenza delle migliorate condizioni assistenziali assicurate a questi pazienti, è attualmente di circa 8-10 anni. La morte può essere dovuta a complicanze infettive (broncopolmonite, infezioni urinarie) e/o a cause intercorrenti (accidenti vascolari).

La diagnosi definitiva di m. di A. può essere formulata con certezza soltanto sulla base dell'esame istopatologico dell'encefalo ottenuto mediante biopsia o autopsia. Dal punto di vista clinico, la malattia non presenta caratteristiche tali da consentirne una precisa identificazione. La diagnosi clinica potrà essere formulata con sufficiente accuratezza qualora siano state escluse tutte le altre possibili cause di demenza, sulla base di un'accurata indagine clinica, dei risultati degli esami di laboratorio sul siero e sul liquor e degli esami strumentali (EEG, tomografia computerizzata [figg. 5 e 6], tomografia a RMN, tomografia a emissione di positroni [PET], tomografia a emissione di singoli fotoni [SPECT; cfr. a tal proposito la fig. 3, posta a col. 2416 del volume XIV, sotto la voce TOMOGRAFIA A EMISSIONE DI SINGOLI FOTONI]).

Per una più ampia discussione dei problemi inerenti alla diagnosi differenziale si rimanda alla voce DEMENZE*.

Bibliografia

Amaducci L. A., Fratiglioni L. *et al.*, *Neurology*, 1986, **36**, 922.
Bick K., Amaducci L., Pepeu G., *The Early Story of Alzheimer's Disease*, 1987, Liviana, Padova.
Briley M., Kato A., Weber M., *New Concepts in Alzheimer's Disease*, 1986, *Pierre Fabre Monograph Series*, vol. 1, Macmillan, London.
Friedland R. P. moderator, *NIH Conference: Alzheimer Disease: Clinical and Biological Heterogeneity*, *Ann. Intern. Med.*, 1988, **109**, 298-311.
Goate A. M., Owen M. *et al.*, *Lancet*, 1989, **18**, 352.
Rocca W. A., Amaducci L. A., Schoenberg R. S., *Ann. Neurol.*, 1986, **19**, 415-424.
Schellenberg G. D., Bird T. H. *et al.*, *Science*, 1988, **241**, 1507.
St George Hyslop P. H., Tanzi R. E. *et al.*, *Science*, 1987, **235**, 885.

LUIGI AMADUCCI E ANDREA LIPPI

AMALGAMA

F. *amalgame*. - I. *amalgam*. - T. *Amalgame*. - S. *amálgama*.

Definizione

Si definisce *amalgama* la combinazione tra il mercurio e altri metalli. L'a. è un materiale largamente usato per eseguire otturazioni dentarie: è costituito da mercurio e da una lega nella quale entrano a far parte, in diverse percentuali, i seguenti metalli: argento 40-74%, stagno 25-30%, rame 2-30%, zinco 0-2%; dei due componenti di a., il mercurio si presenta allo stato liquido e la lega in polvere. Poiché, nella lega, l'argento è sempre presente in percentuali notevolmente superiori a quelle degli altri metalli, si parla di a. d'argento.

Classificazione delle leghe per amalgama

Le leghe per a. possono essere classificate in base alla forma delle particelle e in base al loro contenuto di rame. In base alla forma delle particelle si distinguono: *leghe a composizione singola*, che comprendono leghe con parti-

celle irregolari (trucioli) o con particelle sferiche o sferoidali, e *leghe a composizione mista*, costituite sia da trucioli che da particelle sferiche. Le leghe con particelle irregolari sono costituite da polveri ottenute, per limatura, con formazione di trucioli, da lingotti costituiti dalla fusione dei vari metalli componenti: i trucioli sono poi sottoposti a macinazione. Le particelle così prodotte sono molto irregolari nella forma e, per l'amalgamazione, richiedono quantità di mercurio elevate.

Le leghe con particelle sferiche sono ottenute per atomizzazione delle leghe stesse allo stato liquido. Questo processo consiste nello spruzzare la lega liquida in un ambiente riempito con gas inerte. Per la regolarità delle superfici delle loro particelle queste leghe possono essere miscelate con una quantità di mercurio inferiore rispetto alle precedenti.

Per quanto riguarda le dimensioni delle particelle, bisogna dire che quanto più esse sono piccole, tanto più facilmente l'a. si adatta alle pareti del dente e più levigate sono le superfici ottenute. D'altra parte le particelle non possono scendere al di sotto di certe dimensioni poiché ciò comporterebbe l'aumento della loro superficie complessiva e sarebbe quindi necessaria una quantità di mercurio superiore per bagnarle adeguatamente durante la triturazione.

Attualmente, per gli a. dentali vengono impiegate leghe costituite da particelle il cui diametro varia da 25 a 35 μm.

In base al loro contenuto di rame le leghe si distinguono in: *leghe a basso contenuto di rame* e *leghe ad alto contenuto di rame*.

Nelle leghe a basso contenuto di rame, durante la reazione di amalgamazione si formano diversi composti intermetallici, derivati dalla combinazione dei vari elementi che costituiscono la lega con il mercurio. Questi composti intermetallici sono: *a*) una matrice continua Ag_2Hg_3 sufficientemente elastica (fase gamma 1); *b*) granuli metallici sospesi Ag_3Sn con durezza doppia rispetto alla matrice (fase gamma); *c*) un composto molle e facilmente ossidabile Sn_8Hg (fase gamma 2). La fase gamma 2 è fra tutte quella meno resistente alla corrosione. Poiché la corrosione provoca un indebolimento nella struttura dell'intera massa dell'a., soprattutto a livello dei margini della restaurazione, essa è la principale responsabile della frattura marginale dei restauri.

Le leghe ad alto contenuto di rame sono caratterizzate dalla presenza, nella polvere metallica, di particelle di rame libere e di particelle eutettiche, costituite da una lega argento-rame, preformate ed insolubili.

La combinazione di particelle di rame libere con lo stagno costituisce il composto intermetallico Cu_5Sn_6, ed impedisce quindi l'unione di quest'ultimo con il mercurio. In questo modo viene eliminata la fase gamma 2 e quindi migliorate: la resistenza alla corrosione, le proprietà meccaniche e la resistenza alla frattura dei margini dei restauri. Gli a. ad alto contenuto di rame sono quindi da preferirsi rispetto a quelli convenzionali e vengono denominati *a. non gamma 2*.

Preparazione e uso dell'amalgama

Per ottenere l'a., da impiegarsi per la chiusura della cavità cariosa, bisogna procedere alla miscelazione tra la lega e il mercurio. Questa operazione è detta triturazione.

La lega metallica si trova in commercio sotto forma di polvere o di compresse. Poiché il dosaggio accurato della polvere è molto difficoltoso si preferisce usare le compresse di peso controllato, o ricorrere a distributori automatici di polvere e mercurio.

La fase della triturazione è molto importante al fine di ottenere un prodotto di buona qualità ed è condizionata da vari fattori, quali il tempo e la velocità di triturazione e, soprattutto, le proporzioni tra polvere e mercurio, il quale deve essere compreso nella percentuale tra il 43 e il 50%, a seconda dei diversi tipi di leghe. Ad es., le leghe con particelle sferiche hanno bisogno di una percentuale di mercurio inferiore proprio per la regolarità della loro superficie.

La triturazione manuale (con mortaio e pestello) oggi è stata sostituita da speciali apparecchi meccanici, detti *amalgamatori*, che consentono di ottenere sia un perfetto dosaggio tra polvere e mercurio, sia una triturazione omogenea e standardizzata, in particolare quando si utilizzano capsule predosate a perdere. Inoltre essi consentono di regolare il tempo e la velocità di triturazione in relazione ai vari tipi di leghe.

L'a. che si ottiene dopo la triturazione è un materiale plastico; deve essere tenuto lontano dall'umidità: quindi non deve venire a contatto con sudore, saliva o sangue affinché non si alterino le proprietà fisiche e chimiche della lega. Poiché l'a. non possiede qualità adesive nei confronti dei tessuti dentari le cavità preparate sui denti per accogliere le otturazioni devono possedere una ritenzione meccanica.

L'introduzione dell'a. nelle cavità dentarie deve essere effettuata utilizzando ripetute piccole quantità di materiale e con un particolare strumento detto *spingiamalgama*.

Ogni quantitativo di a. introdotto nella cavità deve essere accuratamente condensato con appositi strumenti, detti *otturatori*, in modo da far adattare perfettamente il materiale alle pareti e ai margini della cavità stessa, sì da produrre una massa compatta, quindi senza porosità e di allontanare, mediante la compressione, l'eventuale eccesso di mercurio, che, durante la condensazione, affiora in superficie. La condensazione può essere effettuata sia manualmente che meccanicamente.

Una corretta condensazione e compattazione del materiale da otturazione e il suo preciso adattamento alle pareti della cavità consentono una migliore resistenza della restaurazione e una minore possibilità di infiltrazione marginale (carie secondaria). A condensazione avvenuta, l'a. deve essere modellato con strumenti taglienti (cleoidi, discoidi, spatoline) per restituire alla corona dentaria la sua anatomia morfologica.

Dopo 24 h dall'otturazione, cioè quando questa è perfettamente indurita, l'a. deve essere perfettamente lucidato con l'uso di spazzolini e gommini montati su trapano a bassa velocità, e di paste abrasive. In questo modo si ottiene una superficie perfettamente levigata e brillante che ostacola l'accumulo di placca batterica.

Le indicazioni cliniche all'uso dell'a. sono rappresentate, quasi esclusivamente, dalla cura delle cavità cariose che interessano i denti molari e premolari, in quanto, la colorazione scura del materiale non ne consente l'impiego sulle superfici dentali più visibili. L'a. può essere impiegato anche per vaste ricostruzioni coronali con l'ausilio di perni pulpari e/o parapulpari.

L'a. ha una elevata resistenza alla compressione e all'abrasione e forma un buon sigillo marginale; occorre rammentare, però, che, essendo un materiale metallico, è un buon conduttore di calore, per cui vanno prese opportune precauzioni per evitare ai tessuti pulpari stimoli fisici eccessivi.

Una particolare cura meritano, nella realizzazione di un'otturazione in a., la conservazione, la manipolazione e la raccolta dei residui del materiale per evitare inalazioni di vapori di mercurio o assorbimento del metallo attraverso la pelle. Il mercurio, infatti, è un materiale tossico, anche perché essendo volatile a 25 °C, emette vapori. Tale emis-

sione di vapori cessa quando, ad amalgamazione avvenuta, l'otturazione è indurita e quindi non esiste più mercurio libero.

Bibliografia
Council on Dental Materials and Devices, *J. Am. Dent. Assoc.*, 1977, **95**, 614.
Koran A., Asgar K., *J. Am. Dent. Assoc.*, 1967, **75**, 912.
Meeuwissen R. *et al.*, *Community Dent. Health*, 1985, **2**, 293.
Osborne J. W. *et al.*, *J. Prosthet. Dent.*, 1986, **55**, 335.
Osborne J. W., Gale E. N. *et al.*, *J. Dent. Res.*, 1978, **57**, 893.
Palaghias G., *Scand. J. Dent. Res.*, 1986, **94**, 267.
Sarkar N. K., Creener E. H., *J. Dent. Res.*, 1972, **51**, 1511.
Vrijhoef M. M. A. *et al.*, *Dental Amalgam*, 1980, Quintessence Publ., **5**, 15.

CLAUDIA MAGGIORE

AMEBE [v. vol. I, col. 1402]

Sulla base delle più recenti acquisizioni che hanno indotto la Society of Protozoologists a rivedere il quadro tassonomico generale dei protozoi, tutte le amebe devono oggi essere prese in esame secondo la più recente classificazione pubblicata da Levine *et al.* (1980), che riconosce nel sottoregno animale *Protozoa* l'esistenza di ben 7 *phylum* diversi.

TAB. I. CLASSIFICAZIONE DELLE AMEBE PARASSITE DELL'UOMO

Phylum Sarcomastigophora	
Subphylum Sarcodina	
Classe *Lobosea*	
Ordine *Amoebida*	
Sottordine *Tubulina*	Generi: *Entamoeba*, *Endolimax*, *Iodamoeba*
Sottordine *Acanthopodina*	Genere: *Acanthamoeba*
Ordine *Schizopyrenida*	Genere: *Naegleria*
Subphylum Mastigophora	
Classe *Zoomastigophorea*	
Ordine *Trichomonadida*	Genere: *Dientamoeba*

In particolare, per quanto riguarda le a. parassite dell'uomo si può fare riferimento allo schema riportato in tab. I, in cui, oltre all'importanza dell'ordine *Amoebida* per la presenza dei generi più frequentemente repertati (*Entamoeba*, *Endolimax*, *Iodamoeba*), si evidenzia l'appartenenza dei generi *Acanthamoeba* e *Naegleria* a due distinti ordini della classe *Lobosea* e, soprattutto, l'inserimento delle «vecchie» a. del genere *Dientamoeba* tra i flagellati dell'ordine *Trichomonadida*, per la presenza, seppure transitoria, di flagello.

Nell'ambito del genere *Entamoeba*, è inoltre importante ricordare, ai fini diagnostici, come *E. hartmanni*, frequentemente indicata in passato come «forma minuta» o apatogena di *E. histolytica* (*sin.*: *E. dysenteriae*, *E. dispar*, *E. tetragena*, *Endamoeba histolytica*, etc.), debba invece essere considerata come specie commensale a se stante.

In riferimento a *E. histolytica* è di fondamentale interesse evidenziare come studi recenti (Sargeaunt *et al.*, 1982; Sargeaunt, 1985), basati sull'isolamento di isoenzimi diversi da trofozoiti prelevati da migliaia di portatori di forme, patogene e non, in varie parti del mondo, hanno permesso di evidenziare l'esistenza di almeno 20 *zimodemi* (popolazioni enzimatiche) distinti, identificando tra questi, ceppi patogeni (almeno 8) da altri apatogeni. In questo contesto rimane tuttavia molto discussa la «stabilità» dei vari zimodemi che, secondo Mirelman (1987), possono, almeno *in vitro*, subire delle sostanziali modifiche del corredo isoenzimatico, in relazione alle variazioni delle condizioni ambientali e al tipo di popolazione batterica presente nel mezzo in cui il protozoo si riproduce e, di conseguenza, essere in grado, anche *in vivo*, di trasformarsi da forme apatogene in forme istolitiche. Rimangono in ogni caso ancora del tutto oscuri i meccanismi molecolari che permettono al parassita di invadere i tessuti e l'eventuale diversa natura fenotipica o genotipica di tali processi. L'individuazione dei vari zimodemi ha anche permesso di provare che, sebbene la riproduzione di *E. histolytica* sia di tipo agamico, per semplice scissione binaria, tra questi protozoi possono avvenire processi di scambio di materiale genetico.

Tra le specie apatogene del genere *Entamoeba* va infine ricordata *E. gengivalis* per essere stata recentemente riscontrata più volte nel secreto vaginale e cervicale di donne portatrici di contraccettivi meccanici intrauterini (IUD); il protozoo non causa, peraltro, alcun tipo di danno a carico dell'apparato urogenitale e la sua presenza cessa in seguito alla rimozione dello IUD.

Tra le a. che conducono in genere vita libera e che possono comportarsi come parassiti facoltativi dell'uomo vengono attualmente annoverate solo alcune specie appartenenti al genere *Acanthamoeba* (*A. culbertsoni*, *A. polyphaga*, *A. castellanii*, *A. rhysodes*) e, nel genere *Naegleria*, esclusivamente *N. fowleri*, mentre tutte le forme del genere *Hartmannella*, più volte individuate nel passato come causa primaria di meningoencefaliti amebiche primarie (MAP), hanno dimostrato non esercitare alcuna azione patogena. Sino a oggi sono stati segnalati circa 150 casi di MAP causati da infezioni da *Naegleria* e circa 30 da *Acanthamoeba*, ma in quest'ultimo caso esclusivamente in soggetti adulti e immunodepressi. Le specie di *Acanthamoeba* sono, peraltro, relativamente più frequenti nell'uomo e si localizzano prevalentemente nell'apparato respiratorio, ove esercitano, in genere, una blanda azione patogena che si manifesta con l'insorgenza di riniti o di affezioni benigne e di breve durata del tratto respiratorio; più raramente, tuttavia, possono insorgere quadri di broncopolmoniti e, nei casi di localizzazione oculare, ulcere corneali e cheratite.

Bibliografia
Beaver P. C., Jung R. C., Cupp E. W., *Clinical Parasitology*, 1984, 9 ed., Lea & Febiger, Philadelphia.
Manson-Bahr P. C. E., Apted F. C. I., *Manson's Tropical Diseases*, 1982, 18 ed., Baillière Tindall, London.
Mirelman D., *Parasitol. Today*, 1987, **3**, 37.
Sargeaunt P. G., Jackson T. F. H. G., Simjee A. E., *Lancet*, 1982, **1**, 1386.
Sargeaunt P. G., *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1985, **79**, 86.
Warhurst D. C., *Parasitol. Today*, 1985, **1**, 24.

GIANFRANCO BORTOLETTI

AMEBIASI [v. vol. I, col. 1416]

L'inquadramento sistematico di *Entamoeba histolytica*, unico agente etiologico dell'amebiasi nell'uomo, come pure la distinzione e l'identità di questa con altre specie del genere e l'individuazione di ceppi patogeni e non, in relazione alla produzione di isoenzimi diversi da parte dei trofozoiti (zimodemi; Sargeaunt *et al.*, 1982; Sargeaunt, 1985), sono conoscenze di recente acquisizione già trattate nell'aggiornamento della voce AMEBE*.

Relativamente all'*epidemiologia* va sottolineato come ancora oggi l'a. rappresenti uno dei maggiori problemi per l'OMS interessando, nel mondo, almeno 450 milioni di persone, 45 dei quali manifestano in vario modo i sintomi clinici della malattia, con una mortalità annua variabile tra le 40.000 e le 100.000 unità. La prevalenza della parassitosi in America Latina, in Africa e in Asia è rimasta praticamente invariata rispetto al passato (talora maggiore del 20%), mentre è scesa al di sotto di valori del 3% in Europa. I più

colpiti sembrano essere i maschi rispetto alle femmine e le persone con età compresa tra i 15 e i 30 anni. L'enorme variabilità, nelle diverse aree geografiche, del rapporto tra il numero dei pazienti affetti da forme cliniche e quello dei portatori sani (rispettivamente 1:1.000.000 nelle zone temperate sino a 1:5 in quelle tropicali) si è dimostrata essere strettamente correlata con la diversa diffusione degli zimodemi patogeni, prevalentemente riscontrabili nelle zone tropicali e subtropicali.

Nella *diagnosi* immunologica, oltre alle già sperimentate tecniche di emoagglutinazione indiretta, immunodiffusione e agglutinazione in latex, vengono attualmente utilizzate con relativo successo l'immunoelettroforesi, l'ELISA e metodi radioimmunologici con la possibilità di evidenziare anche antigeni circolanti in pazienti affetti da forme di a. tessutale, o antigeni eventualmente presenti in sospensione acquosa di feci, liberati anche da pochi trofozoiti intestinali (Grundy, 1982; Pillai e Mohimen, 1982). L'utilizzazione, infine, della T.A.C. o dell'ecografia può essere di valido ausilio per l'individuazione di ascessi amebici nelle forme epatiche.

Riguardo al *trattamento*, la più recente sperimentazione clinica di farmaci antiamebici, individua nel *metronidazolo* (Flagyl®) il chemioterapico d'elezione per le diverse forme di a. È un composto facilmente assorbibile, in grado di raggiungere attraverso il circolo le forme vegetative del parassita presenti nei diversi distretti. Somministrato nella dose di 750 mg per 3 volte al giorno per 10 giorni (dose pediatrica [d.p.]: 30-50 mg/kg/*die* in 3 dosi per 10 giorni), solo raramente provoca l'instaurarsi di effetti collaterali, quali cefalea, nausea, vomito. Viene utilizzato sia nelle forme asintomatiche che in quelle intestinali acute e in quelle epatiche.

Nelle forme asintomatiche o paucisintomatiche, in caso di resistenza al trattamento, è necessario ripetere la terapia o usare la *paromomicina* nella dose di 500 mg, 4 volte al giorno per 10 giorni (d.p.: 25-30 mg/kg/*die* in 3 dosi per 10 giorni); in alternativa a quest'ultima possono essere usati altri farmaci quale il *metilossine* (300 mg, 4 volte al giorno per 10-20 giorni; d.p.: 54 mg/kg/*die* in 3 dosi per 10-20 giorni), il *cliochinolo* (250 mg, 4 volte al giorno per 10-15 giorni; d.p.: 10-15 mg/kg/*die* in 3 dosi per 10-15 giorni), l'*etofamide* (1 g/*die* in 2 dosi per 3 giorni; d.p.: 15 mg/kg/*die* in 2 dosi per 3 giorni), e il *dilossanide furoato* (500 mg, 3 volte al giorno per 10 giorni; d.p.: 25-30 mg/kg/*die* in 3 dosi per 10 giorni).

Nelle gravi infezioni intestinali il metronidazolo va associato con la paromomicina o, eventualmente, con il cliochinolo, seguendo le dosi e i tempi già indicati. Nei casi resistenti, oltre alla ripetizione del trattamento, il cliochinolo può essere utilizzato anche in associazione con la *diidroemetina dicloroidrato* (1-1,5 mg/kg/*die* in 2 dosi per 5-10 giorni), che, sebbene efficace, esercita in genere un'azione tossica, più blanda di quella provocata dall'*emetina*, causando talora la comparsa di aritmie, vomito e diarrea.

Nei casi di ascesso epatico o di altre lesioni tessutali extraintestinali, il trattamento con metronidazolo deve essere effettuato in associazione con il cliochinolo nelle dosi già indicate e per 20 giorni, e deve essere seguito dalla somministrazione di *clorochina difosfato* (1 g [600 mg base]/*die* per 2 giorni più 500 mg [300 mg base]/*die* per altri 20 giorni; d.p.: 10 mg/kg/*die* per 20 giorni), anch'essa in grado di esplicare un'adeguata azione amebicida a livello tessutale. Eventuali casi resistenti possono essere trattati con la diidroemetina al posto del metronidazolo, fermi restando l'associazione con il cliochinolo e il successivo trattamento con la clorochina.

Bibliografia

Beaver P. C., Jung R. C., Cupp E. W., *Clinical Parasitology*, 1984, 9 ed., Lea & Febiger, Philadelphia.
De Carneri I., *Parassitologia generale e umana*, 1986, 9 ed., Ambrosiana, Milano.
Grundy M. S., *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1982, **76**, 396.
Harries J., *J. Roy. Soc. Med.*, 1982, **75**, 190.
Juniper K., *Clin. Gastroent.*, 1978, **7**, 3.
Mansons-Bahr P. C. E., Apted F. C. I., *Manson's Tropical Diseases*, 1982, 18 ed., Baillière Tindall, London.
Martinez-Palomo A., *The Biology of Entamoeba Histolytica*, 1982, Research Studies Press, Wiley, Chichester, U. K.
Martinez-Palomo A., *Amebiasis*, 1986, Elsevier, Amsterdam.
Pillai S., Mohimen A., *Gastroenterology*, 1982, **83**, 1210.
Sargeaunt P. G. *et al.*, *Lancet*, 1982, **I**, 1386.
Sargeaunt P. G., *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1985, **79**, 86.

GIANFRANCO BORTOLETTI

AMIKACINA

F. *amikacine*. - I. *amikacin*. - T. *Amikacin*. - S. *amikacin*.

Descrizione, meccanismo e spettro d'azione

L'amikacina è un aminoglicoside semisintetico, derivato dalla kanamicina A. Il preparato commerciale è sotto forma di sale solfato (a. solfato), solubile in acqua.

Il farmaco, al pari degli altri aminoglicosidi (v.*), esplica un'azione battericida legandosi in modo irreversibile all'unità ribosomale 30 S dei batteri sensibili, con conseguente inibizione della sintesi proteica. L'a. risulta attiva contro la gran parte dei germi gramnegativi, ma agisce soltanto contro alcuni grampositivi e risulta inattiva contro gran parte degli anaerobi. Essa risulta in particolare attiva contro i germi responsabili di gravi infezioni nosocomiali: *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* sp., *Serratia* sp., *Providencia stuarti*, *Acinetobacter*, *Citrobacter*, *Enterobacter* sp., *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* e *S. epidermidis*.

Rispetto agli altri aminoglicosidi l'a. presenta la caratteristica di risultare il più delle volte attiva anche su ceppi batterici resistenti agli altri farmaci del gruppo. Questa capacità è legata al fatto che essa risulta in grado di resistere all'azione inattivante della gran parte degli enzimi (fosfonucleotidil- e acetiltransferasi) batterici, capaci di modificare specificamente la struttura degli altri aminoglicosidi. Per contro, i germi resistenti all'a. lo sono quasi sempre anche agli altri composti del gruppo. La sensibilità dei singoli batteri va comunque sempre accuratamente testata *in vitro* in quanto esistono anche altri meccanismi possibili di resistenza.

Farmacocinetica

La sua farmacocinetica non si discosta da quella caratteristica per l'intero gruppo degli aminoglicosidi. Non assorbita dal tratto gastrointestinale, risulta invece ben assorbibile dopo somministrazione i. m., anche se i picchi sierici ottenibili per questa via risultano variabili nei pazienti più gravi. La somministrazione i. m., alle dosi usuali, nell'adulto, dà un picco plasmatico di 17-25 mg/l dopo 45-120 min. Somministrata per via e. v. lenta (15-30 min) si hanno, a distanza di 30-60 min, picchi lievemente più elevati e più costanti. Dopo 8-12 h circa dalla somministrazione si hanno livelli plasmatici («di valle») attorno ai 2-5 mg/l. L'emivita plasmatica è di circa 2-3 h, ma va tenuto conto della grande variabilità dei parametri farmacologici, caratteristica di tutti gli aminoglicosidi. Infatti numerosi sono i fattori in grado di modificare, anche in modo sostanziale, la cinetica del farmaco e tra questi, accanto alla funzione renale, vanno ricordati: variazioni del volume di distribuzione (per obesità, versamenti liberi, età, sesso, stato di idratazione) e della clearance (in funzione dell'età, sesso, o patologie par-

ticolari), il che impone un attento monitoraggio dei livelli plasmatici del farmaco.

Poco legata alle proteine (2%), ampiamente distribuita, l'a. non è metabolizzata, non passa la barriera ematoliquorale, mentre attraversa quella placentare e passa nel latte materno. Il farmaco tende ad accumularsi nell'organismo (rene e orecchio interno). Viene escreto in forma attiva, per filtrazione glomerulare, raggiungendo così concentrazioni molto elevate nelle urine. È dializzabile.

Indicazioni

Al pari di altri aminoglicosidi, l'a. risulta farmaco utilissimo nel trattamento di infezioni gravi, in particolare di quelle causate da germi gramnegativi resistenti ad altri farmaci (ad es., β-lattamici) che potrebbero costituire alternative terapeutiche vantaggiose grazie alla loro migliore tollerabilità. L'a. rimane farmaco comunque utilissimo, se non indispensabile, nel caso di infezioni da *Pseudomonas*, *Serratia* e *Providencia*. Esso continua a far parte delle combinazioni antibiotiche (il più spesso in associazione con un β-lattamico) utilizzate nella terapia empirica delle infezioni dei pazienti neutropenici e nelle gravi infezioni nosocomiali, in attesa di un preciso riscontro microbiologico. In situazioni epidemiologiche caratterizzate da un elevato numero di ceppi batterici resistenti agli altri aminoglicosidi può essere ritenuto il farmaco di scelta di questo gruppo.

Effetti indesiderati

Come per tutti gli aminoglicosidi, gli effetti indesiderati più frequenti e preoccupanti sono quelli oto- e nefrotossici, specie per trattamenti protratti, con dosi elevate in pazienti non accuratamente controllati, specie per quanto attiene lo stato della funzionalità renale. Fattori di rischio per detti effetti indesiderati, oltre alla ridotta funzionalità renale, vanno considerati: l'età avanzata, la disidratazione, la concomitante terapia con farmaci oto- o nefrotossici (ad es.: furosemide, vancomicina, cisplatino, anfotericina B, metossifluorano), e deficit uditivi pregressi. Più incerto è il ruolo svolto da livelli plasmatici troppo elevati. Per ridurre il rischio di detti effetti indesiderati si consiglia, oltre a un attento controllo clinico e laboratoristico del paziente (funzione renale e uditiva), il monitoraggio dei livelli plasmatici del farmaco. Sono da evitare prolungati livelli plasmatici al di sopra di 30-40 mg/l e valori «di valle» superiori ai 5-10 mg/l.

Per quanto attiene alle manifestazioni cliniche di nefro- e ototossicità, sono da ricordare: insufficienza renale acuta, anche irreversibile; cilindruria; proteinuria; semplici incrementi della creatininemia; perdita dell'equilibrio; nistagmo; atassia; turbe uditive inclusa la perdita dell'udito, specie per le alte frequenze. Sono stati descritti anche altri effetti tossici, quali: polinevriti; tetania ipocalcemica; tremori; cefalea; confusione mentale; turbe visive; encefalopatia acuta; *rash* e febbre.

Interazioni di rilevanza clinica

L'a., al pari degli altri aminoglicosidi, può essere associata ad altri antibiotici (in genere β-lattamici) alla ricerca di un possibile sinergismo in casi di infezioni particolarmente gravi, specie nei pazienti granulocitopenici. Va evitata invece, ove possibile, la sua associazione con farmaci che possono risultare oto- o nefrotossici, per il rischio di potenziamento di tale tossicità. Ugualmente, per evitare un potenziamento della loro azione di blocco, specie in pazienti con affezioni neuromuscolari, va evitato l'uso concomitante di farmaci bloccanti neuromuscolari. Esiste, infine, un'incompatibilità fisica tra antibiotici β-lattamici e aminoglicosidi: essi non vanno perciò mai mescolati nello stesso liquido d'infusione, pena la loro inattivazione.

Modalità di somministrazione e dosi usuali

Per le ragioni già citate (v. sopra: *farmacocinetica*) risulta necessario sottolineare come la posologia dell'a., al pari degli altri aminoglicosidi, debba essere calcolata tenendo conto di numerosi fattori, oltre che della semplice funzione renale. A ciò assistono programmi computerizzati di ampia diffusione e, in alternativa, semplici, ma meno precisi nomogrammi. Comunque, la dose va poi modificata in corso di terapia, col variare dello stato clinico del paziente e sulla base dei dati derivanti dal controllo dei livelli plasmatici del farmaco.

Le dosi usuali per pazienti con funzione renale normale, sia per via i. m. che per quella e. v., sono di 15 mg/kg/*die* suddivisi in 2-3 somministrazioni, nell'adulto e nel bambino e 10-15 mg/kg/*die* suddivisi in 2 somministrazioni nel neonato. L'a. è stata somministrata anche per via intratecale e intraventricolare alla dose di 4-20 mg/*die*.

V. anche: NETILMICINA E AMIKACINA (X, 740).

Bibliografia

Amikacin, in *Drug Information '87*, American Hospital Formulary Service, p. 50.
Park G. D., *Pharmacokinetics*, in Spector R. ed., *The Scientific Basis of Clinical Pharmacology*, 1986, Little, Brown & C., Boston, p. 84.

ALBANO DEL FAVERO

AMILASI

F. *amylase*. - I. *amylase*. - T. *Amylase*. - S. *amilasa*.

Introduzione

L'amilasi (1,4-alfa-D-glucanoidrolasi, EC 3.2.1.1.) è una endoglicosidasi che catalizza l'endoidrolisi dei legami 1,4-alfa-glicosidici dell'amido, glicogeno e altri polimeri del glicoso, mentre non attacca i legami 1,6-glicosidici. L'amiloso, componente polimero lineare dell'amido, dà luogo, per azione dell'a., a maltoso, maltotrioso e glicoso; l'amilopectina, componente ramificato dell'amido, dà luogo a questi prodotti e ad altri contenenti legami 1,6-glicosidici denominati *destrine limite*.

L'a. è un metalloenzima che richiede calcio per la sua attività, con 1 atomo di calcio saldamente legato per ogni molecola proteica. La presenza del calcio è necessaria sia per l'attività ottimale dell'enzima che per la sua stabilità. Il cloro è un attivatore allosterico dell'a. Il pH ottimale per l'attività dell'a. è intorno a 7.

L'a. è presente in diverse forme isoenzimatiche chiamate *isoamilasi*. L'a. plasmatica comprende isoenzimi di derivazione dalle ghiandole salivari e dal pancreas esocrino. Queste isoamilasi sono determinate da *loci* genetici separati, ma strettamente correlati sul cromosoma 1. Gli isoenzimi salivari sono indicati come *S-amilasi*, quelli pancreatici *P-amilasi*.

L'a. ha struttura di singolo polipeptide di massa molecolare 53.000-60.000 d. Le P-amilasi non contengono carboidrati, mentre le S-amilasi possono essere glicosilate o non glicosilate.

Indicazioni della determinazione

L'impiego più frequente della determinazione dell'attività amilasica del siero in chimica clinica è nella diagnosi di laboratorio della pancreatite acuta: in questa condizione l'attività enzimatica aumenta da 2 a 5 volte il limite superiore dei valori di riferimento nella maggior parte dei pa-

zienti. L'aumento comincia circa 4 h dopo l'insorgenza della sintomatologia dolorosa, raggiunge il massimo entro 24 h e persiste elevata per 3-7 giorni.

L'aumento dell'a. sierica non è però specifico della pancreatite, potendosi riscontrare in altre affezioni acute addominali, quali malattie del tratto biliare, chetoacidosi diabetica, malattie renali, malattie delle ghiandole salivari, gravidanza extrauterina, macroamilasemia. La specificità diagnostica della determinazione dell'attività amilasica si può ottenere per la pancreatite mediante la determinazione dell'isoenzima di tipo P. La diminuzione o l'assenza dell'isoenzima P si osserva nell'insufficienza della funzione pancreatica esocrina.

Metodiche di determinazione

In questi ultimi anni si è assistito a una vera e propria esplosione di metodiche per la determinazione dell'a. in chimica clinica, che hanno sostituito i metodi in uso in passato, spesso insoddisfacenti dal punto di vista analitico, e difficilmente adattabili alle moderne apparecchiature automatizzate. Questi metodi, di cui illustreremo il principio analitico, possono essere schematicamente distinti in: metodi amiloclastici, saccarogenici e cromogenici.

Metodi amiloclastici

Sono basati sull'analisi della degradazione dell'amido quale substrato dell'attività amilasica, facendo ricorso a tecniche viscosimetriche, turbidimetriche, iodometriche, nefelometriche.

Il *metodo viscosimetrico* è basato sulla riduzione della viscosità di una soluzione di amido, quando questo viene degradato per l'azione dell'a. Mediante l'impiego di un viscosimetro viene misurata la modificazione della velocità di flusso della soluzione, proporzionale all'attività dell'enzima. È un metodo molto inaccurato, appartenente al gruppo in uso nel passato.

Il *metodo turbidimetrico* è basato sulla riduzione della torbidità di una sospensione di amido dovuta alla riduzione delle dimensioni delle particelle di amido in seguito all'attività dell'a.: è un metodo semplice e rapido, ma caratterizzato da imprecisione e da mancanza di linearità con l'attività amilasica.

Il *metodo iodometrico* è basato sulla misura della scomparsa o della riduzione del colore del composto iodio-amido quando l'amido è scisso per azione dell'a. Svantaggi di questo metodo sono che soltanto l'amiloso, ma non la amilopectina, danno il colore blu con lo iodio (l'a. è più attiva sull'amilopectina che sull'amiloso), e che la determinazione è esposta a interferenze da parte di proteine e lipidi.

Il *metodo nefelometrico* è simile a quello turbidimetrico, misurando però la riduzione della dispersione della luce con procedimento nefelometrico: è meno impreciso e più sensibile del metodo turbidimetrico, ma richiede un'apparecchiatura apposita e presenta difficoltà di standardizzazione.

Metodi saccarogenici

Questi metodi sono basati sulla misura degli zuccheri (glicoso, maltoso) prodotti dall'attività dell'a. sull'amido o altri polimeri carboidrati substrati di questo enzima.

Alcuni di questi metodi costituivano quelli più soddisfacenti in uso in passato e utilizzavano il principio dell'attività riducente degli zuccheri quale procedimento di misura dei prodotti dell'attività amilasica: questi procedimenti ricorrevano alla riduzione del rame, del ferricianuro, del picrato o dell'antrone. Questi metodi sono stati impiegati per lunghi anni nel laboratorio di chimica clinica: i principali svantaggi sono rappresentati dall'interferenza di elevati «bianchi» dovuti alla presenza del glicoso nel campione, nonché all'aspecificità delle reazioni basate sulla riduzione.

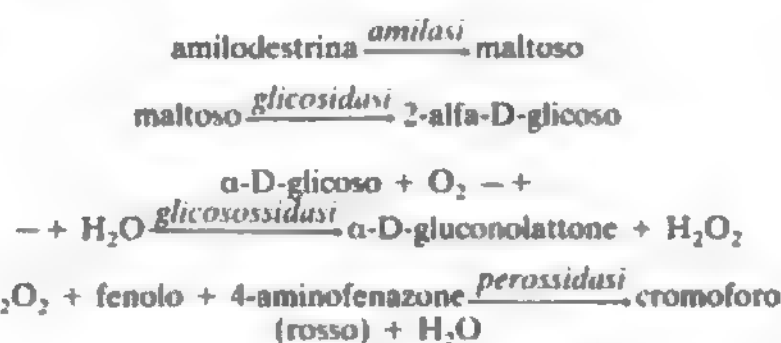
Più recentemente sono stati proposti numerosi metodi, che sono oggi quelli più diffusamente utilizzati, che sfruttano diversi principi più accurati, sensibili e specifici per la misura degli zuccheri prodotti dall'attività dell'a., e che ricorrono altresì all'impiego quale substrato dell'enzima di altri polimeri oltre l'amido, meglio definiti chimicamente, più stabili e più facilmente standardizzati nella preparazione dei reagenti.

Un esempio di questi metodi è l'impiego delle reazioni enzimatiche specifiche per il dosaggio degli zuccheri prodotti dalla degradazione dell'amido: a tal fine sono state impiegate sia la glicosossidasi, con misura spettrofotometrica nel visibile, sia l'esochinasi, accoppiata con reazioni di riduzione del NAD e misura nell'ultravioletto. Diamo un'illustrazione della sequenza di reazioni che costituiscono questi procedimenti. Per il metodo basato sulla glicosossidasi:

$$\text{amilodestrina} \xrightarrow{amilasi} \text{maltoso}$$

$$\text{maltoso} \xrightarrow{glicosidasi} \text{2-alfa-D-glicoso}$$

$$\alpha\text{-D-glicoso} + O_2 + H_2O \xrightarrow{glicosossidasi} \alpha\text{-D-gluconolattone} + H_2O_2$$

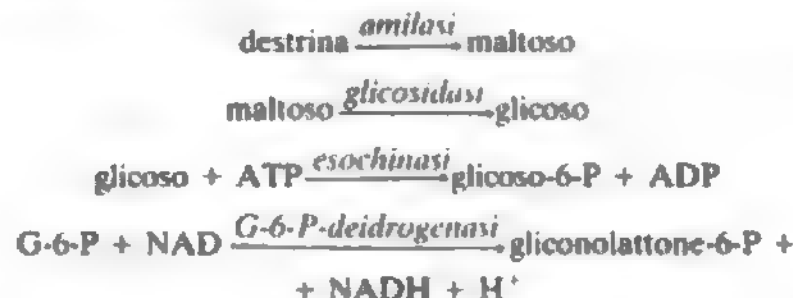
$$H_2O_2 + \text{fenolo} + \text{4-aminofenazone} \xrightarrow{perossidasi} \text{cromoforo (rosso)} + H_2O$$

la lettura del colore rosso che si sviluppa viene fatta allo spettrofotometro a 555 nm.

Uno dei metodi basati sulla lettura in ultravioletto ha invece la seguente sequenza di reazioni:

$$\text{destrina} \xrightarrow{amilasi} \text{maltoso}$$

$$\text{maltoso} \xrightarrow{glicosidasi} \text{glicoso}$$

$$\text{glicoso} + \text{ATP} \xrightarrow{esochinasi} \text{glicoso-6-P} + \text{ADP}$$

$$\text{G-6-P} + \text{NAD} \xrightarrow{G\text{-}6\text{-}P\text{-}deidrogenasi} \text{gliconolattone-6-P} + \text{NADH} + H^+$$

la misura spettrofotometrica è effettuata a 340 nm in base alla diminuzione dell'assorbanza del NAD quando è ridotto a NADH.

Tra le numerose modificazioni e varianti di questi metodi, alcune riguardano gli enzimi impiegati nelle diverse sequenze di reazione: così, ad es., poiché la glicosidasi attacca parzialmente i substrati dell'a. idrolizzandoli, alcuni metodi la sostituiscono con la glicoamilasi, un'esoidrolasi che non presenta questo svantaggio.

Le maggiori modificazioni riguardano, però, come si è accennato, l'impiego del substrato per l'a. Poiché l'amido è mal definibile nella sua struttura, e di variabile stabilità, sono stati approntati e utilizzati con vantaggio oligosaccaridi di composizione definita che hanno contribuito in misura non indifferente a una migliore precisione e specificità del metodo di misura dell'attività amilasica: tra questi, i più utilizzati sono il maltopentaoso e il maltoeptaoso.

Abbiamo citato qui solo le più salienti caratteristiche e modificazioni di questi metodi: se si tiene conto di tutte le varianti che riguardano l'impiego di reazioni rivelatrici aggiuntive, bloccanti, acceleratrici via via proposti si comprende come, in pratica, di continuo la letteratura e l'indu-

stria del settore propongano sempre nuovi metodi più o meno interessanti per la misura dell'attività amilasica del siero basata sulla determinazione dei prodotti della reazione catalizzata da questo enzima.

Metodi cromogenici

Anche questi metodi hanno interesse, e si sono diffusi nella pratica del laboratorio clinico in questi ultimi anni: sono basati sull'impiego di substrati sintetici speciali che, per azione dell'a., danno luogo a prodotti colorati che possono essere misurati spettrofotometricamente. Possono essere distinti in 2 gruppi: i metodi a «substrato insolubile» e quelli basati su *p*-nitrofenilderivati di oligosaccaridi quali substrato.

I primi sono costituiti da amido, amiloso o amilopectina legati con un colorante in modo covalente: il complesso è insolubile, ma l'intervento idrolizzante dell'a. libera il colorante, che passa in soluzione solubilizzandosi e può essere misurato spettrofotometricamente. Tra i più noti di tali substrati, ricordiamo l'Amylocrome®, che utilizza amido legato a Cibachron-Blue F3GA, il Dyamyl®, una amilopectina legata a Reactone-rosso-2B, l'amiloso-Remazolbrilliant-Blue-R. Questi metodi sono semplici, dotati di buona linearità e precisione, ma hanno lo svantaggio che il grado di agitazione della miscela di reazione durante l'incubazione influenza l'entità della liberazione del colorante.

I metodi cromogenici PNP infine, assai recenti, sono basati sull'impiego di *p*-nitrofenilderivati di oligosaccaridi come substrati dell'a.: la degradazione del substrato a opera dell'enzima, e la successiva azione dell'alfaglicosidasi, liberano il *p*-nitrofenilato (PNP) composto colorato che si presta alla misura spettrofotometrica. Questi metodi, oltre alla semplicità e alle buone caratteristiche di precisione, offrono il vantaggio di non ricorrere a substrati insolubili, come i metodi cromogenici precedentemente descritti; inoltre sono meno esposti a interferenze. Tuttavia, poiché, a pH 7, l'*optimum* dell'attività amilasica, solo il 50% del PNP del substrato è liberato, è indispensabile curare uno stretto controllo delle condizioni di reazione per assicurare risultati riproducibili.

Anche per questi metodi, le modificazioni e varianti proposte sono numerose, soprattutto alla continua ricerca di substrati più adeguati.

Metodi immunologici

Da ultimo, accenniamo ai metodi immunologici, che utilizzano anticorpi specifici verso l'a. quale principio per il dosaggio dell'enzima. Sebbene venga impiegato anche un metodo per la determinazione dell'a. totale del siero basato sull'impiego di un anticorpo polivalente, tali metodi sono di particolare interesse per la possibilità di determinare specificamente gli isoenzimi salivare e pancreatico di questo enzima, impiegando anticorpi specifici verso i diversi isoenzimi, conferendo quindi specificità diagnostica alla determinazione dell'a. nelle diverse condizioni patologiche nelle quali questo enzima è aumentato nel siero.

Bibliografia

Foery R. F., *Clin. Chem.*, 1981, **27**, 1047.
Gibitz H. J., *Dtsch. Ges. Klin. Chem. Mittel.*, 1982, **5**, 162.
Janse A. P., Wideveld P. G. B., *Nature*, 1985, **182**, 525.
Leeuwen L. van, *Clin. Chem.*, 1979, **25**, 215.
Lorentz K., *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.*, 1979, **17**, 499.
Melzi d'Eril G. V., Pollini E., Moratti R., *LAB*, 1983, **10**, 505.
Rauscher E., Wulff K., *Clin. Chem.*, 1983, **29**, 1181.
Rosalki S. B., Tarlow D., *Ann. Clin. Biochem.*, 1973, **10**, 47.

MARIO TARANTINO

AMILOIDE DEGENERAZIONE [v. vol. I, col. 1447]

Gli sviluppi recenti delle ricerche sulla degenerazione amiloide sono stati notevoli e per alcuni versi risolutivi, in quanto, mentre da una parte hanno chiarito l'eterogeneità biochimica delle varie forme di amiloide, dall'altra hanno potuto collegare eventi patologici degenerativi tra loro diversi in una sintesi patogenetica complessa che è ancora aperta a ulteriori chiarimenti.

Tali sviluppi riguardano: *a*) le diversità molecolari della «sostanza» amiloide così come era conosciuta dalla sola osservazione morfologica, sia pure elettronica, e dalle reazioni istochimiche e proprietà ottiche; *b*) la codificazione genetica di almeno una delle forme molecolari discriminate; *c*) il riconoscimento della natura amiloidotica di alcune sindromi meno rare della vecchia amiloidosi primaria o di quella secondaria a situazioni infettive o tossiche cronicizzate.

Le forme molecolari dell'amiloide. – Si riconoscono oggi almeno 3 diverse specie molecolari di amiloide, le quali, pur avendo origine diversa, costruiscono strutture sovramolecolari (quaternarie) simili e quindi con proprietà morfologiche e fisicochimiche in buona parte comuni.

La persuasione che nella genesi della deposizione degenerativa amiloidea fosse implicato il sistema immunitario cronicamente stimolato (cfr. i rapporti con i depositi di plasmacellule) si è rivelata parzialmente corretta nel senso che, in effetti, l'amiloidosi conseguente a mieloma è costituita da catene leggere (lambda o kappa) delle immunoglobuline interessate, o da frammenti di queste; si tratta di complessi molto simili alle note proteine di Bence Jones. Ma anche molti casi di amiloidosi primaria presentano depositi di questa natura, il che induce a chiarire l'origine patogenetica di tale rara devianza.

La sigla con la quale generalmente si indica il materiale proteico costituente l'amiloide associata a mieloma, a macroglobulinemia o ad altre forme di amiloidosi primaria è AL (*Amyloid Light Chain*).

Con AA (*Prealbumin A*) si indica invece la proteina che si deposita con le caratteristiche dell'amiloide nella forma secondaria; essa non è costituita da catene immunoglobuliniche, anche se nella sua genesi può non essere indifferente un processo immunitario deviato: si tratta, in effetti (elettroforeticamente), di una prealbumina A. Infine con AF (*Prealbumin AF*) si indica una simile prealbumina A che costituisce la parte principale dell'amiloide associata a polineuropatia eredofamiliare (v. AMILOIDOSI*).

Esistono poi altre varianti meno conosciute associate a percorsi etiopatogenetici singolari, come quello associato a disturbi endocrini tiroidei o pancreatici, così come esistono, e sono state differenziate, porzioni dei costituenti proteici surricordati preminenti in alcuni depositi amiloidotici: per es., l'A4 che si ritrova nella senescenza patologica, e in particolare nella malattia di Alzheimer (v. sotto e tab. I). Recentemente è stata molto analizzata una forma di amiloidosi che interviene nei pazienti a lungo sottoposti a emodialisi e che è costituita o caratterizzata principalmente da una polimerizzazione della beta-2-microglobulina (AM-β_2M).

Ma la struttura proteica, come si sa, non è studiabile disgiuntamente dalle configurazioni morfologiche che si determinano al livello quaternario; così, mentre la parte filamentosa della sostanza amiloide è costituita dalle proteine prima menzionate, queste, a intervalli regolari presentano ispessimenti (fig. 1), che sono formati da un altro componente non fibrillare, bensì pentagonale, detto *componente P* (AP) (tab. II): esso assomiglia più a un'alfa-globulina sierica e ha p. m. complessivo di 220.000 come decamero di

TAB. I. COMPONENTI CHIMICOULTRASTRUTTURALI DELL'AMILOIDE EXTRACELLULARE

Tipo di amiloide	Sigla	Protide e/o polipeptide fibrillare	Componente P o altra subunità	Precursori sierici	Origine (certa o supposta) cellulare
Primitiva o idiopatica o associata a mielomi o a macroglobulinemia	AL	Catene leggere λ o k		Immunoglobuline	Plasmacellule, linfociti B
Secondaria: a infezioni e infiammazioni croniche, febbre mediterranea familiare (FMF)	AA	Prealbumina A	AP	SAA	Sistema reticoloistiocitario, fegato
Neuropatia eredofamiliare	AF	Prealbumina AF			Membrane di neuroni
Nella malattia di Alzheimer	AA	Prealbumina A	A4	SAA	Membrane di neuroni
Secondaria a ripetute emodialisi e a lesioni croniche renali	AM-β_2M	β_2-microglobulina		β_2-microglobulina	Membrane di linfociti T e altre del sistema immunitario

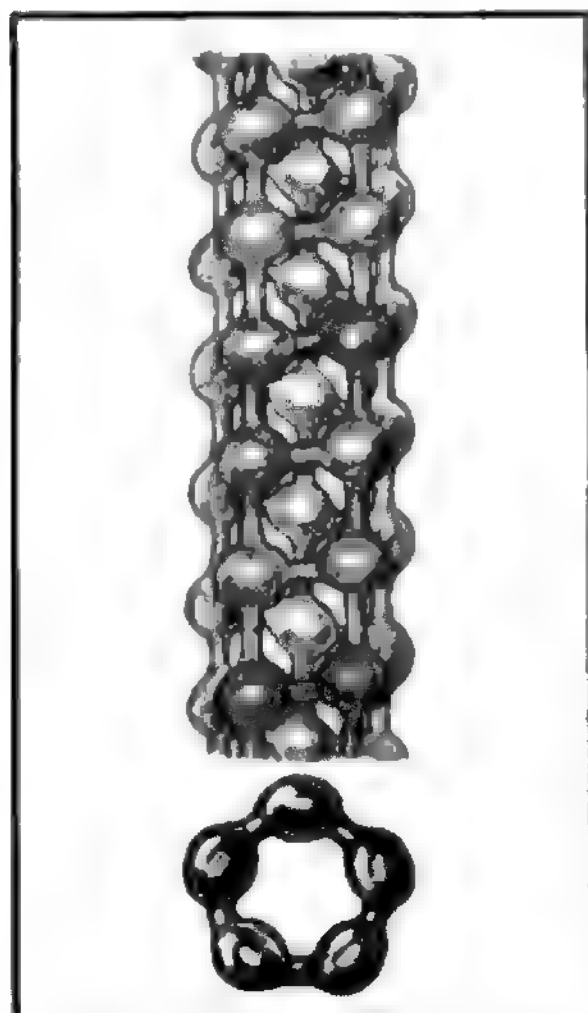



Fig. 1. Schema della struttura quaternaria dei filamenti di sostanza amiloide, disegnato seguendo i fotogrammi di microscopia elettronica a contrasto negativo ottenuti da H. A. Bladen *et al.*, 1966. Lo schema dà ragione dell'apparenza di una struttura periodica longitudinale e costituita da un insieme a corona di subunità collegate anche trasversalmente.

subunità, ciascuna di 23.000 d riunite a due a due. Vi è una somiglianza di questo componente con la cosiddetta proteina C reattiva (PCR), mobilitata in caso di infezioni; per ragioni operative, non si può identificare con quella proteina, ma è pur esso un componente normale del siero e il gene che lo codifica si trova, insieme a quello per la PCR, nello stesso cromosoma 1.

All'opposto, la componente fibrillare AA (tab. II) non assomiglia ad alcuna altra proteina conosciuta, è costituita da complessi polimeri di p. m. di circa 100-200 d, ma risolvibili in subunità di circa 12-14.000 d; di un suo tratto dal p. m. di 8500 d si conosce la sequenza aminoacidica.

La AA è naturalmente ricavabile dalle masse amiloidotiche; l'incremento di queste coincide con una diminuzione, nel sangue dei pazienti, di un precursore non fibrillare designato come SAA.

Sembra che AA derivi da SAA (*Serum Amyloid A-Related Protein*) per clivaggio proteasico di un frammento carbossiterminale; la proteasi implicata ha somiglianza con laelastasi, ma, ciò che ha più interesse, appare intimamente associata a un recettore superficiale di cellule mononucleate (monociti, linfociti?).

TAB. II. COMPARAZIONE FRA IL PROTIDE FILAMENTOSO DELL'AMILOIDE AA E QUELLO ± GLOBULARE AP
(modificata e ridotta da P. Gorevic e E. C. Franklin, 1981)

	Componente fibrillare AA	Componente non fibrillare AP
Rapporto ponderale	95%	~5%
Ultrastruttura	filamenti di 100-150 Å di diametro	appendici laterali o globuli intervallati 5 a 5
Contenuto in glicidi	minimo	abbondante (~11%)
Solubilità	in H_2O	in soluzione di NaCl
Immunogenicità	scarsa	notevole

Mentre il componente P (o AP) è abbastanza ricco di polisaccaridi (a cui si deve la nota metacromasia dei depositi di amiloide) ed è anche buon antigene, la AA ha scarsissime frazioni glicidiche ed è molto scarsamente antigene. Comunque, le varie frazioni proteiche si possono riconoscere immunoistochimicamente mediante anticorpi ottenuti da animali inoculati con amiloide umana o con le sue frazioni; gli animali sperimentalmente amiloidotici presentano gli stessi componenti proteici che si constatano nell'uomo, ma con differenze comprensibili: tuttavia è possibile ottenere reazioni immuni crociate; del resto, per altri componenti minori, sempre prealbuminici, anche nell'uomo si riscontrano differenze individuali.

Va infine detto che non sempre la presenza di sensibili quantità di SAA nel sangue di un soggetto è accompagnata o necessariamente seguita da deposizioni amiloidotiche. Quando si verificano queste deposizioni, esse, se sono extracellulari, prendono stretto contatto con la fibronectina (v.*). Anzi, sembra che a legarsi con questa struttura molecolare del mesenchima sia proprio il componente P.

La malattia di Alzheimer e la codificazione genetica di un altro componente amiloide o amiloidosimile. – Da tempo si considerano di tipo amiloidotico le placche senili della corteccia cerebrale e di altre zone dell'encefalo; esse si manifestano con una certa familiarità e sono quasi sempre accompagnate, prima o poi, da deficit funzionali. In forma conclamata esse sono la base patologica della demenza senile o malattia di Alzheimer.

Si ricordano qui le principali caratteristiche citopatologiche della malattia di Alzheimer: intracellularmente si notano, in zona perinucleare, aggrovigliamenti neurofibrillari che rimangono come impastati dal deposito degenerativo, il quale, all'ultrastruttura, appare in forma di intrecci di filamenti elicoidali appaiati (CFE: coppie di filamenti eli-

coidali), ciascuno di 10 nm di spessore; extracellularmente, si ha formazione di placche interdendritiche e interneuritiche di circa 150 μm di diametro, costituite da filamenti non appaiati, di soli 4-8 nm e con un centro (o *core*) il quale contiene anche del silicato di alluminio; depositi analoghi si trovano anche intorno alle diramazioni della piccola circolazione arteriosa. Di questi tre aspetti degenerativi della malattia di Alzheimer gli ultimi due (depositi nelle placche e perivascolari) sono i più avvicinabili alle altre forme di amiloidosi: essi sono costituiti, infatti, da un peptide designato A4 (p. m. 4500), il quale sarebbe una subunità di un'altra proteina amiloidotica detta *amiloide B* (o *proteina* β: V. AMILOIDOSI*); si crede che esista in piccole quantità in tutte le amiloidi, e secondo alcuni questo peptide si trova in età avanzata anche in assenza di placche encefaliche. È molto importante ed eccitante il fatto ora scoperto che il peptide è codificato per intero da un tratto genomico del cromosoma 21 e che abbia come precursore un componente normale della membrana cellulare dei neuroni (prodotto di clivaggio da una proteina di maggiori dimensioni: p. m. 79.000). Si tratta anche qui di un glicopeptide (695 residui) ed è stata isolata la porzione di DNA codificante e anche il corrispettivo mRNA.

Il fatto che tale codificazione si trovi nel cromosoma 21 ne ha fatto ricercare il *locus* e ha posto il problema della reattività dei soggetti con trisomia 21: in effetti, è notevole il fatto che l'A4 si possa trovare anche in tali soggetti indipendentemente dall'età, ma che aumenti notevolmente nei pazienti con sindrome di Down avanzati in età: d'altronde, la localizzazione del codone per l'A4 è molto prossima a quella ove si determina il difetto genetico delle forme veramente ereditarie della malattia di Alzheimer.

Analisi genetiche dimostrano che il gene in questione è molto conservativo lungo l'evoluzione: infatti si pensa che provveda alla produzione di un normale glicopeptide ricettore alla superficie delle cellule neuronali: allora, la formazione dei depositi di amiloide B sarebbe il portato di una abnorme produzione (nelle forme ereditarie) o di un alterato catabolismo (nelle forme acquisite) di quel glicopeptide.

La conservatività del gene implicato ha suggerito esperimenti per rintracciare la specificità di placche senili egualmente osservabili nell'encefalo di animali: in effetti, un peptide filamentoso a 28 aminoacidi ricavato dall'amiloide extracellulare della malattia di Alzheimer umana è un discreto antigene e con esso si sono ottenuti anticorpi che almeno parzialmente reagiscono con le degenerazioni senili, non solo di primati, ma anche di altri animali.

V. anche: ALZHEIMER, MALATTIA DI*.

Note recenti sulla patogenesi della amiloidosi. – Si considera ancora il sistema reticoloistiocitario nella sua globalità come impegnato nella genesi dell'amiloidosi o, quanto meno, nel deposito extracellulare di questa, mentre a depositi avvenuti, né il sistema macrofagico, né quello più specificamente immunitario sembrano più intervenire. Nell'amiloidotico si ha iperplasia del sistema reticoloistiocitario.

Espianti di tessuto splenico in ratti trattati con caseina (è uno tra i tanti metodi per produrre sperimentalmente una specie di amiloide) riescono a produrre la comparsa dei filamenti di amiloide *in vitro*, mentre trasferendo macrofagi di animali trattati con caseina (trasferimento adottivo) si accelera sensibilmente la comparsa di amiloide in animali trattati («amiloide di trasferimento»).

In effetti, il trattamento con caseina o con altri induttori, per es. le endotossine, fa comparire SAA nel siero di sangue: questa comparsa è legata all'attività macrofagica ed è naturalmente inibita dagli inibitori delle sintesi proteiche; tuttavia, nel caso delle endotossine, alcuni esperimenti indicano un ruolo ancor più importante dell'epatocita nella sintesi di SAA e quindi nel deposito tessutale di AA: gli inibitori delle sintesi proteiche epatiche (per es., etionina) riducono l'effetto descritto.

Per quanto riguarda l'amiloidosi da AL (amiloide primaria o da mieloma), essa è naturalmente dipendente dalla linea delle cellule B del sistema immunitario ed è associata a iperplasia delle plasmacellule nel midollo osseo.

Bibliografia

Aloisi M., *Trattato di patologia generale*, 1986, I, USES, Firenze, pp. 217-228.
Anderton B. H., *Nature*, 1987, **325**, 658.
Barnes D. M., *Science*, 1987, **235**, 847.
Bladen N. A. *et al.*, *J. Ultrastruct. Res.*, 1966, **14**, 449.
Carey T. T. *et al.*, *Arthritis Rheum.*, 1986, **29**, 1170.
Floyd-Smith G. *et al.*, *Immunogenetics*, 1986, **24**, 171.
Goldgaber D. *et al.*, *Science*, 1987, **235**, 843.
Gorevic P., Franklin E. C., *Annu. Rev. Med.*, 1981, **32**, 261.
Hind C. R. K. *et al.*, *Immunology*, 1986, **59**, 317.
Kang J. *et al.*, *Nature*, 1987, **325**, 732.
Masters C. L. *et al.*, *EMBO J.*, 1985, **4**, 2757.
Nakada H. *et al.*, *Biochemistry*, 1986, **99**, 877.
Selkoe D. J. *et al.*, *Science*, 1987, **235**, 843.
St. George P. H. *et al.*, *Science*, 1987, **235**, 885.
Tanzi R. *et al.*, *Science*, 1987, **235**, 880.

MASSIMO ALOISI

AMILOIDOSI

F. *amyloidose*. - I. *amyloidosis*. - T. *Amyloidose*. - S. *amiloidosis*.

SOMMARIO

Cenni storici

Benché la prima descrizione anatomopatologica dell'amiloidosi risalga verosimilmente a circa 3 secoli orsono, fu Rokitansky a osservare, nel 1842, che fegato, milza e reni di alcuni pazienti giunti a morte per rachitismo, tbc o lue mostravano un aspetto cereo ed erano infiltrati da una sostanza amorfa ed eosinofila. Undici anni più tardi, Virchow confermò tali osservazioni e denominò la sostanza *amiloide* ritenendola erroneamente simile all'amido o alla cellulosa. L'esatta natura di questa sostanza, rimasta a lungo misteriosa, è andata chiarendosi soltanto all'inizio degli anni '70 grazie agli studi sulle sue caratteristiche immunochimiche e strutturali.

Definizione e frequenza

L'a. è una condizione istopatologica comune a un gruppo di affezioni, clinicamente eterogenee, caratterizzate dalla deposizione tessutale di una sostanza detta, appunto, amiloide. Quest'ultima è strutturalmente costituita dalle cosiddette fibrille amiloidi, componenti ultramicroscopiche elementari che, depositandosi in sede extracellulare, inducono

un processo di progressiva atrofia da compressione delle cellule.

L'a. è ritenuta un'affezione rara. Si pensi, tuttavia, che la malattia di Alzheimer (v. ALZHEIMER, MALATTIA DI*), una particolare forma di demenza associata ad a. cerebrovascolare, colpisce ad es. oltre un milione e mezzo di americani ogni anno.

Depositi di sostanza amiloide si possono riscontrare anche in numerose altre condizioni morbose. Ad es., non pochi casi di miocardiopatia senile sono dovuti ad a. cardiaca. Inoltre, la frequenza dell'a. oscilla dal 5-11% dei pazienti con artrite reumatoide all'8-10% dei pazienti con morbo di Crohn e al 6-15% di quelli con mieloma multiplo. Infine la frequenza della cosiddetta a. primaria sistemica corrisponde all'incirca allo 0,7-1% dei ricoveri in ambiente internistico.

Caratteristiche strutturali e tintoriali dell'amiloide

Le fibrille amiloidi formano una sospensione stabile in acqua distillata e sono invece insolubili nelle soluzioni saline. Al microscopio ottico, la sostanza amiloide appare omogenea e amorfa, si colora in rosa con l'ematossilina-eosina e rivela caratteristiche metacromatiche, vale a dire colorazione con i coloranti tiazinici diversa da quella dei coloranti stessi, ad es. rosso-viola con blu di toluidina. La tioflavina conferisce all'amiloide un'intensa fluorescenza giallo-verde. Con il rosso Congo, quando il tessuto sia esaminato al microscopio a luce polarizzata, si osserva una tipica birifrangenza verde nelle sedi di deposizione dell'amiloide. Al microscopio elettronico essa appare costituita da fibrille rigide (fig. 1), per lo più lineari e aggregate, non ramificate, lunghe all'incirca 8000 Å e larghe 50-150 Å. Le proteine che possono dare origine alle fibrille amiloidi sono formate da catene polipeptidiche con una disposizione cristallografica e all'infrarosso che viene definita «a foglietto ripiegato di tipo beta».

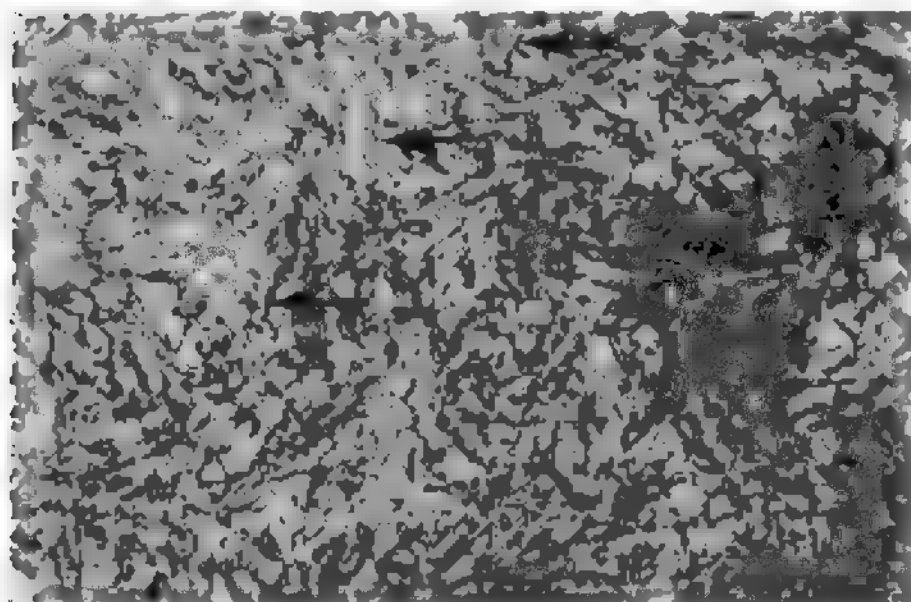



Fig. 1. Aspetto al microscopico elettronico di un preparato di amiloide ottenuto da un paziente con a. primaria sistemica (30.000 ×). Si noti l'aspetto delle fibrille, che appaiono riunite in fasci grossolani.

In sintesi, le principali caratteristiche strutturali e tintoriali della sostanza amiloide si possono così sintetizzare: *a*) colorazione elettiva con rosso Congo; *b*) metacromasia con i coloranti tiazinici; *c*) dicroismo, con tipica birifrangenza verde a luce polarizzata; *d*) struttura fibrillare in microscopia elettronica; *e*) struttura di tipo beta in cristallografia a raggi X.

Classificazione e natura chimica della sostanza amiloide

Fra le numerose classificazioni dell'a., ci limiteremo a considerare le due più comunemente utilizzate. La prima, riportata nella tab. I, è ispirata a criteri anatomoclinici e tiene pertanto conto delle sedi elettive di deposizione. La seconda classificazione (tab. II) si basa, invece, su criteri strutturali e chimicoclinici, anche se l'esatta natura di alcuni tipi di amiloide non è stata ancora definita. Per quanto concerne la struttura chimica e il significato biologico della sostanza amiloide si rimanda anche alla voce AMILOIDE DEGENERAZIONE*.

TAB. I. CLASSIFICAZIONE ANATOMOCLINICA DELL'AMILOIDOSI

Tipo di amiloidosi	Sedi elettive di deposizione
1. *Primaria*	A) *Forma sistemica*: tessuto muscolare liscio (intestino, vasi sanguigni), muscoli scheletrici (lingua) e miocardio; rene e fegato B) *Forma localizzata o pseudotumorale*: rara; vescica, polmone, laringe, cute, palpebre
2. *Associata al mieloma*	Come per l'amiloidosi primaria
3. *Secondaria o parenchimale*	Milza, fegato, rene, surrene, intestino, apparato cardiovascolare
4. *Familiare*	A) Localizzazione renale (febbre mediterranea familiare) B) Localizzazione cardiaca C) Localizzazione nervosa: interessamento prevalente degli arti inferiori (forma portoghese) o degli arti superiori (con sindrome del tunnel carpale)
5. *Endocrina o stromale*	In associazione ai diversi tumori del cosiddetto sistema APUD (apudomi) A) Carcinoma midollare della tiroide B) Insulinoma pancreatico C) Feocromocitoma D) Carcinoide intestinale e bronchiale E) Altri

Amiloide AL

Nell'a. primaria e in quella associata al mieloma multiplo i depositi di amiloide sono costituiti da catene polipeptidiche corrispondenti alla regione variabile aminoterminale delle catene leggere (catene L) delle immunoglobuline, più spesso di tipo λ che k (amiloide AL: *Amyloid Light Chain*). Nei depositi si ritrovano per lo più frammenti aminoterminali delle catene L di diverse dimensioni, ma talora anche catene L intere, a indicare che i precursori di questo tipo di amiloide sono effettivamente le stesse catene L.

I frammenti di catene L presenti nei depositi di sostanza amiloide comprendono costantemente la regione variabile (V_L) e irregolarmente segmenti più o meno estesi di regione costante (C_L). Pertanto, il ruolo cruciale nella formazione delle fibrille amiloidi AL spetta verosimilmente alla regione variabile. Inoltre, le catene λ sembrano essere più «amiloidogeniche» delle catene k.

È possibile che alcuni sottogruppi di regione variabile siano particolarmente suscettibili alla degradazione e deposizione tessutale. Ciò potrebbe spiegare come mai, benché catene L libere in circolo e nelle urine si ritrovino in circa 2/3 dei pazienti con mieloma multiplo, la produzione e la deposizione di amiloide AL si verifichino in non più del 10-15% di questi pazienti.

TAB. II. CLASSIFICAZIONE DELL'AMILOIDOSI SU BASI CHIMICOCLINICHE (*)

Tipo clinico	Tipo chimico	Natura proteica	Proteina correlata
Amiloidosi idiopatica (primaria)			
sistemica	AL	Ak, Aλ	IgL (Vk, Vλ)
localizzata	AL	Ak, Aλ	IgL (Vk, Vλ)
Amiloidosi associata al mieloma	AL	Ak, Aλ	IgL (Vk, Vλ)
Amiloidosi reattiva (secondaria)	AA	AA	SAA
Amiloidosi eredofamiliare			
autosomica recessiva:			
febbre mediterranea familiare	AA	AA	SAA
autosomica dominante:			
polineuropatia amiloide familiare	AF_p	variante prealbuminica	prealbumina
miocardiopatia amiloide familiare	AF_c	similprealbumina	prealbumina
emorragia cerebrale ereditaria con amiloidosi	AF_b	simil-γ-traccia	microproteina-γ-traccia
Amiloidosi cardiaca senile	AS_c	similprealbumina	prealbumina
Malattia di Alzheimer	—	proteina β	?
Sindrome di Down	—	proteina β	?
Amiloidosi endocrinocorrelata:	AE		
carcinoma midollare della tiroide	AE_t	(pro-?) calcitonina	calcitonina
amiloidosi insulare del diabete tipo II	—	DAP (peptide associato al diabete)	CGRP (peptide correlato al gene della calcitonina)
Amiloidosi con neurite periferica degli emodializzati cronici	AH	simil-$\beta_2$microglobulina	$\beta_2$microglobulina
Amiloidosi reattiva o sperimentale indotta in vari animali	AA	AA	SAA
Amiloidosi senile nel topo a senescenza accelerata (SAM)	AS_{sam}	simil-apo-A-II	apo-A-II

(*) Spiegazione nel testo.

Amiloide AA

Nell'a. secondaria e nella febbre mediterranea familiare la sostanza amiloide è costituita da una catena polipeptidica, la proteina AA (amiloide AA), comprendente, per lo più, 76 residui aminoacidici. La sostanza amiloide AA deriva per degradazione dalla proteina della fase acuta SAA, normalmente presente in circolo e sintetizzata dal fegato.

I livelli sierici di SAA tendono ad aumentare nell'età senile e in varie condizioni morbose, quali malattie flogistiche e neoplasie. Il segnale per l'induzione della sintesi di SAA è mediato dall'interleuchina 1, prodotta dai macrofagi attivati. Analogamente a quanto accade nell'a. AL, anche nel caso dell'a. AA soltanto una minoranza dei pazienti con livelli sierici cronicamente elevati del precursore SAA vanno incontro a deposizione di sostanza amiloide reattiva. A tale proposito, va notato che esistono 3 diversi isotipi di proteina SAA, codificati da 3 geni distinti. Tuttavia, soltanto l'isotipo SAA2 viene rimosso dal circolo ed entra a far parte dei depositi tessutali, e ciò suggerisce che siano solo i pazienti con l'incremento di questo particolare isotipo, definito «amiloidogenico», ad andare incontro ad a.

Amiloide correlata alla prealbumina

Le fibrille amiloidi presenti in diverse forme di a. eredofamiliare e in quella cardiaca senile sono costituite da prealbumina (o transtiretina). Complessandosi alla proteina legante il retinolo, la transtiretina funge da principale proteina di trasporto per la Vit. A e per la tiroxina. Essa è sintetizzata dal fegato e i suoi livelli sierici si riducono nelle condizioni flogistiche, traumatiche e di malnutrizione. La prealbumina si comporta quindi da proteina della fase acuta in negativo.

Poiché nella gran parte delle sindromi cliniche che si fanno rientrare sotto la denominazione di a. eredofamiliare è presente una grave polineuropatia periferica, si preferisce parlare di *polineuropatia amiloidosica familiare* (PAF). Descritta inizialmente da Andrade, nel 1952, in Portogallo, la PAF si manifesta con neuropatia periferica sensoriale e interessamento del sistema nervoso autonomo e della funzione renale. Essa insorge di regola intorno ai 25-35 anni, ha andamento progressivo e porta a morte in circa un decennio. Accanto alla forma portoghese, sono stati successivamente descritti quadri morbosi analoghi in altri gruppi razziali.

Le fibrille amiloidi della PAF (indicate come amiloide AF_p) sono costituite da prealbumina e/o suoi frammenti di lunghezza variabile, corrispondenti al segmento aminoterminale. Si tratta, tuttavia, di varianti strutturali della prealbumina contenenti una singola sostituzione aminoacidica rispetto alla prealbumina normale: ad es., metionina-per-valina in posizione 30 (PAF di tipo I), serina-per-isoleucina in posizione 84 (PAF di tipo II) e così via.

Anche nella *miocardiopatia amiloide familiare* a ereditarietà autosomica dominante, i depositi di sostanza amiloide (indicata come amiloide AF_c), sono costituiti da una variante strutturale di prealbumina caratterizzata dalla sostituzione aminoacidica metionina-per-leucina in posizione 110. È stato ipotizzato che le differenti sostituzioni aminoacidiche possano condizionare, di volta in volta, una più elevata affinità della prealbumina per i nervi periferici o per il miocardio, e quindi una distribuzione tessutale elettiva delle fibrille amiloidi.

La sostanza amiloide che infiltra il miocardio nell'*a. cardiaca senile*, affezione tipicamente acquisita, indicata come amiloide AS_c, è costituita da prealbumina, bloccata all'estremità aminoterminale, a differenza della prealbumina normale in cui è presente un residuo di glicina in posizione 1.

Amiloide endocrina

Numerosi tumori endocrini possono complicarsi con deposizione tessutale di fibrille amiloidi (amiloide di tipo AE). L'esempio più tipico è costituito dal carcinoma midollare

della tiroide, che secerne calcitonina. In questa neoplasia le fibrille amiloidi isolate dal tessuto tumorale (amiloide AE_t) hanno mostrato una sequenza aminoacidica corrispondente a quella della precalcitonina. Ancora carenti sono tuttavia gli studi strutturali in altri tipi di a. endocrina.

Amiloide correlata al peptide associato al diabete

Il riscontro autoptico su oltre 1000 pazienti ultraquarantenni ha consentito di dimostrare la presenza di a. delle insule pancreatiche nel 44% circa dei diabetici. Se l'indagine viene circoscritta ai soggetti con diabete florido (tipo II), la deposizione insulare di amiloide si ritrova in oltre il 70% dei pazienti giunti al tavolo anatomico. Il fenomeno può essere più o meno esteso da paziente a paziente: in alcuni casi, fino al 90% circa delle insule pancreatiche pari ai 4/5 del tessuto insulare può essere interessato dai depositi di amiloide.

Recentemente è stato identificato, negli estratti pancreatici dei pazienti diabetici, un peptide contenente 37 aminoacidi, denominato «peptide associato al diabete» (DAP: *Diabetes-Associated Peptide*). Il DAP si ritrova nella quasi totalità dei pazienti diabetici di tipo II con depositi insulari di amiloide. Al microscopio elettronico le fibrille amiloidi si localizzano a livello insulare tra le cellule endocrine e i capillari, addentrandosi nelle invaginazioni profonde della membrana delle cellule B. È possibile, pertanto, che la sostanza amiloide delle insule pancreatiche sia costituita dal DAP, derivato dalle cellule B, e che il riscontro di amiloide insulare nel 10-12% dei soggetti anziani non diabetici esprima una condizione prediabetica anziché un reperto senile aspecifico. La proteina DAP potrebbe essere secreta con l'insulina e, depositandosi tra le cellule endocrine e i capillari sotto forma di fibrille amiloidi, potrebbe ostacolare il passaggio di glicoso e ormoni da e per le cellule insulari, con conseguente mancato controllo della secrezione ormonale e comparsa del diabete di tipo II.

Amiloide correlata alla microproteina γ-traccia

La sequenza aminoacidica delle fibrille amiloidi isolate dalle leptomeningi e dai vasi sanguigni di pazienti (per lo più di origine islandese) giunti a morte per *emorragia cerebrale ereditaria* (ECE) (amiloide AF_b) ha mostrato un'elevata omologia strutturale con la microproteina alcalina γ-traccia. Questa proteina ha un p. m. di circa 13.000 d, è sintetizzata da diverse cellule neuroendocrine del tratto gastroenteropancreatico e ha, verosimilmente, funzioni di inibitore delle proteasi. Nei pazienti con ECE, la proteina γ-traccia appare ridotta nel liquor, forse a causa di un abnorme catabolismo dei precursori nei centri nervosi. Si produrrebbero in tal modo estesi depositi di amiloide nella rete vascolare cerebrale, in grado di provocare emorragie cerebrali e spesso la morte dei pazienti già al di sotto dei 40 anni.

Amiloide correlata alla proteina β

Nella malattia di Alzheimer, le fibrille amiloidi che si depositano a livello delle placche neuritiche e dei grovigli neurofibrillari e lungo le pareti dei vasi intracranici sono state recentemente isolate e la loro sequenza aminoacidica ha dimostrato trattarsi di una singolare proteina, denominata «*proteina β*», costituita da un peptide comprendente 42 residui aminoacidici, denominato peptide A4, che deriva da un precursore glicoproteico di 695 aminoacidi (*Amyloid Protein Precursor*, APP), presente nella membrana dei neuroni. Nella sequenza aminoacidica dell'APP è stato individuato un segmento di 56 aminoacidi intercalato al residuo 289, che mostra un'elevata omologia strutturale con l'aprotinina (inibitore tripsinico di derivazione dal pancreas bovino) e con la proteina inter-α-tripsina inibitore dell'uomo, per cui è verosimile ritenere che esso agisca da inibitore attivo delle proteasi.

È possibile che eventuali anomalie nel processo di degradazione proteolitica dell'APP si traducano nella produzione di un'abnorme quantità del peptide A4. Attraverso meccanismi di autoaggregazione i peptidi A4 precipiterebbero nel parenchima cerebrale sotto forma di amiloide.

Anche i depositi di amiloide che si possono riscontrare in taluni pazienti oltre i 40 anni con sindrome di Down sono risultati costituiti da proteina β.

Amiloide correlata alla $β_2$-microglobulina

La sequenza aminoacidica di alcuni preparati di amiloide ottenuti da emodializzati cronici (amiloide AH) corrisponde a quella della $β_2$-microglobulina. L'interesse di questa variante strutturale deriva non soltanto dal fatto che essa configura una «nuova» patologia, ovviamente inesistente in epoca antecedente all'introduzione del trattamento emodialitico cronico, ma anche dalla ben nota associazione della $β_2$-microglobulina con le molecole HLA di classe I e dalla sua omologia con le IgG.

Componente P dell'amiloide, o proteina AP

La proteina AP è un'α-glicoproteina che si ritrova pressoché costantemente nelle sedi di deposizione delle fibrille amiloidi, in stretta apposizione alle fibrille stesse, ma senza far parte di esse. Nel siero umano normale è presente una proteina, denominata SAP, correlata dal punto di vista strutturale e immunochimico alla proteina AP.

La proteina AP sembra agire da inibitore delle elastasi, proteggendo l'elastina e le fibrille amiloidi dalla scissione proteolitica delle elastasi. Ciò potrebbe, almeno in parte, spiegare la relativa resistenza dei depositi di amiloide alla completa scissione catabolica e al riassorbimento.

Patogenesi dell'amiloidosi

Formazione della sostanza amiloide

Malgrado l'eterogeneità strutturale dei vari tipi di amiloide, la formazione e deposizione delle fibrille nei tessuti potrebbe essere in ogni caso ricondotta a 2 diverse fasi: *a*) la prima, necessaria ma non sufficiente, consisterebbe nell'esaltata produzione e nell'accumulo in circolo di precursori proteici fibrillari capaci di assumere struttura beta; *b*) la seconda fase si tradurrebbe invece in un'abnorme scissione enzimatica dei precursori con formazione di prodotti polipeptidici intermedi di degradazione corrispondenti alle fibrille amiloidi tessutali. È lecito ipotizzare che tali anomali meccanismi di degradazione proteica siano geneticamente determinati. In tal senso depone la relativa rarità della complicanza amiloidosica rispetto alle situazioni cliniche, molto numerose, in cui si può realizzare l'incremento in circolo dei precursori.

Distribuzione e ridistribuzione dei depositi di amiloide

La distribuzione dell'amiloide può interessare i più diversi organi e apparati. Nella forma primaria sono interessati prevalentemente i tessuti mesenchimali (muscoli lisci e scheletrici, sistema cardiovascolare), mentre l'a. secondaria ha una localizzazione elettivamente parenchimale (fegato, milza, rene, ghiandole surrenali). Le forme pseudotumorali hanno per lo più disposizione monodistrettuale (occhio, uretra, polmone, etc.) e quelle eredofamiliari sono molto eterogenee, anche se in esse prevalgono i depositi a livello del S.N.C. e periferico.

Ancora nebulose sono le ragioni che condizionano la mancata rimozione delle fibrille amiloidi, anche quando sia cessata o sia stata allontanata la causa iniziale della loro formazione e deposizione (ad es., con la guarigione di un'infezione protratta).

V. anche: AMILOIDE DEGENERAZIONE*.

Manifestazioni cliniche e diagnostica dell'amiloidosi

Il quadro clinico dell'a. è molto eterogeneo, non soltanto a seconda della variante di sostanza amiloide di volta in volta in causa, ma anche nell'ambito della stessa variante.

I segni clinici dell'*a. primaria* e dell'*a. associata al mieloma* consistono per lo più in astenia, calo ponderale, dolori da neuropatia periferica, porpora (ma talora anche più gravi manifestazioni emorragiche da deficit secondario del fattore X), edemi malleolari, parestesie, dispnea da sforzo. Possibili gli episodi sincopali associati a ipotensione ortostatica, la sindrome del tunnel carpale e le variazioni del timbro e del tono della voce.

Questa stessa sintomatologia, ovviamente associata ai segni della malattia di base, si ritrova anche nelle forme di *a. secondaria*. Nella tab. III sono elencate le principali malattie che possono associarsi o complicarsi con deposizione tessutale di sostanza amiloide.

I rilievi obiettivi comprendono per lo più epatosplenomegalia, ingrandimento di una o più stazioni linfonodali, macroglossia (con lingua che mostra talora sepimentazioni multiple ovvero protrusioni marginali che occupano eventuali spazi da denti mancanti), porpora palpebrale, periorbitale e/o perianale, nonché segni di volta in volta correlati a uno scompenso di circolo o ad alterazioni renali o gastrointestinali.

Nell'a. primaria sistemica e nella forma associata al mieloma l'elettroforesi del siero mette in evidenza una componente sierica monoclonale, per lo più associata ad analoga

TAB. III. MALATTIE PIÙ FREQUENTEMENTE ASSOCIATE AD AMILOIDOSI SECONDARIA

1) **Malattie infiammatorie croniche**
   - artrite reumatoide e sue varianti
   - altre connettiviti
   - morbo di Crohn
   - rettocolite ulcerosa

2) **Malattie neoplastiche**
   - morbo di Hodgkin
   - ipernefroma
   - altre neoplasie associate a cachessia

3) **Malattie infettive croniche**
   - tubercolosi
   - lebbra
   - lue
   - osteomielite cronica
   - bronchiettasie
   - malaria
   - ustioni cronicamente infettate
   - AIDS e altre infezioni dei tossicodipendenti

4) **Malattie probabilmente infettive**
   - morbo di Whipple
   - morbo di Reiter

5) **Condizioni dismetaboliche**
   - diabete mellito
   - uremia cronica
   - emodialisi cronica

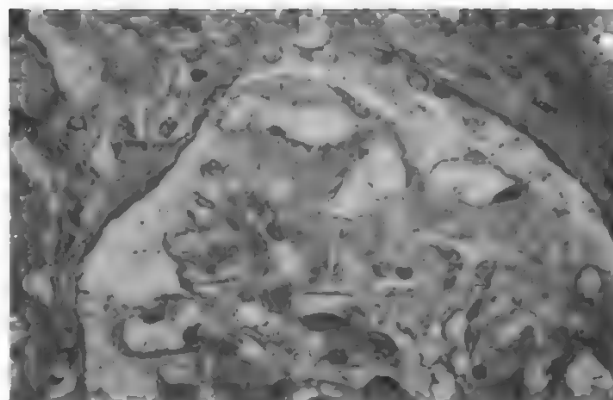



Fig. 2. A. renale. Colorazione tricromica con verde luce.

banda monoclonale nelle urine, dovuta a concomitante presenza di proteinuria di Bence Jones. Nell'a. secondaria, nelle forme localizzate, in quelle eredofamiliari e in quella senile, il tracciato elettroforetico del siero non mostra aspetti peculiari ed è quindi corrispondente al quadro sieroproteico della malattia di base.

L'esame bioptico assume spesso valore diagnostico determinante, anche se occorre tener presente che nelle varie forme di a. la frequenza di interessamento dei diversi tessuti varia considerevolmente, e che quindi un risultato bioptico negativo non sempre consente di escludere la diagnosi. La biopsia di midollo osseo, ad es., è positiva nel 25-30% circa dei casi, mentre quella della mucosa rettale (il cui eventuale sanguinamento può essere facilmente controllato) risulta positiva nel 70% circa dei pazienti. Di particolare utilità sono in ogni caso i prelievi mirati: la percentuale di positività si avvicina infatti al 100% per le biopsie del fegato (ove esista marcata epatomegalia), del rene (quando sia presente una franca sindrome nefrosica [fig. 2]), del legamento carpale (nel caso di sindrome del tunnel carpale), della cute (a livello delle papule, dei noduli, degli ispessimenti similsclerodermici o di altre lesioni), e così via. Come procedura bioptica iniziale è stata anche proposta l'aspirazione di tessuto adiposo della parete addominale, la cui percentuale di positività nelle forme sistemiche supera l'80%.

La variante di amiloide denominata AH (*Amyloid Hemodialysis*), strutturalmente correlata alla β_2-microglobulina, può comparire a distanza di tempo variabile dai 5 ai 14 anni dall'inizio della dialisi e si manifesta clinicamente con lesioni osteolitiche multiple, di solito bilaterali e simmetriche, elettivamente localizzate alle ossa lunghe di entrambe le estremità e alla pelvi. Inoltre, sono frequentemente interessate le articolazioni, con edema e versamento articolare a decorso cronico estesi a una o più articolazioni. Nella metà dei casi è presente una sindrome del tunnel carpale e non è raro riscontrare fratture patologiche a causa delle lesioni osteolitiche. Le manifestazioni abituali dell'a. sistemica (macroglossia, sindrome da malassorbimento, miocardiopatia) sono di regola assenti.

Un cenno a parte merita infine la febbre mediterranea familiare (FMF), che rappresenta la forma più nota di a. eredofamiliare ed è anche conosciuta come *febbre periodica, polisierosite parossistica familiare* e *polisierosite ricorrente*. La denominazione più comunemente impiegata di FMF vuole sottolineare le sue caratteristiche di familiarità, l'incidenza elettiva fra le popolazioni dell'area mediterranea e la ricorrenza degli episodi febbrili. L'ereditarietà è

autosomica recessiva e la sua frequenza è nettamente più elevata tra gli Ebrei sefarditi (circa 40%). La malattia si manifesta con attacchi dolorosi addominali che possono simulare l'addome acuto, associati a febbre continuoremittente. La sintomatologia dolorosa può talora estendersi a uno o a entrambi gli emitoraci, per la concomitante presenza di pleurite essudativa, e interessare anche le articolazioni, con segni locali di versamento articolare. Gli episodi febbrili e dolorosi possono iniziare già nella fanciullezza o nell'adolescenza, durano 4-7 giorni e si risolvono di solito spontaneamente per poi recidivare a variabile distanza di tempo.

I segni clinici dell'a. possono talora segnare l'esordio del quadro morboso, ma compaiono per lo più tardivamente e consistono in proteinuria ingravescente fino alla sindrome nefrosica conclamata. La morte interviene quasi sempre per insufficienza renale e la vita media di questi pazienti non supera di regola i 35-40 anni. Abitualmente assenti sono alcuni classici segni clinici dell'a., quali macroglossia, alterazioni cardiache e gastrointestinali, neuropatie periferiche.

Prognosi

Poiché le fibrille amiloidi non sono fagocitate e resistono all'attività degradante degli enzimi proteolitici tessutali, la malattia ha un decorso inesorabilmente progressivo, la cui velocità varia, da caso a caso in funzione degli organi interessati, nonché in relazione, nelle forme secondarie, al decorso più o meno rapido delle malattie di base.

Nei pazienti con a. primaria o associata al mieloma, la sopravvivenza media dal momento della diagnosi è di circa 16 mesi, con oscillazioni da 4 mesi, nello scompenso di cuore, fino a 50 mesi, nella polineuropatia amiloidosica familiare. Le cause di morte sono per lo più rappresentate da insufficienza renale, scompenso cardiaco congestizio, complicanze polmonari, gravi manifestazioni emorragiche, etc.

Direttive terapeutiche

Agenti alchilanti. – Melfalan, per lo più associato a prednisone, nonché clorambucile, ciclofosfamide e azatioprina sono stati impiegati nella terapia dell'a. primaria e di quella associata al mieloma. Gli alchilanti bloccano la proliferazione delle plasmacellule produttrici di catene L, precursori proteici dell'amiloide AL. Poiché l'associazione melfalan + prednisone rappresenta uno dei protocolli chemioterapici elettivi del mieloma multiplo, è facile comprenderne la utilità nell'a. associata al mieloma.

Corticosteroidi. – Malgrado l'utilità dell'associazione prednisone + melfalan nella terapia dell'a. AL, i corticosteroidi, a causa della loro azione catabolica sulle immunoglobuline, potrebbero riuscire dannosi attraverso la produzione di frammenti intermedi con proprietà amiloidogeniche. La cautela nell'uso dei corticosteroidi vale a maggior ragione nei casi di a. del tipo AA, secondaria a condizioni morbose quali osteomielite, tbc, empiema pleurico, etc., nonché nell'a. cardiaca senile con scompenso cardiaco congestizio, in cui è la stessa malattia di base che sconsiglia o controindica il loro impiego.

Colchicina. – In vari studi clinici la colchicina si è dimostrata in grado di prevenire gli attacchi di febbre mediterranea familiare associata ad a. del tipo AA. È stato anche descritto un favorevole effetto del farmaco sull'a. renale, con riduzione della proteinuria e dei depositi di fibrille amiloidi nel rene. La sua efficacia è invece controversa nell'a. secondaria, malgrado la sostanza amiloide sia anche in questo caso del tipo AA. La colchicina è inoltre del tutto inefficace nelle forme primarie o associate al mieloma, nelle forme senili e forse anche in quelle eredofamiliari.

Dimetilsulfossido. – Somministrato per via orale o e. v., il dimetilsulfossido (un solvente industriale) ha indotto in un gruppo di pazienti con a. renale la comparsa nelle urine di una sostanza fibrillare simile all'amiloide. Il trattamento prolungato da 7 a 16 mesi per via orale non ha dimostrato effetti positivi nella febbre mediterranea familiare, né nei pazienti con a. primaria. Per contro, un netto miglioramento della funzione renale è stato osservato nell'a. secondaria, con incremento dal 30 al 100% della clearance della creatinina e riduzione della proteinuria. Tuttavia, il trattamento è mal tollerato dai pazienti per il penetrante odore agliaceo che esso conferisce all'alito.

Ormoni timici. – Sia i preparati timici estratti da timo di vitello che il pentapeptide timico o timostimolina sono stati impiegati per ora solo in singoli pazienti, con risultati incerti. Le migliori prospettive riguarderebbero comunque le forme di a. secondaria.

Plasmaferesi. – Alcuni pazienti con a. familiare sono stati di recente sottoposti, per un periodo di oltre 1 anno, a trattamento plasmaferetico eseguito mediante separatore cellulare. I risultati sono stati giudicati incoraggianti.

Penicillamina e sali d'oro. – Sono stati sporadicamente segnalati miglioramenti, sia pure transitori, dopo trattamento con penicillamina o sali d'oro, di singoli pazienti affetti da a. primaria sistemica o da a. secondaria. La provata attività antinfiammatoria di tali medicamenti in malattie come l'artrite reumatoide, ne giustificherebbe una sperimentazione più accurata, soprattutto nelle forme di a. secondarie a malattie flogistiche croniche.

Terapia di supporto. – Varie misure terapeutiche di sostegno hanno spesso un ruolo non trascurabile nel migliorare alcune manifestazioni cliniche dell'a. Nell'insufficienza renale, a parte il trattamento emodialitico, si è talora costretti al trapianto di rene, che consente la sopravvivenza a 2 anni in circa il 50% dei casi. Nello scompenso cardiaco congestizio, accanto alla restrizione salina e all'uso oculato di diuretici, una particolare importanza ha la digitale. I pazienti con a. si dimostrano tuttavia particolarmente sensibili all'azione della digitale, che ha talora indotto gravi aritmie e persino morte improvvisa. La sindrome nefrosica si giova della restrizione salina, dei diuretici e delle infusioni di albumina umana. Nell'ipotensione ortostatica a seconda delle cause si ricorrerà alla reidratazione, agli ormoni mineralcorticoidi, e così via. La diatesi emorragica dell'a. risponde di solito alla Vit. K o ai concentrati di fattori Vit. K-dipendenti, ma può essere necessaria, nei casi di sanguinamento associato a deficit di fattore X, la splenectomia. Nella sindrome del tunnel carpale si deve quasi sempre ricorrere alla decompressione chirurgica del legamento carpale, che allevia il dolore, ma raramente modifica il difetto sensoriale. La macroglossia può comportare un ostacolo alla fonazione, alla masticazione e alla deglutizione, sì da rendere necessaria la resezione parziale della lingua, il che, tuttavia, comporta serie difficoltà nel suturare un tessuto muscolare fragile e lardaceo. Frequente è il ricorso all'alimentazione per sonda. Nelle complicanze infettive dell'a. è naturalmente opportuno il ricorso alla terapia antibiotica. Utile è talora l'integrazione con immunoglobuline umane per uso e. v.

Bibliografia

Carrell R. W., *Nature*, 1988, **331**, 478.
Clark A., Cooper G. J. S. *et al.*, *Lancet*, 1987, **2**, 231.
Dammacco F., *Basi Razion. Ter.*, 1986, **16**, 587.
Dammacco F., Pollice L. *et al.*, *L'amiloidosi e le sue manifestazioni renali*, in G. D'Amico ed., *Attualità nefrologiche e dialitiche '80*, Wichtig, Milano, 1981, p. 15.

Franklin E. C., Zucker-Franklin D., *Current Concept of Amyloid*, in Dixon F. J., Kunkel H. G. eds., *Advances in Immunology*, 1972, Academic Press, New York, p. 249.
Glenner G. G., *N. Engl. J. Med.*, 1980, **302**, 1283; 1333.
Husby G., Sletten K., *Scand. J. Immunol.*, 1986, **23**, 253.
Kyle R. A., *Clin. Haematol.*, 1982, **60**, 429.

FRANCO DAMMACCO

AMINOACIDI [v. vol. I, col. 1495]

Impiego terapeutico degli aminoacidi

L'impiego di soluzioni di aminoacidi nella terapia di diverse malattie metaboliche ha avuto negli ultimi anni notevoli evoluzioni. Una prima conquista fondamentale è rappresentata dalla possibilità di avere a disposizione non più soluzioni di a. derivanti dall'idrolisi di proteine già esistenti in natura, ma di a. prodotti per sintesi. Ciò ha permesso, infatti, di formulare, per una serie di condizioni patologiche, miscele di a. che, pur rispettando i fabbisogni individuali di base, meglio rispondessero alle specifiche necessità dettate dalle alterazioni del metabolismo proteico caratteristiche della singola malattia. Con il migliorare delle conoscenze è stato infatti possibile identificare alcuni gruppi di malattie nelle quali migliori risultati sono ottenibili se l'azoto da somministrare, oltre che dal punto di vista quantitativo, è adeguato anche qualitativamente al tipo di patologia. Per tale motivo, alla soluzione di base si è affiancata tutta una serie di altre soluzioni di a., ciascuna specificamente formulata per pazienti con insufficienza epatica cronica, insufficienza renale cronica, trauma e sepsi (tab. I).

Insufficienza epatica cronica

Le alterazioni più caratteristiche del metabolismo proteico, riscontrabili in corso di cirrosi epatica, rappresentano la premessa fondamentale all'uso di particolari miscele di a. in questi pazienti. Infatti, il ben noto profilo aminoacidemico con diminuzione dei livelli degli a. a catena ramificata (valina, leucina e isoleucina) e aumento degli a. aromatici (fenilalanina, tirosina e triptofano libero) costituisce la base, non solo di un corretto approccio nutrizionale, ma anche della terapia della più temuta complicanza, rappresentata dall'encefalopatia epatica. La formulazione di questa miscela di a. risponde, in essenza, alla necessità di «normalizzare» i livelli degli a. plasmatici somministrando una soluzione particolarmente ricca in a. a catena ramificata (≥ 35%) e povera in a. aromatici (≤ 2%). Formulata in origine con scopi squisitamente nutrizionali, questa miscela mantiene tuttora la sua validità, riconoscendo quale indicazione principale al suo uso tutte quelle condizioni (interventi chirurgici, sepsi, traumi, etc.) che possono ulteriormente compromettere il precario equilibrio metaboliconutrizionale di un paziente cirrotico. Le prime esperienze cliniche con questa miscela misero in evidenza, oltre al miglioramento dello stato di nutrizione, anche quello dell'encefalopatia epatica. Ulteriori ricerche in questo particolare campo hanno permesso di stabilire che l'effetto terapeutico sull'encefalopatia epatica era dovuto all'elevato contenuto in a. a catena ramificata. Per tale motivo, recentemente, è stata proposta una nuova miscela contenente esclusivamente a. a catena ramificata, che ha come indicazione principale il coma epatico. L'efficacia di tale soluzione, confermata in diversi studi clinici (tab. II) ha portato alla sperimentazione, nei casi di encefalopatia epatica cronica, di miscele di a. a elevato contenuto di, o contenenti esclusivamente, a. a catena ramificata, da somministrare *per os* quale supplemento alla dieta ipoproteica. Anche in questo caso, i risultati ottenuti sono stati molto incoraggianti.

TAB. I. PRINCIPALI CARATTERISTICHE DELLE SOLUZIONI DI AMINOACIDI PER VIA PARENTERALE A USO SPECIALE

Indicazione	Modificazione rispetto ai fabbisogni normali ˙
Insufficienza epatica cronica	Elevato contenuto in AACR* (≥ 35%) Basso contenuto in AAA** (≤ 2%)
Coma epatico	100% AACR
Insufficienza renale cronica	Aminoacidi essenziali + istidina
Trauma e sepsi	Elevato contenuto aminoacidi (≥ 7%) ≥ 35% AACR Elevata arginina

˙ Secondo Rose, 1968
* Aminoacidi a catena ramificata
** Aminoacidi aromatici

TAB. II. RISVEGLIO DAL COMA EPATICO

Autore	Anno	*Placebo*	AACR*
Rossi Fanelli	1982	8/17	12/17
Wahren	1983	12/25	14/25
Michel	1985	5/21	7/19
Cerra	1985	5/29	16/30
Totale		30/92	49/91

* Aminoacidi a catena ramificata.

Insufficienza renale cronica

La formulazione delle miscele di a. per l'insufficienza renale cronica risponde ad alcune particolari esigenze del metabolismo proteico caratteristiche di questi pazienti. In sintesi, le miscele che hanno fornito i risultati clinici migliori sono composte da tutti gli a. essenziali, ai quali va aggiunta l'istidina, considerata «essenziale» per il paziente con insufficienza renale cronica. In tal modo, da una parte viene fornita la quantità minima necessaria per un buon equilibrio del bilancio di azoto di questi pazienti; dall'altra, essendo somministrati a. essenziali, si riduce la produzione di urea endogena, che viene, per contro, utilizzata quale fonte di azoto per la sintesi proteica, con conseguente riduzione del carico di lavoro per gli emuntori renali. In analogia con quanto accaduto per l'insufficienza epatica cronica, anche per questi pazienti sono in fase avanzata di sperimentazione clinica alcune miscele di a. cristallini *per os* che ripropongono la formulazione delle miscele parenterali e che sono state utilizzate con successo come integrazione alle diete ipoproteiche.

Trauma e sepsi

Il trauma e la sepsi rappresentano un altro campo di applicazione ove si è resa necessaria la formulazione di miscele specifiche. In entrambe queste condizioni patologiche esistono infatti alterazioni specifiche del metabolismo degli a., tali che le principali caratteristiche della composizione delle miscele sono: l'elevata quantità totale di a., il contenuto di a. a catena ramificata non inferiore al 35%, e gli alti livelli di arginina.

Bibliografia

Cangiano C., Alegiani F. *et al.*, *Riv. Ital. Nutr. Parenterale ed Enterale*, 1987, **5**, 27.

Freund H. H., Ryan J. A., Fischer J. E., *Ann. Surg.*, 1978, **188**, 423.
Rose W. C., *Am. J. Public Health*, 1968, **58**, 2020.
Rossi Fanelli F., Cascino A. *et al.*, *Prog. Neurobiol.*, 1987, **28**, 277.

FILIPPO ROSSI FANELLI E CARLO CANGIANO

AMINOACIDURIE [v. vol. I, col. 1498]

Aminoacidurie patologiche

Si parla di aminoaciduria patologica ogniqualvolta si riscontra nelle urine un'eliminazione abnormemente elevata di uno o più aminoacidi liberi. In base al meccanismo patogenetico, le a. possono essere classificate in: *a*) *a. «prerenali»*, secondarie a un incremento nel plasma e quindi nel filtrato glomerulare della concentrazione di uno o più aminoacidi; questa eccede le capacità di riassorbimento tubulare e determina l'a. (*a. da saturazione*); quando il sistema di trasporto è comune a un gruppo di aminoacidi, l'incremento del carico tubulare di uno di essi comporterà, con un meccanismo di inibizione competitiva, un'aumentata escrezione urinaria anche degli altri aminoacidi del gruppo (*a. combinata*); *b*) *a. «renali»*, da deficit del riassorbimento tubulare. In questo caso l'a. può derivare dall'alterazione del sistema di trasporto di un aminoacido o di un gruppo di aminoacidi strutturalmente simili (*a. renale specifica*), oppure può essere espressione di una più generale compromissione del processo di trasporto tubulare, è generalizzata e si associa ad abnorme escrezione di altri substrati (*a. renale generalizzata*).

TAB. I. AMINOACIDURIE RENALI EREDITARIE

Malattia	Deficit di trasporto	Tessuti interessati	Principali segni clinici	Principali segni biochimici	Trasmissione ereditaria	Terapia
Cistinuria classica	cistina lisina arginina ornitina	tubulo renale mucosa intestinale	nefrolitiasi	++ escrezione urinaria di cistina, lisina, arginina, ornitina	autosomica recessiva	elevato introito idrico; alcalinizzazione delle urine; penicillamina; alfamercaptopropionilglicina
Aminoaciduria dibasica	lisina arginina ornitina	tubulo renale mucosa intestinale	tipo I: ritardo intellettivo tipo II: intolleranza alle proteine, iperammoniemia, ritardo intellettivo	− concentrazione plasmatica di lisina, arginina, ornitina; ++ (tipo I +) escrezione urinaria di lisina, arginina, ornitina	autosomica recessiva	dieta ipoproteica, somministrazione di citrullina
Malattia Hartnup	aminoacidi neutri	tubulo renale mucosa intestinale	ritardo intellettivo, psicosi, atassia, lesioni cutanee pellagriformi	aminoaciduria monoamino-monocarbossilica	autosomica recessiva	nicotinamide
Iminoglicinuria	glicina prolina idrossiprolina	tubulo renale mucosa intestinale	asintomatica	++ escrezione urinaria di glicina, prolina, idrossiprolina	autosomica recessiva	
Aminoaciduria dicarbossilica	glutammato aspartato	tubulo renale mucosa intestinale	asintomatica	++ escrezione urinaria di aspartato e glutammato	? autosomica recessiva	
Ipercistinuria	cistina	tubulo renale	nefrolitiasi (non costante)	+ escrezione urinaria di cistina	autosomica recessiva	
Lisinuria	lisina	tubulo renale mucosa intestinale	epilessia, ridotto accrescimento somatico, ritardo intellettivo	− concentrazione plasmatica di lisina; + escrezione urinaria di lisina	? autosomica recessiva	
Malassorbimento di metionina	metionina	mucosa intestinale tubulo renale	ritardo intellettivo, epilessia, attacchi di iperpnea, edema	aciduria alfa-OH-butirrica	? autosomica recessiva	dieta povera di metionina
Istidinuria	istidina	tubulo renale mucosa intestinale	ritardo mentale, epilessia mioclonica	++ escrezione urinaria di istidina	autosomica recessiva	

Aminoacidurie prerenali

Il testo che segue sostituisce il capitolo *aminoacidurie metaboliche* della II ed., a eccezione della *sintomatologia clinica*.

La tab. III della II ed. (che più propriamente dovrebbe essere intitolata *aminoacidurie prerenali*) sintetizza le caratteristiche cliniche e biochimiche essenziali delle aminoacidopatie ereditarie associate ad a.

Per la *sintomatologia clinica* rinviamo a quanto detto alle coll. 1501-1503 del vol. I della II ed.

La *diagnosi* definitiva dell'aminoacidopatia richiede la valutazione (quantitativa o qualitativa) dell'accumulo dell'aminoacido non metabolizzato nei liquidi biologici, in particolare nel plasma e nelle urine. Può essere a volte necessaria la valutazione diretta dell'attività enzimatica nei tessuti (nei fibroblasti o nei leucociti in coltura, nel tessuto epatico).

Per alcune aminoacidopatie (tirosinosi [v.], fenilchetonuria [v.], malattia dello sciroppo d'acero [v. SCIROPPO D'ACERO, MALATTIA DELLO]) è in atto in molti paesi uno *screening* neonatale di massa. La diagnosi precoce e la tempestiva somministrazione di una terapia specifica hanno radicalmente modificato la fenomenologia clinica e la prognosi di queste aminoacidopatie.

Per la fenilchetonuria, inoltre, è attualmente possibile la diagnosi in gravidanza tramite tecniche di analisi genetica (analisi del *restriction fragment length polymorphism*, RFLP) che consentono di riconoscere nel genoma del feto (valutato su amniociti), in quanto già rilevato in un fratello affetto, uno specifico *pattern* allotipico associato, nella famiglia in studio, alla malattia. Questa tecnica, che consente anche l'individuazione degli eterozigoti, è purtroppo limitata a quelle situazioni in cui già esista nella famiglia un bambino affetto.

L'individuazione degli eterozigoti si basa sulla dimostrazione di un'attività enzimatica ridotta rispetto a quella dei controlli non portatori del carattere; in alcune affezioni si effettua il dosaggio diretto dell'enzima nei tessuti o la ricerca di un accumulo in questi del substrato (malattia Hartnup, cistinosi, istidinemia, omocistinuria, iperargininemia), in altre l'attività enzimatica viene valutata con una prova da carico con lo specifico substrato (fenilchetonuria, tirosinosi, cistationinuria, iperlisinemia, sarcosinemia). Tali tecniche non sono ancora sufficientemente semplici ed economiche da essere proponibili per un uso su larga scala.

Dati precisi sull'*incidenza* delle singole aminoacidopatie sono disponibili soprattutto per quelle oggetto di *screening* neonatale. L'incidenza dell'oligofrenia fenilpiruvica, ad es., è di 1 caso ogni 10-15.000 nati vivi. Si può dedurre che la tara è presente allo stato eterozigote, in una popolazione sana, in circa 1 soggetto ogni 50-60.

Sul piano della *terapia* importanti prospettive si aprono con la terapia genetica. Nel caso della fenilalaninaidrossilasi, l'enzima deficitario nella fenilchetonuria, è stato possibile ottenere la clonazione del gene che ne codifica la sintesi. È probabile che in un prossimo futuro il gene clonato possa essere utilizzato per produrre l'enzima, fornendo la base per una terapia sostitutiva. È infine possibile ipotizzare, per un futuro meno prossimo, la possibilità, attraverso tecniche di ingegneria genetica, che il gene clonato possa sostituire quello mutato nel genoma del bambino affetto dalla malattia.

Aminoacidurie renali

Il testo che segue sostituisce l'intero paragrafo della precedente edizione, compresa la tab. IV.

Sono state descritte numerose alterazioni ereditarie del trasporto tubulare degli aminoacidi. Cinque (cistinuria, malattia Hartnup, a. dibasica, iminoglicinuria, a. dicarbossilica) sono caratterizzate da un'alterazione del trasporto di aminoacidi strutturalmente simili, che condividono recettori o *carriers* di membrana grippospecifici. Con l'eccezione dell'iminoglicinuria e dell'a. dicarbossilica, queste malattie comportano importanti disturbi clinici (tab. I). Sul piano patogenetico questi possono derivare dall'eccessiva escrezione urinaria di aminoacido (urolitiasi nella cistinuria), dalla compromissione di vie metaboliche secondaria alla deplezione di determinati aminoacidi (nella a. dibasica: deplezione di ornitina e arginina — ridotta funzionalità del ciclo dell'urea — iperammoniemia), da deficit metabolici multipli e da effetti tossici secondari, come nella malattia Hartnup (deficit di sintesi di ac. nicotinico, formazione intestinale di prodotti di decomposizione tossici per il S.N.C., ridotta disponibilità di aminoacidi essenziali).

Le altre malattie derivano dall'alterazione di sistemi di trasporto substratospecifici con eccessiva escrezione di un singolo aminoacido. Questi quadri sono estremamente rari. Il deficit di trasporto in alcune malattie è limitato alla mucosa intestinale, in altre al tubulo renale, in altre ancora interessa ambedue (nella tab I sono riportate solo le affezioni che determinano a.).

La sindrome di Fanconi-De Toni-Debrè (v. FANCONI-DE TONI-DEBRÈ, SINDROME DI) è caratterizzata da un complesso disturbo del trasporto tubulare di aminoacidi, monosaccaridi, sodio, potassio, calcio, fosfato, bicarbonato, ac. urico e proteine spesso associata a cistinosi. L'affezione può essere primitiva, trasmessa con carattere autosomico recessivo, secondaria a diverse affezioni (tirosinemia, galattosemia, intolleranza al fruttoso, malattia da accumulo di glicogeno tipo I, malattia di Wilson, nefrosi familiare, amiloidosi ereditaria), associata ad alterazioni oculari e cerebrali nella sindrome di Lowe (v. LOWE, SINDROME OCULO-CEREBRORENALE DI).

Bibliografia

Bickel H., Wachtel U. eds., *Inherited Diseases of Amino Acid Metabolism*, 1985, Thieme, New York.
Levy H. L., *Ped. Rev.*, 1986, 7, 269-275.
Scriver C. R., Rosenberg L. E., *Amino Acid Metabolism and its Disorders*, 1973, Saunders, Philadelphia.
Woo S. L. C., *Pediatrics*, 1984, 74, 412-423.

ITALO ANTONOZZI E VINCENZO LEUZZI

γ-AMINOBUTIRRICO ACIDO [v. vol. I, col. 1513]

SOMMARIO

Localizzazione dei neuroni GABAergici nel sistema nervoso centrale

La concentrazione di GABA nel S.N.C. è diversa a seconda della specie animale considerata, ma è comunque piuttosto elevata. I valori riscontrati negli animali di laboratorio più comuni variano da 1 a 5 μmoli/g di tessuto fresco.

Benché il GABA sia presente in quasi tutte le aree del S.N.C., la sua distribuzione non è omogenea e alcune aree cerebrali hanno una concentrazione assai superiore a quella di altre. Particolarmente ricca di GABA è la *substantia nigra*, alla quale arriva la via GABAergica striatonigrale che origina nel nucleo caudato e nel *globus pallidus* e proietta nella *pars reticulata*. Da quest'area cerebrale originano le vie nigrocollicolare e nigrotalamica, che, dalla *pars reticulata*, proiettano negli strati profondi del collicolo

superiore e nei nuclei del talamo (ventromediale, mediodorsale e intralaminare) e la via nigrotegmentale, che proietta al tegmento pontomesencefalico. Il GABA non è presente nel nervo ottico, e ha una concentrazione maggiore nella sostanza grigia che nella sostanza bianca. Nella corteccia cerebrale la concentrazione di GABA decresce passando dagli strati più superficiali a quelli più profondi. La presenza di GABA è stata osservata nel soma, nei dendriti e nelle terminazioni assoniche di neuroni non piramidali a livello di tutti gli strati corticali della corteccia visiva. Questi neuroni sono in contatto sinaptico con i dendriti e il soma delle cellule piramidali e stellate.

A livello dell'ippocampo è stata dimostrata la presenza di specifici interneuroni GABAergici che sono in contatto sinaptico con il segmento iniziale dell'assone, col soma e coi dendriti delle cellule piramidali ippocampali. Studi particolareggiati compiuti sul cervelletto hanno dimostrato che la massima concentrazione di GABA si ha nello strato delle cellule del Purkinje e a livello dei nuclei profondi, dove proiettano gli assoni GABAergici delle cellule del Purkinje. L'*output* inibitorio costituito da questi assoni è inoltre l'unica via efferente cerebellare. Dati ottenuti su cellule nervose isolate hanno confermato l'esistenza di un'elevata concentrazione di GABA, non solo nelle cellule di Purkinje, ma anche nelle cellule a canestro e stellate con cui le cellule del Purkinje contraggono collegamenti sinaptici. Elevate concentrazioni di GABA sono inoltre presenti anche nelle cellule del Golgi II che sono in contatto sinaptico con i dendriti delle cellule granulari.

Studi sulla distribuzione subcellulare del GABA sembrano indicare che le frazioni sinaptosomiche ne sono particolarmente ricche. È stato infatti calcolato che il GABA è contenuto nei sinaptosomi in quantità sufficiente per provocare effetti inibitori sui neuroni.

Recettori

Il GABA si lega in maniera stereospecifica su ben definiti *siti recettoriali* proteici localizzati sulla membrana del neurone a livello del S.N.C. Sono stati identificati due differenti popolazioni di recettori specifici per il GABA, le quali vengono classificate come *recettori* $GABA_A$ e *recettori* $GABA_B$. La suddetta classificazione si basa fondamentalmente sulla differente sensibilità di queste due popolazioni di recettori alla bicucullina e al baclofene. La bicucullina antagonizza specificatamente l'azione del GABA mediata dalla subpopolazione di recettori definiti come $GABA_A$. Al contrario, le azioni del GABA non sensibili all'azione della bicucullina ma sensibili a quella del baclofene (β-*p*-clorofenil-GABA) sono considerate mediate dai recettori $GABA_B$.

Recettore $GABA_A$

Studi di separazione e purificazione dei recettori hanno dimostrato che i recettori $GABA_A$ fanno parte di un complesso macromolecolare in cui sono presenti anche i recettori per le benzodiazepine (v.*) e lo ionoforo, o canale per lo ione cloro, cioè la proteina che controlla la permeabilità della membrana per questo ione e che contiene i siti di legame per farmaci anticonvulsivanti, quali i barbiturici, e convulsivanti, quali la picrotossina e derivati organofosforici. Il canale per lo ione cloro e tutti i siti recettoriali presenti in questo complesso macromolecolare, pur essendo entità distinte, sono tra loro funzionalmente legati. Infatti, l'attivazione dei recettori $GABA_A$ determina l'apertura del canale per il cloro, con conseguente aumento della permeabilità della membrana cellulare per questo ione. Questo evento molecolare può provocare due tipi di risposte inibitorie neuronali attraverso: *a*) un'iperpolarizzazione e *b*) una depolarizzazione: la prima, che corrisponde a una classica inibizione postsinaptica, è caratterizzata da un ingresso di ioni cloro ed è tipica delle cellule corticali; la seconda, cioè la risposta inibitoria caratterizzata dalla depolarizzazione, che si riscontra invece prevalentemente nelle cellule nervose del midollo spinale, è caratterizzata da un'aumentata fuoriuscita di ioni cloro e avviene generalmente a livello presinaptico.

È ormai solidamente dimostrato che la trasmissione neuronale mediata dai recettori $GABA_A$ è modulata in senso positivo (potenziata) dalle benzodiazepine, farmaci classificati come tranquillanti minori, i cui siti recettoriali sono presenti a livello del complesso macromolecolare GABAergico. Inoltre, più di recente si è scoperto che una nuova classe di farmaci, le β-carboline, si legano selettivamente ai recettori per le benzodiazepine e modulano in senso negativo (inibizione) la sinapsi GABAergica inducendo effetti farmacologici (ansia, convulsioni, insonnia, etc.) opposti a quelli delle benzodiazepine. Pertanto, il recettore per le benzodiazepine risulta essere l'unico recettore presente nel S.N.C. dei mammiferi capace di mediare effetti opposti. Ciò avviene attraverso la modulazione negativa o positiva della sinapsi GABAergica.

I recettori $GABA_A$ sono presenti in quasi tutte le aree del S.N.C. Essi appaiono più concentrati nella corteccia cerebrale, nella *substantia nigra*, nel cervelletto, nell'ippocampo, nel nucleo caudato, nell'amigdala e nel talamo. Questi recettori sono anche presenti nella retina e nel midollo spinale. A livello periferico i recettori $GABA_A$ sono presenti nel pancreas, nel rene, nella corteccia surrenale, nell'intestino e nel ganglio cervicale superiore.

Recettore $GABA_B$

Le caratteristiche di questi siti di legame differiscono da quelle dei recettori $GABA_A$. Infatti, i recettori $GABA_B$ sono insensibili all'azione della bicucullina e legano selettivamente, e con alta affinità, un analogo del GABA, il β-*p*-clorofenil-GABA, o baclofene, e non sono funzionalmente legati al canale allo ione cloro.

L'attivazione dei recettori $GABA_B$ blocca la liberazione di neurotrasmettitori a carattere eccitatorio. La sequenza degli eventi molecolari che mediano questo effetto è stata chiarita solo recentemente. L'interazione del GABA o del baclofene con questi recettori produce una modificazione conformazionale di una proteina a carattere inibitorio, denominata Gi, la cui attivazione riduce la formazione di AMP ciclico attraverso l'inibizione dell'enzima adenilciclasi. Questo evento molecolare riduce la fosforilazione e quindi l'attivazione di differenti proteine a livello cerebrale inclusa la fosforilazione della proteina che controlla la permeabilità della membrana al Ca^{2+}, ione essenziale per la liberazione dei neurotrasmettitori.

I recettori $GABA_B$ presentano una distribuzione regionale a livello centrale e periferico molto simile a quella dei recettori $GABA_A$, tranne che nel cervelletto e nel midollo spinale. Infatti, nel cervelletto i recettori $GABA_B$ sono presenti nello strato molecolare, mentre quelli $GABA_A$ si trovano principalmente nello strato delle cellule granulari. A livello del midollo spinale, i recettori $GABA_B$ sono più concentrati nelle lamine II e III delle corna dorsali, mentre quelli $GABA_A$ sono distribuiti uniformemente in tutta la sostanza grigia.

Farmacologia della trasmissione GABAergica e applicazioni cliniche dei GABAmimetici

L'insuccesso dell'impiego clinico dei GABAmimetici o di farmaci capaci di aumentare i livelli cerebrali di GABA

può essere in gran parte messo in relazione alla presenza di questo neurotrasmettitore e dei suoi recettori in quasi tutte le aree cerebrali. Pertanto la somministrazione di un farmaco GABAmimetico, portando alla contemporanea attivazione di numerosissime sinapsi GABAergiche (sia $GABA_A$ che $GABA_B$) provoca come risultato finale una risposta aspecifica e imprevedibile. Al contrario, una grande efficacia farmacologica e terapeutica si è ottenuta con i farmaci capaci di modulare (benzodiazepine, β-carboline) le sinapsi GABAergiche (v. sopra: *recettori*). Le benzodiazepine e le β-carboline, modulatori positivi e negativi della sinapsi GABAergica, interagendo con recettori specifici presenti a livello della sinapsi GABAergica, potenziano o inibiscono la trasmissione mediata dal GABA. La più selettiva attività farmacologica dei modulatori rispetto ai GABAmimetici può essere messa in relazione: *a*) all'evidenza che non tutte le sinapsi GABAergiche sono modulate da questi farmaci; *b*) alla probabile differente sensibilità dei recettori ai modulatori nelle diverse aree del S.N.C. Infatti, di recente è stata ipotizzata l'esistenza nel cervello dei mammiferi di 2 tipi di recettori per le benzodiazepine, classificati come BZ1 e BZ2, distinguibili tra di loro per la differente affinità con la quale interagiscono con le benzodiazepine e per la diversa distribuzione e localizzazione a livello del S.N.C.

Un'ulteriore prova della selettività dei modulatori positivi, quali sono da considerarsi le benzodiazepine, ci viene dal confronto tra la loro azione depressiva sul S.N.C. e quella svolta dai barbiturici, farmaci che stimolano la funzione delle sinapsi GABAergiche mediata dai recettori $GABA_A$, aumentando, con azione diretta, l'attività del canale per il cloro.

La differente potenza depressiva di questi due gruppi di farmaci sembra infatti essere in relazione, sia alla differente distribuzione dei loro recettori a livello del S.N.C. che alla differente regolazione della funzione del canale per il cloro (prolungato tempo di apertura indotto dai barbiturici e aumento nella frequenza di apertura del canale indotto dalle benzodiazepine). Essendo il sito recettoriale dei barbiturici localizzato a livello del canale per il cloro ed essendo i recettori $GABA_A$ generalmente accoppiati al suddetto canale, i recettori per i barbiturici hanno una distribuzione ubiquitaria, simile a quella dei recettori $GABA_A$, e la loro attivazione produce una parallela attivazione di tutte le sinapsi $GABA_A$. Questo meccanismo spiega la potente azione depressiva generalizzata indotta dai barbiturici. Al contrario, non essendo i recettori per le benzodiazepine presenti in tutte le sinapsi $GABA_A$, la loro attivazione produce una più selettiva attivazione della trasmissione GABAergica ($GABA_A$), cui fa seguito il più debole e selettivo effetto depressorio indotto dalle benzodiazepine rispetto ai barbiturici.

Bibliografia

Baxter C. F., *The Nature of γ-Aminobutyrric Acid*, in Lajtha A. ed., *Handbook of Neurochemistry*, III, 1970, Plenum, New York, p. 289.
Biggio G., Costa E. eds., *GABAergic Transmission and Anxiety*, in *Advances in Biochemical Psychopharmacology*, vol. 41, 1986, Raven, New York.
Bowery N. G. ed., *Actions and Interactions of GABA and Benzodiazepines, A Biological Council Symposium*, 1984, Raven, New York.
Feldman R. S., Quenzer L. F., *Fundamental of Neuropsychopharmacology*, 1984, Sinauer Associates, Sunderland, Massachusetts.
Jones E. A. moderator NIH Conference, *Ann. Intern. Med.*, 1989, **110**, 532-546.
Olsen R. W., Venter J. C. eds., *Benzodiazepine/GABA Receptors and Chloride Channels: Structural and Functional Properties, Receptor Biochemistry and Methodology*, vol. 5, 1986, Alan R. Liss, New York.

GIOVANNI BIGGIO E ALESSANDRA CONCAS

AMINOGLICOSIDI

F. *aminoglycosides*. - I. *aminoglycosides*. - T. *Aminoglykosiden*. - S. *aminoglucósidos*.

SOMMARIO

Descrizione e struttura chimica

Dalla scoperta della streptomicina, avvenuta nel 1944, la classe degli antibiotici aminoglicosidici si è via via arricchita di nuovi composti che, dal punto di vista storico, possono essere suddivisi in tre generazioni sequenziali. Alla prima generazione appartengono: streptomicina, neomicina, kanamicina e paromomicina; alla seconda: gentamicina e tobramicina; mentre alla terza generazione sono ascrivibili: ribostamicina, bekanamicina, sisomicina, lividomicina, dibekacina, amikacina e netilmicina; non solo, ma altri composti, ancora in via di sperimentazione, si prospettano per il futuro.

Gli aminoglicosidi sono simili dal punto di vista chimico-strutturale consistendo di 2 o più aminozuccheri legati con un legame glicosidico a un esoso o aminociclitolo (donde la denominazione più appropriata di antibiotici aminociclitoli-aminoglicosidici). Quest'ultimo è rappresentato dalla streptidina nella streptomicina, mentre gli altri a. hanno in comune il nucleo 2-desossistreptaminico (fig. 1). Le diversità nel numero e nel tipo degli aminozuccheri a esso legati permettono di dividerli in derivati della kanamicina, della gentamicina e della neomicina (tab. I). Modificazioni degli aminozuccheri e del nucleo 2-desossistreptaminico definiscono, nell'ambito dei gruppi, i singoli derivati.

Tutti gli a. presentano alcune caratteristiche comuni (elencate nella tab. II), alcune positive, altre negative dal punto di vista della loro utilizzazione terapeutica. Lo sforzo innovativo che ha portato alla scoperta e commercializzazione di tutti questi composti è stato finalizzato all'ottenimento di possibili miglioramenti di tali caratteristiche, e precisamente ha cercato di ottenere farmaci dotati di: 1) spettro d'azione più ampio; 2) attività contro ceppi batterici resistenti; 3) maggiore attività antimicrobica; 4) migliori caratteristiche farmacocinetiche e, infine, 5) minore tossicità.

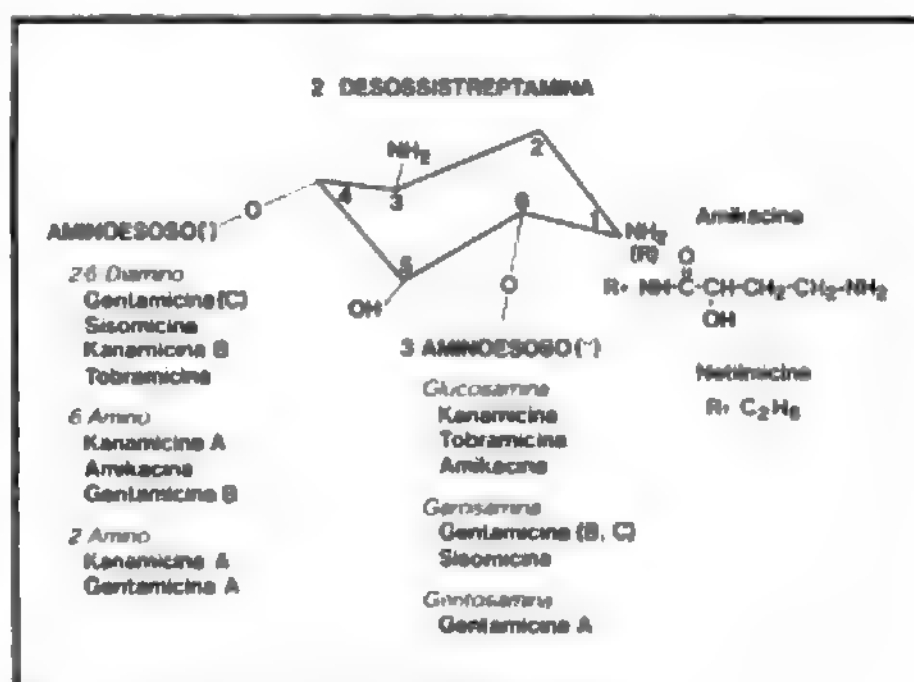



Fig. 1. Caratteristiche chimiche degli a.

TAB. I. CLASSIFICAZIONE DEGLI ANTIBIOTICI AMINOGLICOSIDICI

Kanamicine
Kanamicina (A, B, C)
Amikacina
Tobramicina
Dibekacina
Bekanamicina (o Kanendomicina)

Gentamicine
Gentamicina [A, B, C (C_1, C_{1A}, C_2)]
Sisomicina
Netilmicina
Sagamicina

Neomicina e analoghi
Neomicina (A, B, C)
Paromomicina
Lividomicina
Ribostamicina
Butirosina

TAB. II. CARATTERISTICHE COMUNI DEGLI AMINOGLICOSIDI

Positive
largo spettro
rapida azione battericida
frequente sinergismo (+ penicilline)
infrequente antagonismo
buona solubilità e stabilità (temperatura; pH)
rapido assorbimento (via i. m.)
basso legame proteico
assenza di trasformazioni metaboliche
bassa allergenicità

Negative
indice terapeutico mediocre (nefro- e ototossicità)
somministrabili solo per via parenterale
notevole variabilità interindividuale nei parametri cinetici
non passano la barriera ematoliquorale
costo elevato

Spettro e meccanismo d'azione antibatterica

Gli a. svolgono una rapida *azione battericida* a concentrazioni adeguate, terapeuticamente ottenibili nell'uomo, contro un ampio spettro di ceppi batterici. Essi agiscono direttamente sui ribosomi della cellula batterica, legandosi alle subunità 30S o, meno frequentemente, 50S, inibendo la sintesi proteica, alterando la traslazione del codice genetico del m-RNA.

Tali azioni, peraltro, non giustificano pienamente la loro attività battericida, in quanto gli antibiotici che inibiscono la sintesi proteica sono usualmente batteriostatici, a meno che non si ipotizzi un effetto indotto sulla parete della cellula batterica.

Per raggiungere le unità ribosomali, gli a. devono però superare la barriera rappresentata dalla parete cellulare, e ciò si realizza, data la loro alta polarità, tramite uno specifico e complesso sistema di trasporto. Tale sistema richiede energia e può essere inibito da numerosi fattori, quali la presenza di un pH acido, di cationi bivalenti (Ca^{2+} Mg^{2+}) e di una bassa tensione di O_2. L'efficacia di tale sistema di trasporto condiziona l'entità dell'accumulo del farmaco all'interno della cellula batterica e così, indirettamente, determina le variazioni di sensibilità che i diversi ceppi batterici esibiscono *in vitro*.

Gli a. sono antibiotici estremamente attivi contro la maggior parte dei ceppi batterici aerobi gramnegativi e svolgono perciò un ruolo determinante nel trattamento delle gravi infezioni sostenute da microrganismi «problematici» quali: *Proteus*, *Klebsiella*, *Escherichia coli* ed *Enterobacter*. Altri germi sensibili *in vitro* a uno o più di tali composti sono rappresentati da: *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia*, *Aeromonas*, *Alcaligenes*, *Moraxella*, *Acinetobacter* (dove vengono ora collocate *Mima* e *Herellea*), *Citrobacter*, *Providencia stuarti* e micobatteri. Anche se sensibili agli a., germi quali *Neisseria*, *Salmonella*, *Shighella*, *Brucella*, *Haemophilus*, nonché *Mycoplasma pneumoniae*, sono meglio aggrediti da altre categorie di antibiotici.

Tra i grampositivi esiste una grande variabilità di suscettibilità all'azione degli a., ma la maggior parte dei ceppi batterici risulta resistente o poco sensibile, con l'eccezione importante dello *Staphylococcus aureus* e dello *S. epidermidis*, anche se l'efficacia clinica degli a. nel trattamento delle gravi infezioni stafilococciche non è ancora ben documentata. Ugualmente resistente risulta la maggior parte dei germi anaerobi.

Da una valutazione comparativa *in vitro* sono però rilevabili, a parità di dose e per germi sensibili, differenze, sia nella concentrazione minima inibente (MIC), sia nella rapidità d'azione battericida, che fanno teoricamente preferire l'uno o l'altro dei diversi a. a seconda dello specifico ceppo batterico esaminato. In generale si può affermare che amikacina, gentamicina, tobramicina, sisomicina e netilmicina sono maggiormente attivi rispetto a kanamicina, bekanamicina, dibekacina e ribostamicina, anche se alcuni ceppi di *Proteus*, *Providencia* ed *Herellea* sono più sensibili a questi ultimi. La tobramicina sembra esercitare una certa maggiore attività nei confronti di *Pseudomonas aeruginosa* e la sisomicina una maggiore rapidità d'azione battericida. Solo per l'amikacina è tuttavia da riconoscere la peculiarità di essere resistente alla maggior parte degli enzimi batterici che inattivano gli a.

Il valore da attribuire a queste diversità è però assai dubbio. La scarsa comparabilità degli studi, che forniscono spesso dati contrastanti tra loro (per la non omogeneità delle condizioni sperimentali d'analisi microbiologica e le diversità delle specie e dei ceppi batterici provati), l'incompletezza dei raffronti (in genere eseguiti nei confronti delle sole kanamicina o gentamicina), l'entità spesso assai modesta delle diversità rilevate e la mancata corrispondenza frequentemente esistente tra le condizioni ottenute *in vitro* e quelle riscontrabili *in vivo* (soprattutto per quanto attiene alle concentrazioni di antibiotico raggiungibili clinicamente) sono tutti fattori che impediscono l'utilizzazione dei dati rilevabili *in vitro* quali criteri di scelta preferenziali, validi in generale, al momento dell'impiego terapeutico del singolo farmaco. I pochi studi clinici comparativi condotti hanno infatti dimostrato un'efficacia analoga tra i più importanti a. (sisomicina, gentamicina, tobramicina, netilmicina e amikacina).

Diverse sono invece le conclusioni se si guarda all'attività dei singoli composti nei confronti dei ceppi batterici resistenti, ove è invece possibile evidenziare delle nette differenze tra i diversi composti.

La resistenza batterica agli aminoglicosidi

In base alle conoscenze attuali è possibile attribuire la resistenza dei batteri agli aminociclitoli-aminoglicosidi a tre principali meccanismi (tab. III): 1) alla presenza entro la cellula batterica di plasmidi che codificano la sintesi di numerosi enzimi in grado di modificare specificamente la struttura dei diversi composti; tale modificazione comporta l'abolizione totale o parziale dell'attività antimicrobica e/o l'alterato trasporto del farmaco all'interno della cellula batterica, sede dell'azione battericida; 2) alla presenza di ceppi batterici mutanti, che sono impermeabili agli a., poiché dotati di particolari proprietà nella loro parete cellulare o

TAB. III. MECCANISMI DI RESISTENZA AGLI AMINOGLICOSIDI

Inattivazione enzimatica (acquisita, tramite plasmidi)
Impermeabilità della parete [mutanti (+plasmidi?)]
Incapacità dei ribosomi a legare gli aminoglicosidi* (mutanti)

* Clinicamente rilevante solo per la streptomicina

perché presentano un difetto nei meccanismi di trasporto dell'antibiotico al loro interno; al contrario del precedente questo meccanismo manca di specificità, cioè interessa indifferentemente tutti gli a., anche se esiste la possibilità che tale caratteristica venga acquisita tramite plasmidi; 3) alla presenza di mutanti caratterizzati dall'impossibilità di legare l'a. a causa dell'alterata struttura ribosomale a livello della subunità 30S; questo tipo di resistenza ha però rilevanza clinica solo per la streptomicina.

Il primo meccanismo citato è quello clinicamente più importante in quanto è il maggiore responsabile della diffusione della resistenza batterica a questa categoria di farmaci. Esso, infatti, può instaurarsi rapidamente in una popolazione di batteri inizialmente sensibili, per trasferimento epidemico delle unità plasmidiche R tra specie batteriche diverse.

Ciascun plasmide conferisce un determinato profilo di resistenza ai vari a., sia in funzione della diversa possibilità dei singoli farmaci a servire da substrato all'enzima sintetizzabile, sia in rapporto a un'ancora non ben definita relazione esistente tra la struttura cellulare del batterio ospite e il plasmide stesso, il che spiega i diversi quadri di resistenza indotti dal medesimo plasmide quando viene ospitato da germi diversi.

Alcuni a. non sono in grado di agire contro alcune specie batteriche, in quanto produttrici di certi enzimi; l'amikacina, e in misura minore la netilmicina, sono i composti più spesso attivi contro i ceppi batterici resistenti agli altri a.; i ceppi resistenti all'amikacina sono in genere resistenti anche agli altri a., mentre i ceppi resistenti alla gentamicina quasi sempre lo sono anche alla sisomicina e, meno frequentemente, alla tobramicina.

Il problema della resistenza microbica a questa categoria di antibiotici è serio in quanto non è pensabile che possa venir risolto mediante la scoperta e l'impiego di composti sempre nuovi. Il loro uso, infatti, non solo seleziona batteri con resistenza legata ai plasmidi, ma, giacché questi ultimi spesso posseggono geni particolari che aumentano la frequenza delle mutazioni, tale impiego porterà anche ad aumentata comparsa di mutazioni, con ulteriore incremento della resistenza stessa. Non solo, ma poiché il *pool* genetico dei plasmidi è disponibile per essere trasmesso a tutti i batteri, è ovvio il rischio di diffusione dei meccanismi di resistenza (spesso multipla) da una specie batterica all'altra.

Caratteristiche farmacocinetiche

1. *Assorbimento.* – Le caratteristiche farmacologiche rilevanti da un punto di vista terapeutico sono comuni a tutti gli a. anche se esistono piccole differenze tra i vari composti.

A causa della loro alta polarità e della bassa solubilità lipidica, gli a. non vengono assorbiti attraverso le membrane e non superano le barriere biologiche più comuni, fatta eccezione per quella placentare. Se somministrati *per os* essi non vengono quindi assorbiti anche se, in presenza di insufficienza renale, la sia pur modesta quota che, per alcuni composti, viene assorbita è in grado di indurre un accumulo del farmaco nell'organismo con conseguenti fenomeni tossici. Grazie alla loro idrosolubilità sono bene assorbiti dopo somministrazione i.m. dando picchi plasmatici massimi dopo circa 1 h dall'iniezione. I livelli medi di tali picchi variano, alle dosi usualmente utilizzate in terapia, tra i diversi a. nel modo seguente: per la kanamicina, bekanamicina, ribostamicina e amikacina, essi sono intorno ai 15-35 μg/ml (dose 7,5 mg/kg); per la gentamicina, tobramicina, sisomicina, dibekacina e netilmicina, essi sono circa 4-8 μg/ml (dose 1,5 mg/kg); per la streptomicina di 18-25 μg/ml (dose 500 mg).

La velocità di assorbimento può subire comunque delle variazioni significative per i diversi muscoli sede dell'iniezione, per iniezioni successive o per accidentale somministrazione nel tessuto sottocutaneo.

2. *Distribuzione.* – Poco legati alle proteine (0-30%), gli a. si distribuiscono in un compartimento di volume uguale allo spazio extracellulare. Molti sono i fattori che influiscono su questa fase e, di conseguenza, sui livelli plasmatici ottenibili.

Una riduzione del volume di distribuzione, con aumento dei livelli sierici, si ha infatti negli obesi, negli anziani (dati contrastanti) e negli anemici, mentre il contrario si ha in presenza di febbre, di epatopatia e nei pazienti con edemi o versamento nelle sierose, a causa dell'espansione dello spazio liquido extracellulare. Conseguenza pratica di tali fatti (cui vanno aggiunti i problemi connessi all'escrezione degli a.) è l'impossibilità di porre una precisa previsione dei livelli plasmatici raggiungibili nei vari pazienti sulla scorta delle conoscenze della farmacocinetica di questi composti e la necessità perciò di monitorarne i livelli sierici.

Gli a. sono scarsamente distribuiti in alcuni compartimenti tessutali, anche se tali dati sono disponibili solo per alcuni dei farmaci attualmente in commercio, e il significato clinico dei livelli di antibiotico raggiungibili in tali compartimenti è ancora dubbio. Le concentrazioni ottenibili a livello biliare sono per lo più assai basse, cioè spesso inferiori alle MIC normalmente efficaci sui germi patogeni più comuni; così pure lo sono quelle rilevabili nel secreto bronchiale; la penetrazione a livello delle sierose pleurica, pericardica e peritoneale è invece assai variabile, ma, in genere, adeguata, mentre quasi nulla è quella ottenibile a livello del liquor, anche in presenza di meningi infiammate. Livelli terapeuticamente efficaci si ottengono a livello dell'occhio, ma solo se il farmaco viene inoculato direttamente o applicato topicamente.

Gli a. sono invece concentrati a livello della parte corticale del rene e nella perilinfa dell'orecchio interno. Questa peculiarità ha, come vedremo, rilevanza per spiegare la specifica nefro- e ototossicità di questa categoria di farmaci, per le quali rinviamo alle coll. 298 e 299.

3. *Eliminazione.* – Gli a. non vanno incontro ad alcuna trasformazione metabolica significativa e la loro eliminazione risulta totalmente dipendente dalla funzionalità renale. La loro clearance segue parallelamente quella della creatinina e ciò permette di stimare la posologia del farmaco in caso di ridotta funzionalità renale. Volume di distribuzione e clearance condizionano il tempo di dimezzamento sierico, che varia, per i diversi a. e per i diversi laboratori, tra 1,3 e 3,3 h, con una media di circa 2 h per l'adulto giovane. La vita media plasmatica è aumentata nel neonato, negli anziani e, ovviamente, in presenza di insufficienza renale. L'emivita tessutale è invece molto lunga (100 h). L'escrezione degli a. avviene per filtrazione glomerulare ed essi si ritrovano immodificati nelle urine, ove raggiungono, a funzionalità renale integra, concentrazioni elevate mentre, in caso di insufficienza renale, esse risultano nettamente inferiori. Solo una piccola parte dell'antibiotico assorbito viene escreto per via biliare. Risultano dializzabili, in modo incompleto e lento per via peritoneale, più facilmente tramite emodialisi.

In conclusione: si può affermare che le piccole differenze farmacocinetiche esistenti tra i diversi a. non hanno importanza dal punto di vista pratico. Più rilevanti sono piuttosto le marcate differenze interindividuali, che è dato di riscontrare anche con il medesimo antibiotico, legate a diversità di ordine fisiologico (età) o patologico (funzionalità renale, particolari malattie) già ricordate. Ciò purtroppo fa sì che, come già detto, non sia sufficiente conoscere i parametri cinetici del farmaco e le caratteristiche fisiopatologiche di un individuo per poter prevedere con sicurezza i presumibili livelli sierici di una data posologia, ma si renda necessario il monitoraggio dei livelli plasmatici di questi composti.

TAB. IV. LA TERAPIA CON ANTIBIOTICI AMINOGLICOSIDICI

È indicata in infezioni sostenute da:
Acinetobacter (*A. calcoaceticus* var. *lwoffi* [*Mima polimorpha*]; *A. calcoaceticus* var. *anitratus* [*Herellea vaginicola*])
Aeromonas
Alcaligenes
Citrobacter
E. coli (infezioni sistemiche)
Klebsiella
Moraxella
Proteus
Providencia
Pseudomonas aeruginosa
Serratia
Stafilococchi (farmaci di II scelta)

Non è indicata in infezioni sostenute da:
Anaerobi
Cocchi grampositivi (tranne stafilococchi)
Pseudomonas cepacia

Impieghi terapeutici

Gli antibiotici aminoglicosidici sono farmaci di immensa utilità nel trattamento delle infezioni da germi gramnegativi a diversa localizzazione (tab. IV).

Va però tenuto presente, come, in questi ultimi anni, si siano resi disponibili numerosi farmaci dotati di uno spettro largamente sovrapponibile agli a. e quindi potenzialmente alternativi nel trattamento di dette infezioni. Basterà qui ricordare, tra i β-lattamici, le ureidoacilpenicilline, le cefalosporine di terza generazione, i monobattamici, i carbapenemici e, tra i chinolonici fluorurati, la ciprofloxacina.

Questi nuovi farmaci si fanno in realtà preferire perché potenzialmente meno tossici (specie a livello renale e dell'orecchio), per caratteristiche cinetiche più uniformi e prevedibili e, infine, per la minore necessità di un così accurato controllo clinico e laboratoristico del paziente in trattamento qual è quello indispensabile per gli a. Va però anche detto che, malgrado tutte le sopra citate limitazioni, gli a. mantengono tutt'oggi (e manterranno ancora, sicuramente, per lungo tempo) la loro importanza terapeutica, che, in certe situazioni, si può definire insostituibile.

Data la loro potenziale tossicità, il tipo particolare di spettro d'azione e le condizioni di impiego, l'uso degli a. deve essere però *mirato* o *riservato* a quelle condizioni che mettono in pericolo la vita del paziente, in attesa che accertamenti di laboratorio permettano di identificare il microrganismo patogeno responsabile dell'infezione e scegliere il farmaco più idoneo.

Per il loro corretto uso è assolutamente necessario, prima dell'inizio del trattamento, conoscere lo stato della funzionalità renale del paziente e, nel corso della terapia, eseguire un controllo costante di alcuni parametri clinici e laboratoristici.

Questi tre elementi (tipo di infezione, uso mirato e necessità di controlli) fanno sì che questi farmaci debbano essere riservati a un impiego prevalentemente ospedaliero.

Il tipo di patologia affrontabile con questi farmaci è il più vario, anche se va precisato che, nelle infezioni del S.N.C. gli a. hanno una grossa limitazione di impiego a causa dell'incapacità di superare in modo adeguato la barriera ematoliquorale. I bassi livelli biliari e la variabilità di penetrazione nel peritoneo e nelle secrezioni bronchiali non impediscono, invece, un loro utile impiego nelle infezioni ivi localizzate, come è dimostrato dall'efficacia clinica in infezioni di tali organi o tessuti, ovviamente quando si tratti di

germi sensibili. Per quanto attiene all'efficacia comparativa dei vari a., si può affermare che tutti gli studi controllati pubblicati, riguardanti i composti delle ultime generazioni, hanno dimostrato un'equivalente attività terapeutica, sempreché il germe in causa fosse sensibile al farmaco impiegato. Il problema di una scelta tra i diversi a., in attesa di conoscere la specifica sensibilità del germe, rimane comunque di difficile soluzione.

Probabilmente, la gentamicina resta il farmaco di prima scelta: esso è infatti il più delle volte attivo anche contro la *Pseudomonas aeruginosa*; presenta un indice terapeutico uguale agli altri composti; è l'a. più sperimentato e il suo costo è il più contenuto in rapporto allo spettro di attività. Tale indicazione potrebbe essere variata in rapporto ad alcune situazioni, quali: *a*) l'esistenza di dati epidemiologici locali dimostranti un'elevata frequenza di ceppi batterici resistenti alla gentamicina, che consigliano un farmaco alternativo (amikacina o tobramicina se il germe in causa sospettato fosse la *Pseudomonas aeruginosa*); *b*) la necessità di trattamenti protratti (oltre gli 8-10 giorni), evenienza peraltro poco frequente, o in pazienti con insufficienza renale: in questi casi, l'impiego della tobramicina e forse della netilmicina, risulta probabilmente giustificato in rapporto alla loro minore nefrotossicità; *c*) nel caso in cui si sospetti sin dall'inizio un'infezione da *Providencia* e, forse, da *Serratia*: l'elevato numero di ceppi batterici appartenenti ai due generi suddetti, resistenti alla gentamicina, consigliano infatti, in questi casi, il ricorso all'amikacina. Spesso, specie in pazienti affetti da gravi stati settici, neutropenici o con difese immunitarie compromesse, può essere utile l'impiego di un'associazione tra un a. e altri antibiotici, scelta a volte motivata da un possibile sinergismo contro alcune specie batteriche sulla base dei dati *in vitro*, altre volte giustificata dalla possibile presenza di una flora batterica mista (ad es. anaerobia e aerobia). L'associazione più razionale è quella tra a. e antibiotici betalattamici. Tale sinergismo è stato dimostrato sia *in vitro* che *in vivo* in numerose affezioni e contro un rilevante numero di germi. Utili sembrano soprattutto le associazioni tra a. e penicilline semisintetiche antipseudomonas (piperacillina, ticarcillina) nelle infezioni sostenute da questo germe, e le associazioni con le penicilline semisintetiche a largo spettro nel caso di infezioni da stafilococchi penicillinasiproduttori o da streptococco fecale o da streptococco viridante.

Va ricordato, però, come possa realizzarsi *in vitro* e *in vivo* un'inattivazione degli a. da parte delle penicilline e delle cefalosporine tramite un legame che si stabilisce tra l'anello betalattamico e gli aminozuccheri. Tale inattivazione, però, ha rilevanza pratica solo se i due antibiotici vengono combinati nella stessa soluzione prima dell'infusione o nei pazienti affetti da grave insufficienza renale. In quest'ultimo caso è essenziale monitorare i livelli plasmatici dell'a. mentre, ovviamente, la somministrazione dei due farmaci va sempre eseguita separatamente.

Effetti di antagonismo *in vitro* sono stati riportati con alcuni farmaci, quali cloramfenicolo e clindamicina, attivi nei confronti dei germi anaerobi. I dati *in vivo* sono contraddittori, ma probabilmente non vi è motivo di non utilizzare tali combinazioni in casi nei quali si sospetti un'infezione mista da aerobi e anaerobi. L'uso delle combinazioni suddette, prima di avere a disposizione i dati colturali o in attesa di questi, va comunque riservato a infezioni serie (ad es. endocarditi o peritoniti) o che potenzialmente possano mettere in pericolo la vita del paziente, come accade nei soggetti con difese immunitarie compromesse.

Dobbiamo infine ricordare altri impieghi terapeutici degli a.

Neomicina e paromomicina sono spesso impiegate *per os*, nella preparazione preoperatoria nella chirurgia del colon o al fine di ridurre la flora microbica aerobia produttrice di ammonio nel trattamento del coma epatico. La paromomicina ha anche un'attività amebicida diretta e perciò trova impiego, talora associata ad altri farmaci, nella terapia dell'amebiasi intestinale e di altre parassitosi.

La neomicina e la gentamicina sono spesso utilizzate, per via topica, nel trattamento di affezioni oculari, nelle ustioni o quali irriganti peritoneali dopo interventi chirurgici. Il loro impiego per questa via è probabilmente da bandire totalmente, dato l'elevato rischio di effetti tossici sistemici e locali, la discutibile efficacia e il potenziale rapido sviluppo di microrganismi resistenti, con l'eccezione dell'uso oculistico, che trova invece specifiche indicazioni.

La streptomicina trova indicazione, oltre che nella terapia della tbc, anche in quella della tularemia, della peste e di altri processi infettivi.

La collocazione della streptomicina nella terapia della tbc, però, ha subito in questi ultimi 10 anni un notevole cambiamento grazie all'avvento e alla dimostrata efficacia e sicurezza di farmaci antitubercolari, quali l'isoniazide, la pirazinamide, la rifampicina e l'etambutolo. La necessità di somministrare la streptomicina per via parenterale per lunghi periodi di tempo e la comparsa di micobatteri resistenti sono state le due ragioni principali che hanno spostato la sua collocazione a farmaco di seconda scelta nel trattamento delle forme tubercolari, almeno nei paesi industrializzati. I regimi terapeutici a base di rifampicina, pirazinamide, isoniazide e/o etambutolo sono infatti oggi ritenuti i più efficaci e sicuri. Purtuttavia, l'impiego della streptomicina risulta ancor oggi utile, in associazione con i farmaci sopra indicati, nelle prime settimane di trattamento o in situazioni particolari, come nei pazienti incapaci di assumere farmaci per via orale o con alterato assorbimento gastrointestinale, nei regimi terapeutici intermittenti, bisettimanali ambulatoriali, o nelle infezioni da micobatteri non fotocromogeni (micobatteri atipici del gruppo III). Se usata in modo mirato, la streptomicina trova perciò ancora utili spazi di impiego e, se correttamente impiegata, non dà luogo, al contrario della diidrostreptomicina, ormai del tutto abbandonata, a fenomeni tossici particolarmente frequenti e gravi.

Tularemia e peste sono altre affezioni nelle quali la streptomicina può trovare indicazione. Va però precisato che l'azione battericida nei confronti della pasteurella è così intensa e rapida che spessissimo scatena una grave reazione tipo Herxheimer, talora fatale, per cui il suo impiego nella peste non risulta consigliabile.

Infine, la streptomicina viene ancora oggi usata nel trattamento di alcuni tipi di endocardite (da enterococco o da streptococco viridante), in associazione con la penicillina G, nella terapia delle forme particolarmente gravi e resistenti di brucellosi, in associazione alla tetraciclina e nel trattamento delle infezioni da *Malleomyces mallei*, in associazione con un sulfamidico.

Effetti indesiderati

Gli effetti nefro- e ototossici degli a. sono universalmente conosciuti, e non vi è farmaco di questa categoria che non presenti questo caratteristico spettro di tossicità. Anche in questo caso va precisato che le nostre conoscenze sono ancora limitate, data la carenza, per i diversi farmaci, di dati comparativi derivati da studi clinicotossicologici controllati condotti nell'uomo. Esistono, infatti, obiettive difficoltà nell'interpretare i dati esistenti, che, in genere, si riferiscono al trattamento di pazienti in gravi condizioni, con numerose malattie concomitanti, trattati con farmaci diversi, spesso sottoposti a interventi chirurgici: evenienze, queste, che di per sé possono comportare la compromissione funzionale di diversi organi e apparati, per cui la rilevazione di un evento patologico nel corso della terapia può trovare motivazioni diverse da quelle legate alla tossicità del farmaco. Queste difficoltà interpretative ci impediscono di esprimere un giudizio definitivo sulla relativa tossicità comparativa dei singoli composti.

1. *Nefrotossicità*. – Il meccanismo attraverso il quale gli a. determinano un danno renale è ancora ignoto. Le cellule danneggiate sono principalmente quelle del tubulo prossimale; in esse gli a. vengono attivamente accumulati, raggiungendo concentrazioni 10-20 volte superiori a quelle sieriche, distribuendosi soprattutto nel bordo a spazzola e nei poli apicale e basale. Una volta entrato nella cellula tubulare, l'antibiotico si lega alle varie particelle citoplasmatiche e al nucleo esplicando un'azione citotossica. L'interferenza con i lisosomi determina la fuoruscita degli enzimi in essi contenuti, che possono così comparire nelle urine e servire da spia del danno tubulare. Accanto all'enzimuria (che può interessare anche altri tipi di enzimi non lisosomali), compaiono proteinuria, cilindruria e leucocituria. In conseguenza del danno renale, evidenziato dall'incremento della creatininemia e da iperazotemia, in genere senza oliguria, la clearance dell'antibiotico viene rallentata aggravando ulteriormente l'azione nefrotossica e instaurando così un pericoloso circolo vizioso. Il danno renale è comunque in genere reversibile con la sospensione del farmaco, per la natura dell'epitelio tubulare, che è in grado, entro certi limiti, di rigenerare. Non mancano, però, segnalazioni di casi di uremia irreversibile.

La nefrotossicità viene accentuata dalla presenza di alcuni fattori di rischio, che sono riassunti nella tab. V, e che vanno attentamente considerati ai fini della prevenzione e della precoce diagnosi del danno renale.

Le diversità tra i vari a. sotto questo aspetto sono minime e quelle spesso sottolineate con vigore dalla letteratura promozionale delle ditte produttrici fanno riferimento a dati tossicologici ottenuti negli animali o a studi testimoniali inadeguati: sono perciò spesso inattendibili. I pochi studi comparativi controllati hanno dimostrato soltanto una minore nefrotossicità della tobramicina rispetto alla gentamicina. Anche la netilmicina, l'ultimo nato della categoria, non si sottrae a questa proprietà negativa, anche se i primi studi sugli animali sembravano deporre per una minore tossicità.

Il danno renale impone la sospensione dell'a. e un attento controllo della funzione renale per valutare la necessità di altri interventi (dialisi).

Esistono numerosi nomogrammi e tabelle che, in base alle caratteristiche del paziente (peso, altezza, sesso, età, superficie corporea, etc.) e alla funzionalità renale (creatininemia e clearance della creatinina), permettono di stimare il dosaggio più appropriato di a. nei singoli pazienti. Purtroppo, questi sistemi servono solo a fornire indicazioni di massima, in quanto soltanto il controllo continuo dei livelli plasmatici del farmaco permette di mantenere livelli terapeuticamente adeguati con rischio minimo di accumulo.

Ovviamente, il monitoraggio continuo della funzionalità renale dei pazienti in trattamento con aminoglicosidi risulta di importanza fondamentale per poter cogliere i primi segni di un possibile danno funzionale. A tale scopo si utilizzano i valori della creatinina plasmatica, o della sua clearance, si controlla frequentemente il sedimento urinario per cogliere la comparsa di cilindruria o si dosano alcuni enzimi «spia» di danno tubulare (alaninaminopeptidasi, glicosaminidasi,

etc.). Anche se va detto che un'enzimuria può essere aspecifica ed essere presente in pazienti con malattie gravi o con febbre, l'aumento del rapporto tra glicosaminidasi e creatinina urinaria rappresenta forse uno dei segni più precoci di danno renale.

2. *Ototossicità*. – Tutti gli a. danneggiano sia la parte cocleare che quella labirintica dell'orecchio interno. Essi provocano, infatti, la degenerazione, spesso irreversibile, delle cellule sensitive ciliate. Il danno cocleare è più spiccato nelle cellule ciliate esterne della base della coclea, il che spiega la conseguente sordità per i toni più alti; quello vestibolare interessa, invece, le cellule sensoriali della cupola e della macula.

Il meccanismo di azione che provoca l'ototossicità non è stato ancora chiarito, ma è provato che la concentrazione raggiunta dagli a. nella perilinfa dell'orecchio interno è maggiore dei livelli ematici e che, in questa sede, la loro vita media è 10 volte più lunga di quella plasmatica. Che il danno sia legato all'elevata concentrazione e persistenza degli a. nei liquidi dell'orecchio interno mal si concilia, però, con il dato clinico che testimonia come alcuni pazienti manifestino il quadro dell'ototossicità anche a distanza di mesi dal trattamento.

Anche in questo caso esistono dei fattori predisponenti all'insorgenza dei fenomeni ototossici; essi sono gli stessi elencati nella tab. V. Di questi, i più importanti sono sicuramente la preesistenza o l'insorgenza di insufficienza renale. Al contrario, i bambini, per ragioni non conosciute, sembrano essere meno sensibili all'azione ototossica. Anche in questo caso è opportuno un accurato controllo posologico del farmaco, pur essendo, probabilmente, il tempo di esposizione totale all'a. il principale fattore di rischio.

I sintomi di ototossicità sono vari e vanno dalla perdita, spesso irreversibile, dell'udito uni- o bilateralmente, per i toni e le frequenze più alte, alle turbe vestibolari, quali: nistagmo, vertigine, atassia e difficoltà nella deambulazione.

L'unico mezzo per controllare questi effetti tossici è il dosaggio appropriato, la valutazione dei fattori di rischio e il controllo audiometrico in corso di terapia.

Per ciò che riguarda le differenze tra i vari a. ricordiamo come la streptomicina, la gentamicina, la sisomicina e la netilmicina presentino una tossicità prevalente a livello vestibolare, mentre la kanamicina e la neomicina manifestano una prevalente azione a livello cocleare.

3. *Altri effetti tossici*. – I fenomeni tossici degli a. non si limitano, però, a quelli sopra indicati. Tali antibiotici sono infatti in grado di determinare un *effetto di blocco neuromuscolare* dose-correlato e di breve durata. La neomicina è il farmaco che presenta la maggiore attività in questo senso. Tali effetti sono particolarmente evidenti in pazienti già affetti da malattie neuromuscolari (miastenia grave) o trattati con farmaci bloccanti neuromuscolari (anestesia chirurgica) o affetti da ipocalcemia o sottoposti a massive trasfusioni di sangue citratato. Altrettanto serio è il blocco ottenibile con il loro uso topico diretto sulle sierose pleuriche e peritoneali. In conseguenza di tale azione si può avere una paralisi respiratoria che va trattata in modo appropriato. Il blocco neuromuscolare talora risponde favorevolmente alla infusione di Ca^{2+} o di neostigmina.

Altri effetti neurotossici, più rari, sono rappresentati da: turbe del sensorio, parestesie, cefalea, disturbi visivi e tremori.

La somministrazione diretta intratecale può causare danni gravi (paraplegia, aracnoidite).

Come per tutti i farmaci, l'elenco delle reazioni indesiderate occasionalmente segnalate risulta molto lungo, abbracciando gli effetti più diversi, dalle reazioni allergiche alle discrasie ematiche, all'ipocalcemia, ma una loro elencazione completa risulterebbe di scarsa rilevanza pratica.

TAB. V. FATTORI DI RISCHIO CHIAMATI IN CAUSA NEL FAVORIRE LA NEFROTOSSICITÀ E OTOTOSSICITÀ DEGLI AMINOGLICOSIDI

1) Insufficienza renale pregressa o concomitante
2) Età avanzata
3) Disidratazione
4) Ipossiemia e shock
5) Uso contemporaneo di farmaci nefrotossici od ototossici
6) Uso ripetuto e protratto di aminoglicosidi
7) Uso contemporaneo di diuretici d'ansa

Un cenno a parte meritano invece i frequenti rischi connessi alla somministrazione topica, o per via orale, di questi farmaci.

L'impiego orale trova, ovviamente, indicazioni limitate data la non assorbibilità degli a. per questa via. Tuttavia, tale utilizzazione può causare, oltre a turbe da sovracrescita della flora batterica intestinale con diarrea profusa, anche una sindrome da malassorbimento globale o spruesimile, specie per impieghi protratti nel tempo.

L'uso «topico» comporta, invece, il rischio di un assorbimento sistemico degli a. in quantità tale da provocare la comparsa dei sopra descritti effetti tossici; ciò si ha soprattutto con il loro uso, spesso incongruo, su vaste aree di cute lesa (ustioni) o per instillazioni endocavitarie o endovescicali con la «falsa tranquillità» dell'impiego «topico» del farmaco. Non solo, ma la terapia topica con a. è forse una delle cause più importanti della diffusione delle resistenze batteriche a questa categoria di farmaci.

4. *Rischi per il feto e per il lattante*. – Gli a. sono capaci di passare la barriera placentare: ad es., un bambino a termine appena nato mostra un livello plasmatico di gentamicina che è il 20-40% dei livelli materni; con la streptomicina e con la tobramicina si raggiungono livelli pari a circa il 50% di quelli materni.

Non sono citati nella letteratura effetti indesiderati sul feto nelle terapie brevi con a.; danni cocleari e vestibolari sono stati rilevati in bambini di donne affette da tubercolosi trattate a lungo con streptomicina.

Si ricorda, infine, che gli a. passano nel latte materno: ciò comporta molta attenzione quando vengono somministrati alla nutrice, soprattutto quelli che raggiungono alti livelli sierici (ad es., kanamicina e streptomicina).

Vie di somministrazione e dosi

Gli a. vengono usualmente somministrati per *via i. m.* o per *via e. v.* Quest'ultima va preferita nei pazienti con shock settico, con masse muscolari ipotrofiche, con estese ustioni o comunque nei soggetti estremamente gravi. Nel caso di infezioni a carico del S.N.C., essi vanno somministrati per *via intratecale* o *intraventricolare*, sempre che si tratti di a. per i quali esista una documentazione clinica adeguata sull'impiego di tale via di somministrazione e si tratti di preparazioni farmacologiche prive di preservanti.

La *via orale* viene utilizzata quasi esclusivamente per la kanamicina, la paromomicina e la neomicina; il loro assorbimento sistemico è, come per tutti gli a., irrilevante in condizioni di normalità del tratto gastrointestinale e sempre che vi sia una normale funzionalità renale; in caso di insufficienza renale, infatti, anche la piccola quota assor-

bita tende ad accumularsi e quindi può dar luogo a fenomeni di oto- e nefrotossicità.

La *via per aerosol* è stata impiegata da pochi AA. e per alcuni composti, quali kanamicina, tobramicina e paromomicina, per prevenire e/o trattare infezioni bronchiali o polmoniti da gramnegativi, soprattutto in pazienti tracheotomizzati: la razionalità e l'efficacia di tale via di somministrazione è però decisamente contestata dalla maggior parte degli AA.

Per *via topica* sono impiegate gentamicina, kanamicina e neomicina, quest'ultima spesso associata alla polimixina e alla bacitracina. La facile selezione di microrganismi resistenti e la possibilità di assorbimento sistemico (in presenza di ustioni e di larghe zone di cute non integra) rendono spesso problematico l'impiego topico degli a. La gentamicina trova comunque indicazione nel trattamento di infezioni da *Pseudomonas aeruginosa* della cornea e della congiuntiva: oltre alla via topica propriamente detta, si può procedere a iniezioni locali (ad es.: iniezione sottocongiuntivale).

La durata della terapia parenterale varia in rapporto al tipo di infezione da trattare, ma, usualmente, è di 7-10 giorni. La risposta terapeutica è in genere rapida e, se non risulta evidente in 3ª-5ª giornata di terapia, è necessario rivedere l'indicazione del farmaco impiegato, considerare la possibilità di un dosaggio inadeguato o l'esistenza di focolai settici che necessitano di evacuazione chirurgica.

La dose degli a. varia tra i singoli composti e va determinata sulla base del peso corporeo e della funzionalità renale del paziente in rapporto ai livelli plasmatici del farmaco che si vogliono raggiungere per trattare quella specifica infezione.

Per le dosi usuali dei singoli a. si rinvia agli specifici esponenti (ad es. v.: AMIKACINA*; GENTAMICINA; KANAMICINA; NEOMICINA; NETILMICINA E AMIKACINA; STREPTOMICINA, etc.).

Esistono oggi programmi computerizzati per stabilire con notevole accuratezza la dose per il singolo paziente in base alle sue caratteristiche.

La determinazione dei livelli plasmatici risulta essenziale sia per mantenere con certezza livelli terapeutici adeguati, sia per evitare fenomeni tossici, specie nei pazienti affetti da insufficienza renale.

Se risulta possibile praticare tale dosaggio, il prelievo va fatto 1 h dopo la somministrazione i. m., e 30 min dopo l'infusione e. v. (compiuta in 30 min) del farmaco, e immediatamente prima della successiva somministrazione. In base ai dati così rilevati si potranno «aggiustare» dosi e/o frequenza di somministrazione.

Se tali controlli risultano impossibili, esistono numerose formule in grado di aiutare il medico nello stabilire il dosaggio più appropriato nei pazienti con ridotta funzionalità renale.

Ai pazienti in dialisi, in genere, è necessario somministrare una dose suppletiva dell'a. dopo la dialisi.

Va infine segnalato come esistano dati molto recenti sulle possibilità di somministrazione degli a. in dose unica giornaliera, con apparente efficacia e senza incremento della tossicità renale. Se tale modalità di somministrazione possa in futuro estendersi nella pratica clinica dipenderà dai risultati di studi attualmente in corso.

Conclusioni

Gli a. sono indubbiamente farmaci estremamente utili nel trattamento di numerose infezioni. La loro tossicità richiede però un'attenta valutazione delle possibili scelte terapeutiche alternative e un attento controllo clinico e laboratoristico, teso alla prevenzione o al pronto controllo degli effetti indesiderati. Gli a. più ampiamente studiati vanno preferiti agli altri, salvo diversa indicazione degli accertamenti microbiologici, per cui gentamicina, amikacina, netilmicina e tobramicina ampiamente soddisfano anche le esigenze terapeutiche più complesse.

L'impiego degli a. va ristretto ai casi in cui sono realmente necessari anche per un altro motivo più volte ricordato: la facile insorgenza di ceppi batterici resistenti a questa categoria di farmaci, fatto che tende a privare il medico di un'arma estremamente importante nel trattamento di gravi infezioni, arma che va invece preservata con tutti i mezzi.

Bibliografia

AA.VV., *Am. J. Med.*, 1977, **62** (Suppl.), 863.
AA.VV., *J. Infect. Dis.*, 1976, **13**, S235.
AA.VV., *Infection*, 1976, Suppl., **4**, S285.
AA.VV., *J. Infect. Dis.*, 1976, **134**, S1.
AA.VV., *J. Antimicrob. Chemother.*, 1978, **4**, Suppl. A.
Anonimous, *Aminoglycosides*, in *Drug Information '87*, 1987, American Hospital Formulary Service, Bethesda, p. 50.
Anonimous, *Aminoglycosides*, in *A.M.A. Drug Evaluation*, 1986, 6 ed., Am. Med. Assoc. Publ., p. 1425.
Appel G. B., Neu H. C., *N. Engl. J. Med.*, 1977, **296**, 663.
Dukes M. N. G. ed., *Meyler's Side Effects of Drugs*, vol. 9, 1980, Excerpta Medica, Amsterdam.
Jackson G. G., *Clin. Ther.*, 1977, **1**, 200.
Korzeniowski O. M., Hook E. W., *Aminocyclitols: Aminoglycosides and Spectinomycin*, in Mandell G. L., Douglas R. G., Bennett J. E. eds., *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 1979, Wiley, New York, p. 249.
Mawer G. E., *Aminoglycoside Pharmacology*, in Reeves D., Geddes A. eds., *Recent Advances in Infection*, 1979, Churchill Livingstone, Edinburgh, p. 121.
Meyers B. R., *The Aminoglycosides*, in Kagan B. M. ed., *Antimicrobial Therapy*, 1980, Saunders, London, p. 56.
Periti P., Massei T., *Chem. Antimicrob.*, 1979, **2**, 6.
Reynolds A. V., Smith J. T., *Enzymes Which Modify Aminoglycoside Antibiotics*, in Reeves D., Geddes A. eds., *Recent Advances in Infection*, 1978, Churchill Livingstone, Edinburgh.
Sande M. A., Mandell G. L., *The Aminoglycosides*, in *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 1985, 7 ed., Macmillan, New York.
Sarubbi F. A. jr., Hull J. H., *Ann. Intern. Med.*, 1978, **89**, 612.

ALBANO DEL FAVERO

AMINOGLUTETIMIDE

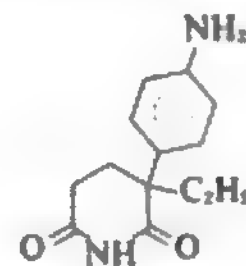
F. *aminogluthetimide*. - I. *aminogluthetimide*. - T. *Aminogluthetimide*. - S. *aminoglutetimida*.

Generalità

L'aminoglutetimide, farmaco inizialmente introdotto nell'uso clinico come anticonvulsivante, si è rivelata un potente inibitore della sintesi degli ormoni steroidei e della conversione degli androgeni in estrogeni. Questo effetto è stato quindi sfruttato nel trattamento di sindromi di iperfunzione surrenalica e di neoplasie endocrinodipendenti, in particolare del carcinoma mammario.

Struttura chimica

L'a., 2-(*p*-aminofenil)-2-etilglutarimide, appartiene al gruppo delle glutarimidi ed è il derivato amidico dell'ipnotico glutetimide. La formula di struttura è qui di seguito riportata.

NH_2 — C_2H_5 — O NH O

Meccanismo d'azione

L'a. esercita i suoi effetti legandosi competitivamente al citocromo P-450. Essa riduce la produzione di ormoni surrenalici bloccando il

complesso desmolasico che converte il colesterolo in pregnenolone e inibendo varie successive tappe di idrossilazione degli steroidi (idrossilazione in posizione 18, 11 e 21). Nei pazienti con normale funzione surrenalica e meccanismo di *feedback* integro, interviene una incrementata produzione di ACTH, che supera il blocco fornendo una maggiore quantità di substrato. Pertanto, al di fuori del trattamento degli ipersurrenalismi, viene generalmente associato un cortisonico per inibire l'increzione di ACTH e anche per evitare possibili episodi di iposurrenalismo in pazienti con alterazioni latenti del meccanismo di *feedback*. A livello dei tessuti periferici, l'a. inibisce l'enzima aromatasico che catalizza la conversione di androgeni in estrogeni, principale fonte di estrogeni dopo la menopausa. Nella donna in postmenopausa, la somministrazione di a. associata a cortisonico determina una netta inibizione della produzione di mineralcorticoidi, glicocorticoidi ed estrogeni, mentre gli androgeni, androstenedione e testosterone, vengono solo lievemente ridotti. Questi ultimi sono addirittura incrementati dalla somministrazione di a. da sola, in quanto il farmaco favorisce la produzione di steroidi delta-4 rispetto a quelli delta-5, stimolando l'attività dell'enzima 3 beta-idrossisteroidedeidrogenasi-isomerasi, mentre i livelli di estrogeni vengono comunque nettamente ridotti mediante l'inibizione del sistema aromatasico. Il farmaco agisce anche a livello ovarico, ma non è in grado di influire sulla produzione di estrogeni in premenopausa per l'intervento di efficaci meccanismi di compenso. L'a., inoltre, interagisce col metabolismo tiroideo riducendo l'incorporazione dello iodio.

Farmacocinetica

Il 75% dell'a. somministrata per via orale viene assorbita; il 21-25% si lega alle proteine plasmatiche. Il farmaco è metabolizzato nel fegato e il principale metabolita è la N-acetilaminoglutetimide, biologicamente meno attiva. L'emivita del farmaco, che è di circa 13 h all'inizio del trattamento, diminuisce a 7 h circa dopo 6 settimane. Questo si spiega col fatto che l'a. è un potente induttore enzimatico a livello epatico ed è in grado di accelerare il suo stesso metabolismo, oltre a quello di varie sostanze come il desametasone e i derivati cumarinici. Il 34-54% del farmaco è escreto immodificato nell'urina di 48 h, circa il 25% come N-acetilaminoglutetimide.

Preparazioni, dosaggi e modalità di somministrazione

Il farmaco è disponibile in compresse contenenti 250 mg di sostanza attiva. Nella terapia del carcinoma mammario la posologia più sperimentata è di 250 mg ogni 6 h oppure 500 mg ogni 12 h associata a 40 mg al dì di idrocortisone o 50 mg al dì di cortisone acetato. Una dose di 250 mg ogni 12 h associata al cortisonico è probabilmente altrettanto attiva. È raccomandabile raggiungere gradualmente questi dosaggi per minimizzare gli effetti collaterali neurologici. L'efficacia di 500 mg al dì senza cortisonico e di 250 mg al dì con e senza cortisonico, sono in via di sperimentazione. Nel carcinoma prostatico e in quello dell'endometrio sono state utilizzate dosi di 500-1000 mg al dì associate a cortisonici a dosaggi sostitutivi. Nelle sindromi da iperfunzione surrenalica le dosi impiegate variano da 750 a 3000 mg al dì.

Impieghi terapeutici

L'unica indicazione ufficiale dell'a. è attualmente costituita dal carcinoma mammario in pazienti in postmenopausa o ovariectomizzate. In questa patologia l'efficacia è analoga a quella dei classici trattamenti endocrini con percentuali di remissioni obiettive del 30% in pazienti non selezionate e del 50-60% in pazienti con recettori ormonali positivi. Il farmaco ha mostrato attività anche nel carcinoma prostatico, essendo state riportate risposte obiettive nel 15% e miglioramenti sintomatici nel 30% circa di pazienti pretrattati con estrogeni o orchiectomia. Sono state descritte risposte anche in alcuni casi di carcinoma dell'endometrio, ma in tale indicazione il farmaco deve essere ancora adeguatamente studiato. L'a. è stata sperimentata anche in casi di iperfunzione surrenalica, dove ha determinato una buona risposta sintomatica e biochimica in circa il 70% dei casi di adenoma surrenalico e nel 30-50% dei casi di iperplasia bilaterale, carcinoma surrenalico e secrezione inappropriata di ACTH.

Tossicità clinica

Gli effetti collaterali dell'associazione di a. e cortisonico sono frequenti, ma in genere lievi e transitori e il trattamento è complessivamente ben tollerato dalla maggioranza dei pazienti. L'effetto secondario più comune è la sonnolenza, ritenuta dosedipendente, che si presenta nel 50-70% dei casi trattati con 1000 mg/*die*. Essa è generalmente sopportabile e regredisce dopo le prime 3-6 settimane. Nel 25-30% dei casi compare *rash* cutaneo, nel 15% si hanno vertigini e, in qualche caso, possono verificarsi nausea, vomito, atassia, depressione. La riduzione dei livelli plasmatici di tiroxina si riscontra raramente. Occasionalmente sono stati descritti casi di ittero colestatico e discrasie ematiche regredite sempre entro 1-2 settimane dalla sospensione. Il trattamento a lungo termine è ben tollerato: in meno del 20% dei pazienti si verificano aumento di peso, faccia lunare, crampi agli arti inferiori. Sintomi di ipoaldosteronismo si presentano raramente. La sospensione definitiva del trattamento si rende necessaria in meno del 5% dei casi. Dopo brusca sospensione di trattamenti anche prolungati, il recupero della completa funzionalità surrenalica si verifica entro 36 h.

Bibliografia

Harris A. L. *et al.*, *Breast Cancer Res. Treat.*, 1986, Suppl. 7, 41.
Santen R. J. *et al.*, *Prog. Clin. Cancer*, 1982, **8**, 245.
Stuart-Harris R. C. *et al.*, *Cancer Treat. Rev.*, 1984, **11**, 189.

GUIDO CECI

AMINOSIDINA [v. vol. I, col. 1527]

L'aminosidina (N. R.: Gabbromicina; Gabbroral) è un antibiotico ottenuto in Italia nel 1959 dai prodotti di fermentazione dello *Streptomyces chrestomyceticus*, microrganismo isolato da un campione di suolo prelevato in Toscana. Le sue caratteristiche chimicofisiche lo collocano nel campo degli antibiotici aminoglicosidici. Risulta strutturalmente simile alla paromomicina (v.) per cui i due farmaci vengono considerati uguali, tranne che per la fonte di estrazione.

Il meccanismo e lo spettro d'azione sono simili a quelli degli altri aminoglicosidi (v.*). Il suo impiego terapeutico per via parenterale è però reso di fatto impossibile dalle più spiccate oto- e nefrotossicità. La sua utilizzazione terapeutica risulta perciò oggi limitata alla somministrazione per via orale (v. PAROMOMICINA) nell'amebiasi, nelle teniasi intestinali e nella preparazione intestinale preoperatoria.

Bibliografia

Bassetti D., *Chemioterapici antinfettivi e loro impiego razionale*, 1986, Lombardo, Roma, p. 125.

ALBANO DEL FAVERO

AMIODARONE

F. *amiodarone*. - I. *amiodarone*. - T. *Amiodarone*. - S. *amiodarone*.

L'amiodarone (Cordarone®) è un derivato benzofuranico inizialmente introdotto in terapia quale antianginoso per le sue proprietà coronarodilatatrici. Da circa dieci anni tuttavia la sua principale indicazione è come antiaritmico (v. anche: ANTIARITMICI FARMACI*), in seguito alla osservazione

che l'a. è in grado di prolungare la durata del potenziale d'azione, e quindi il periodo refrattario effettivo, sia nel tessuto atriale che in quello ventricolare, senza modificare le correnti di ingresso, siano esse lente che rapide. Proprietà queste che fanno dell'a. un esponente della classe III di Vaughan-Williams e che lo indicano nel trattamento di una ampia varietà di aritmie sopraventricolari e ventricolari (v. ARITMIE*).

Particolarmente sensibili all'azione dell'a. sono le tachiaritmie ventricolari refrattarie (con efficacia media intorno al 50-70%), le tachiaritmie secondarie alla sindrome di Wolff-Parkinson-White, nonché la tachicardia sopraventricolare, il flutter e la fibrillazione atriale ricorrenti. Dosi più elevate di a. sono necessarie per la prevenzione delle aritmie ventricolari ricorrenti. È interessante osservare che, secondo alcuni AA., la vulnerabilità dei pazienti alla comparsa di aritmie ventricolari e la sensibilità di tali aritmie agli antiaritmici, compreso l'a., può essere prevista sottoponendo i pazienti stessi al test elettrofisiologico della stimolazione elettrica programmata.

Data la sua elevata lipofilia, l'a. privilegia il tessuto adiposo e quello muscolare nella sua distribuzione. Ne consegue un lento raggiungimento dello stato stazionario e una prolungata emivita. Così, ad es., per somministrazione orale, anche di dosi di carico, le concentrazioni terapeuticamente efficaci non si raggiungono che dopo circa 10 giorni e lo stato stazionario, in alcuni casi, dopo un anno. L'emivita, per questa via di somministrazione, varia dai 20 ai 55 giorni. In base a queste considerazioni farmacocinetiche, lo schema posologico adottato considera una iniziale fase di carico della durata di 2 settimane, durante la quale dosaggi compresi tra 400 e 1600 mg al giorno vengono somministrati, e una successiva terapia di mantenimento con dosi comprese tra i 200 e i 600 mg al giorno. L'obiettivo è quello di raggiungere concentrazioni ematiche di 2 μg per ml di siero.

Sfortunatamente, ai dosaggi terapeuticamente efficaci, l'a. è causa anche di notevoli effetti collaterali. Tra questi, il più serio è costituito dalla fibrosi polmonare (da alveolite interstiziale) con conseguente dispnea, che, in uno studio retrospettivo, appare altamente correlata alla assunzione giornaliera di a. Per quanto riguarda il meccanismo patogenetico di tale dispnea, studi *in vitro* dimostrano che l'a. causa la formazione di inclusi intracitoplasmatici (accumuli di fosfolipidi, probabilmente) nelle cellule endoteliali del letto vascolare polmonare. Ad una lipidosi intracellulare è stata attribuita anche la causa della neuropatia periferica da a. L'a. è responsabile inoltre della formazione di microdepositi corneali, che non interferiscono con l'acuità visiva ma che producono fotofobia e la comparsa di aloni colorati attorno alle fonti luminose. Rara è la fotosensibilizzazione responsabile di un colore grigio-bluastro della pelle. Poco frequenti, ma di rilievo, sono infine la brachicardia e le disfunzioni tiroidee (sia ipo- che ipertiroidismo).

Tra le interazioni farmacologiche di rilievo è da segnalare il potenziamento dell'attività del warfarin, la dose del quale deve essere ridotta di circa il 50% quando somministrato in concomitanza con l'a. L'a. aumenta inoltre le concentrazioni ematiche della digossina, della chinidina, della procainammide e della fenitoina.

In conclusione, l'elevata tossicità fa dell'a. un farmaco da impiegarsi, come ultima risorsa, in quei pazienti che non rispondono ad altri antiaritmici e in cui la gravità dell'aritmia e la conseguente inadeguatezza della funzione ventricolare non lasciano scelta (v. anche: ANTIARITMICI*).

Bibliografia

American Medical Association, *AMA Drug Evaluations*, 1986, ed., Chicago.
Bracchetti D., Palmieri M., *Medicina-Riv. EMI*, 1987, **7**, 29-36.
Chesi G., *Informazione sui farmaci*, 1988, **12**, 1-27, *bibl.*
Dukes M. N. G., *Side Effects of Drugs*, 1987, Annual 11.
Somberg J. C., *American Heart Journal*, 1987, **113**, 408.

RED.

AMMONIEMIA

F. *ammoniémie*. - I. *ammon(i)emia*. - T. *Ammoniämie*. - S. *amoniemia*.

SOMMARIO

Premessa

L'ammoniaca è un componente essenziale di tutte le proteine, degli acidi nucleici e di molti metaboliti, ma il suo eccesso è altamente tossico. La molecola dell'ammoniaca allo stato libero rappresenta una delle sostanze più volatili presenti nei liquidi fisiologici. La sua concentrazione in tutti i compartimenti liquidi è strettamente controllata da sistemi enzimatici e di trasporto che regolano le interconversioni della ammoniaca nei diversi gruppi di precursori e metaboliti. Un aumento dei livelli di ammoniaca plasmatici e tessutali può rilevarsi in diverse situazioni cliniche generalmente secondarie a una grave insufficienza epatica, essendo il fegato l'organo nel quale si svolgono i più importanti cicli biochimici riguardanti l'ammoniaca. In natura, tuttavia, esistono anche alcune malattie su base genetica caratterizzate da blocchi in varie vie metaboliche dell'ammoniaca che costituiscono opportunità uniche per lo studio degli effetti di un aumento primitivo dell'ammoniaca su varie funzioni metaboliche non complicate dalla contemporanea presenza di un'insufficienza epatica.

Tecniche di determinazione

La diagnosi e il controllo della terapia dell'iperammoniemia sono state facilitate dalla disponibilità di tecniche sempre più semplici ed affidabili per la determinazione dell'ammoniaca.

Le tecniche di dosaggio basate sulla microdiffusione, di per sé laboriose e spesso poco specifiche, sono state superate da metodiche basate sullo scambio ionico e da micrometodi enzimatici. Nella tecnica a scambio ionico l'ammoniaca è adsorbita a una resina, eluita con soluzioni alcaline e quindi fatta reagire con un rivelatore colorimetrico. I metodi enzimatici più usati coinvolgono la formazione di glutammato da chetoglutarato e ammoniaca a opera della glutammicodeidrogenasi, con conversione dell'NADH a NAD. Questa conversione viene poi misurata spettrofotometricamente. Più recentemente sono stati introdotti nella pratica clinica sistemi basati sull'uso di reflettometri portatili in grado di misurare l'ammoniaca nel sangue intero sulla base delle intensità della reazione di questa con il verde di bromocresolo. Questi ultimi metodi, oltre alla semplicità, offrono il vantaggio dell'ottima accuratezza dei risultati.

Aspetti fisiologici

L'introduzione dell'azoto nell'organismo avviene principalmente con le proteine della dieta. Un sanguinamento dell'apparato gastroenterico ha lo stesso effetto di un pasto proteico. Generalmente l'ammoniemia non varia nelle diverse fasi della digestione, ma quando si verifica una stasi di materiale nel colon, l'urea fecale è degradata dalle ureasi batteriche ad ammoniaca che viene quindi assorbita nel

torrente circolatorio. Ciò significa che ogni condizione patologica associata a iperammoniemia viene aggravata dalla presenza di stipsi, di sanguinamento gastroenterico o da pasti ad alto contenuto di proteine.

Normalmente, l'eliminazione dell'azoto avviene per il 10% con le feci e per l'80% con le urine, e il 3-5% di quest'ultimo è in forma di ammoniaca mentre il 60-90% è urea; il resto è sotto forma di aminoacidi o amine.

In presenza di acidosi, l'ammoniaca urinaria aumenta perché le cellule dei tubuli renali formano ammoniaca dalla glutammina e non tutta questa ammoniaca è eliminata con le urine. Sia l'ipokaliemia che l'alcalosi aumentano il rapporto dei livelli di ammoniaca tra vena renale e urine e quindi i livelli circolanti di ammoniaca. Per quanto riguarda il cervello, i livelli venosi di ammoniaca sono più bassi di quelli arteriosi in quanto gran parte dell'ammoniaca viene escreta nel sangue venoso refluo dal cervello sotto forma di glutammina. Durante l'esercizio fisico la produzione muscolare di ammoniaca aumenta principalmente per la deaminazione dell'adenilato.

La molecola dell'ammoniaca è molto volatile e solubile in acqua e nel grasso: per tali caratteristiche diffonde liberamente attraverso le varie membrane biologiche. Se in soluzione, l'ammoniaca è rapidamente ionizzata; infatti, a pH fisiologico, per il 98,5% è presente in forma di ione ammonio, che non diffonde attraverso le membrane. All'interno delle cellule l'ammoniaca si trova in equilibrio omeostatico con glutammato, glutammina, aspartato e asparagina. In seguito a un carico di ammoniaca, le variazioni della glutammina dovute all'attività delle transaminasi hanno lo scopo di mantenere i livelli di ammoniaca entro i limiti fisiologici. Infine, l'inattivazione della maggior quota dell'ammoniaca avviene a livello epatico con la trasformazione di questa in urea. Una modesta sintesi dell'urea può avvenire a partire dall'arginina in tutti i tessuti, ma l'intero ciclo dell'urea (ciclo di Krebs-Henseleit) è presente solo negli epatociti.

Patogenesi e tossicità dell'iperammoniemia

L'intossicazione acuta da ammoniaca causa, sia nell'animale da esperimento che nell'uomo, sudorazione profusa, vomito, diarrea, rigidità, e coma. Elevazioni meno rilevanti di ammoniaca causano anoressia, cefalea, irritabilità, etc. In soggetti particolarmente sensibili quali sono i pazienti affetti da cirrosi epatica si può avere iperammoniemia in seguito a varie cause, quali un eccesso di proteine con la dieta, la stipsi o episodi febbrili. Gli aspetti elettroencefalografici più caratteristici consistono in *patterns* non organizzati con onde delta lente. Danni cerebrali irreversibili, quali l'atrofia cerebrale e la dilatazione ventricolare, sono stati osservati con la tomografia computerizzata in pazienti cronicamente affetti da iperammoniemia. Negli attacchi acuti la stessa metodica ha evidenziato la presenza di edema cerebrale.

Anche se l'ammoniaca produce effetti tossici su altri tessuti, quelli sul S.N.C. sono di gran lunga più importanti. Peraltro, le notevoli similitudini tra la sintomatologia neurologica osservata nelle iperammoniemie dovute a difetti congeniti e quelle dovute a una grave insufficienza epatica suggeriscono che l'ammoniaca ha un ruolo ben preciso nella patogenesi di questi tipi di encefalopatia. Numerosi sono stati i meccanismi sinora proposti per spiegare la patogenesi della neurotossicità dell'iperammoniemia: 1) modificazioni dei sistemi di trasporto a livello della barriera ematoencefalica; 2) modificazioni nei rapporti tra aminoacidi precursori e amine neurotrasmettitrici; 3) formazione di falsi o deboli neurotrasmettitori. A queste, che probabilmente rappresentano le ipotesi patogenetiche più moderne e accreditate, possono esserne aggiunte altre basate sull'accumulo di sostanze tossiche, quali gli acidi grassi a catena corta o sugli effetti citotossici diretti a livello delle strutture nervose, e altre che hanno un valore squisitamente storico. Tutti questi meccanismi non sono tra di loro in opposizione e probabilmente, presi singolarmente, non riescono a spiegare la patogenesi dei disturbi neurologici associati all'iperammoniemia. Va tuttavia sottolineato che il ruolo dell'ammoniaca è stato studiato profondamente soprattutto nelle iperammoniemie secondarie alla cirrosi epatica. In questo ambito l'ipotesi attualmente più accreditata riconosce nell'iperammoniemia il *primum movens* di una serie di eventi che portano alla comparsa della cosiddetta encefalopatia epatica. Secondo tale ipotesi, l'aumento dell'ammoniaca cerebrale, secondario per semplice diffusione alla iperammoniemia, comporterebbe un aumento dei livelli cerebrali di glutammina. Quest'ultima verrebbe quindi allontanata dal S.N.C. attraverso uno specifico sistema di trasporto, il sistema L, che, situato a livello della barriera ematoencefalica, è deputato a regolare gli scambi degli aminoacidi neutri (tra i quali la glutammina) tra sangue e cervello. Essendo il sistema L un sistema a scambio, ne consegue che l'aumentato efflusso della glutammina dal S.N.C., comporterà un'accelerazione del trasporto di altri aminoacidi neutri dal sangue al cervello. Normalmente questo trasporto avviene in maniera competitiva tra i vari aminoacidi neutri presenti nel plasma. Nei pazienti affetti da cirrosi epatica i livelli plasmatici di alcuni di questi aminoacidi neutri sono caratteristicamente differenti da quelli normali. In particolare, è presente una significativa diminuzione degli aminoacidi a catena ramificata e un significativo aumento degli aminoacidi aromatici. Con queste premesse appare evidente che, in seguito all'accelerazione del funzionamento del sistema L, un'enorme quantità di aminoacidi aromatici entreranno nel S.N.C. Conseguentemente, essendo gli aminoacidi aromatici (fenilalanina, tirosina e triptofano) i precursori, rispettivamente, dei trasmettitori adrenergici e della serotonina, si assisterà a una profonda alterazione della sintesi cerebrale di neurotrasmettitori, con formazione di quei cosiddetti «falsi» o «deboli» neurotrasmettitori (cfr. octopamina) ritenuti in ultima analisi responsabili della sintomatologia neurologica caratteristica dell'encefalopatia epatica.

Clinica delle iperammoniemie

Nell'ambito delle forme cliniche caratterizzate da iperammoniemia bisogna distinguere almeno 4 gruppi di malattie.

1. *Difetti congeniti del ciclo dell'urea.* – I difetti enzimatici congeniti del ciclo dell'urea rappresentano la maggior causa di iperammoniemia dell'età infantile. Le maggiori caratteristiche cliniche e biochimiche sono indicate in tab. I (v. anche: UREA, XV, 1111-1120). In generale, va tenuto conto che più il difetto riguarda un enzima coinvolto in vicinanza del punto di ingresso dell'ammoniaca nel ciclo dell'urea e più grave è l'iperammoniemia conseguente.

2. *Aminoacidopatie congenite associate a iperammoniemia.* – Al di fuori del ciclo dell'urea, solo 2 tipi di difetti metabolici congeniti possono causare iperammoniemia: quelli che coinvolgono gli aminoacidi basici e quelli che riguardano gli acidi organici coinvolti nel catabolismo degli aminoacidi a catena ramificata. Le caratteristiche cliniche e biochimiche di queste malattie sono indicate nella tab. II. Altre patologie, quali l'iperornitinemia e l'omocitrullinuria, sarebbero dovute a difetti di trasporto dell'ornitina nei mitocondri. Esistono poi numerose sindromi caratterizzate da iperlisinemia dovute a difetti enzimatici quali la lisinadeidrogenasi. Infine, ci sono altre forme quali le iperammoniemie dovute a un alterato trasporto epatocitario dell'ornitina, che comporta una ridotta ureogenesi.

TAB. I. DIFETTI CONGENITI DEL CICLO DELL'UREA

Malattia	Difetto enzimatico	Caratteristiche biochimiche
Deficit di N-acetilglutammato-sintetasi	N-acetilglutammato sintetasi (mitocondriale)	Siero: ↑ glutammato, lattato
Deficit di carbamil-fosfato-sintetasi (CPS I)	CPS I (mitocondriale)	Siero: ↑ glutammato, glutammina, alanina
Deficit di ornitina-transcarbamilasi (OTC)	OTC (mitocondriale)	Siero: ↑ glutammato, glutammina, alanina
Citrullinemia	Argininosuccinato sintetasi	Siero: ↑ citrullina Urine: ↑ citrullina ± orotato
Aciduria argininosuccinica	Argininosuccinatoliasi	Siero: ↑ argininosuccinato ± citrullina Urine: ↑ argininosuccinato ± citrullina Liquido cerebrospinale: ↑ argininosuccinato
Argininemia	Arginasi	Siero: ↑ arginina Urine: ↑ arginina, ± lisina, cisteina

TAB. II. AMINOACIDOPATIE CONGENITE ASSOCIATE A IPERAMMONIEMIA

Malattia	Difetto enzimatico	Sintomi	Caratteristiche biochimiche	Terapia
Ornitinemia	Trasporto mitocondriale dell'ornitina	Intolleranza proteica, atassia, ritardo mentale, scosse miocloniche	Siero: ↑ ornitina, omocitrullina Urine: ↑ omocitrullina	↓ Proteine della dieta
Iperlisinemia periodica	L-lisinadeidrogenasi	Intolleranza proteica, vomito, coma	Siero: ↑ lisina, arginina Urine: ↑ arginina	↓ Proteine della dieta
Intolleranza proteica lisinurica	Trasporto degli aminoacidi dibasici	Intolleranza proteica, diarrea, epatosplenomegalia, ritardo nella crescita, neutropenia	Siero: ↑ lisina, arginina, leucina, tirosina, alanina, citrullina, serina Urine: ↑ lisina, arginina, orotato, ± citrullina	↓ Proteine della dieta con aggiunta di arginina ± citrullina e lisina

3. *Acidemie organiche congenite associate a iperammoniemia.* – L'iperammoniemia può verificarsi, in questi casi, in una fase avanzata della degradazione degli aminoacidi a catena ramificata e l'esempio più importante è dato dalla acidemia propionica e metilmalonica, che spesso sono alla base delle iperammoniemie di differente diagnosi nell'infanzia. I meccanismi che producono iperammoniemia in questi casi sono tuttora poco chiari. Le principali caratteristiche di queste malattie sono riassunte nella tab. III.

4. *Malattie acquisite associate a iperammoniemia.* – La situazione clinica più frequentemente associata a iperammoniemia è la grave insufficienza epatica dovuta sia a epatite fulminante che a malattie croniche, quali la cirrosi epatica. L'epatite fulminante acuta può essere di origine virale o tossica; il suo esordio è in genere brusco, con una rapida progressione verso il coma, che spesso è fatale. Nei rari casi in cui si verifica, il recupero è completo. La forma più frequente di encefalopatia epatica è quella che compare durante la cirrosi epatica ed è meglio definita come «encefalopatia acuta episodica». In genere è scatenata da eventi ben noti, quali un sanguinamento del tratto gastroenterico, un eccesso di proteine nella dieta, la stipsi, le infezioni, un eccesso di diuretici, etc. La comparsa è generalmente graduale e il coma, se trattato adeguatamente, è nella maggioranza dei casi reversibile. In pazienti affetti da cirrosi esistono poi altri 2 tipi di encefalopatia epatica: 1) l'«encefalopatia cronica ricorrente», caratteristica dei pazienti sottoposti ad anastomosi chirurgica portosistemica; in questo caso gli episodi di encefalopatia sono meno gravi, ma i sintomi compaiono frequentemente e sono generalmente controllabili con una dieta ipoproteica e con terapie adeguate; 2) «encefalopatia cronica permanente» può rappresentare l'evoluzione della forma precedente o esordire come tale: in genere la sintomatologia non risente delle terapie adottate e il quadro clinico, molto simile a quello del morbo di Wilson, è spesso complicato dalla presenza di mielopatie. Accanto a queste forme più frequenti, ne esistono poi altre più rare, tra le quali la cosiddetta iperammoniemia transitoria, descritta per la prima volta da Ballard *et al.*, nel 1977 in prematuri che alla nascita avevano presentato anomalie respiratorie e coma associato a iperammoniemia, quest'ultima non dovuta ad anormalità del ciclo dell'urea. Questa forma clinica non ancora definita da un punto di vista patogenetico risponde tuttora a terapie basate su exsanguinotrasfusioni, dialisi peritoneale e restrizione proteica. La sindrome di Reye (v. REYE, SINDROME DI [XIII, 1261]) rappresenta un'altra forma di iperammoniemia associata a encefalopatia e a infiltrazione grassa dei visceri. Questa forma, la cui patogenesi non è nota, in ge-

TAB. III. ACIDEMIE ORGANICHE CONGENITE ASSOCIATE A IPERAMMONIEMIA

Malattia	Difetto enzimatico	Sintomi	Caratteristiche biochimiche	Terapia
Acidemia propionica	Propionil-CoA-carbossilasi	Vomito, sonnolenza, ritardo di crescita, ipotonia	Siero: ↑ glicina, propionato Urine: ↑ glicina, metilcitrato, β-idrossipropionato	↓ Proteine della dieta
Acidemia metilmalonica	Metilmalonil-CoA-mutasi	Vomito, sonnolenza, ritardo di crescita, ipotonia	Siero: ↑ glicina, metilmalonato Urine: ↑ glicina, metilmalonato	↓ Proteine della dieta
Acidemia isovalerica	Isoveril-CoA-deidrogenasi	Vomito, sonnolenza, ritardo di crescita, ipotonia	Siero: ↑ lattato, ac. isovalerico Urine: ↑ ac. isovalerico	↓ Proteine della dieta ± glicina
Deficit di carbossilasi	Difetto di trasporto della biotina	Vomito, sonnolenza, ritardo di crescita, ipotonia	Siero: ↑ glicina, piruvato, lattato propionato Urine: ↑ glicina, β-idrossipropionato, β-idrossivaleriato	↓ Proteine della dieta ± biotina
Acidemia glutarica	Acil-CoA-reduttasi	Dispnea, sonnolenza, ipotonia, coma, steatosi epatica	Siero: ↓ glicemia, ↑ lattato, glutarato, butirrato, isobutirrato, isovalerato Urine: ↑ ac. decarbossilico	Riboflavina?
Acidemia etilmalonica	Acil-CoA-deidrogenasi	Sonnolenza, coma, epatomegalia	Siero: ↓ glicemia ↑ glicina, alanina Urine: ↑ etilmalonato, adipato, esanoato	Dieta con ↓ grassi e carboidrati
Acidemia 2-metil-3-idrossibutirrica	Acetoacetil-CoA-tiolasi	Encefalopatia, ritardo mentale	Siero: ↓ glicemia Urine: ↑ 2-metil-3-idrossibutirrato	↓ Proteine della dieta

nere insorge in infanti alcuni giorni dopo una malattia virale (influenza B o talvolta varicella) con il vomito ed evolve rapidamente verso il coma con aumento della pressione intracranica. Se non trattata, la sindrome di Reye è mortale nel 50% dei casi. Accanto a questa esistono le sindromi *Reye-like*, cosiddette per la loro somiglianza a quella di Reye. In genere sono dovute a contatto con agenti tossici (salicilato, pirrolipiotina, ipoglicina A, dietiloluamide, ac. valproico) e non sempre sono associate ad aumenti notevoli dell'ammoniemia. Infine, un aumento anche cospicuo dell'ammoniaca plasmatica si può avere in soggetti portatori di ureterosigmoidostomia per un assorbimento di notevoli quantità di ammoniaca dalla neovescica sigmoidea.

Terapia dell'iperammoniemia

La terapia dell'iperammoniemia è basata su diversi presidi, alcuni dei quali più tradizionali e altri derivanti da più recenti acquisizioni patogenetiche.

1. *Restrizione proteica.* – La maggiore sorgente di ammoniaca è l'azoto della dieta: per tale motivo la riduzione del contenuto di proteine della dieta al minimo necessari o (0,5 g/kg peso corporeo) rappresenta un punto fondamentale della terapia delle iperammoniemie.

2. *Eliminazione dell'ammoniaca esogena.* – L'assorbimento dell'ammoniaca esogena avviene attraverso la parete intestinale e consegue alla produzione di ammoniaca a opera della flora intestinale. Tra i presidi farmaceutici usati per ridurre la produzione e quindi il riassorbimento intestinale dell'ammoniaca, gli antibiotici intestinali non riassorbibili (neomicina, paramomicina) sono usati con successo pur dovendosene limitare l'uso nel tempo a causa di un pur minimo assorbimento sistemico causa di fenomeni neuro- e nefrotossici.

Il lattuloso (v.), disaccaride non assorbibile, rappresenta una validissima alternativa alla neomicina. L'efficacia del lattuloso sarebbe dovuta a un'acidificazione del lume intestinale che ridurrebbe il tempo di transito del materiale fecale, con conseguente minor assorbimento di ammoniaca. Del tutto recentemente è stato proposto l'uso del lactitolo, che, rispetto al lattuloso, aveva il vantaggio di essere prodotto in forma cristallina e di essere meno dolce. A questi vantaggi fa però riscontro l'alto costo e la possibilità del tutto recente di aver a disposizione in forma cristallina pura anche il lattuloso, di minor costo.

3. *Exsanguinotrasfusioni, dialisi peritoneale ed emodialisi con colonne di carbone.* – Sono presidi utilizzabili nelle forme cosiddette «acute fulminanti» in cui si raggiungono livelli di ammoniaca circolante veramente elevati, che necessitano di una rapida riduzione. Tuttavia, questi presidi terapeutici sono stati utilizzati occasionalmente, su scarse casistiche, e con risultati contraddittori.

4. *Aminoacidi a catena ramificata.* – L'uso degli aminoacidi a catena ramificata, sia per via parenterale che *per os*, è attualmente ristretto alle iperammoniemie secondarie a malattie croniche del fegato. In questo tipo di patologia l'efficacia degli aminoacidi a catena ramificata è legata ad almeno 2 meccanismi: perifericamente, questi aminoacidi, essendo dotati di notevoli proprietà anticataboliche sulle proteine muscolari, riducono l'efflusso di ammoniaca e

aminoacidi dal muscolo al sangue; a livello cerebrale, essendo aminoacidi neutri, gli aminoacidi a catena ramificata riducono in maniera competitiva l'ingresso nel S.N.C. degli aminoacidi aromatici e quindi «normalizzano» le concentrazioni di «veri» e «falsi» neurotrasmettitori cerebrali.

Bibliografia

Ballard R. A., Vinocur B. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1978, **299**, 920.
Batshaw M., Brusilow S., Walser M., *N. Engl. J. Med.*, 1975, **292**, 1085.
Cangiano C., Cardelli-Cangiano P. *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 1982, **258**, 8949.
Capocaccia L., Fischer J. E., Rossi Fanelli F. eds., *Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Failure*, 1984, Plenum, New York.
Cardelli-Cangiano P., Cangiano C. *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 1984, **259**, 5295.
Grisolia S., Baquene R., Major F., *The Urea Cycle*, 1976, Wiley, New York.
Humphries B. A., Melnychuk M. *et al.*, *Clin. Chem.*, 1979, **25**, 26.
Ratnaike R. N., Buttery J. E., Hoffman S., *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.*, 1984, **22**, 105.
Reye H. D. K., Morgan G., Baral J., *Lancet*, 1963, **2**, 749.
Rossi Fanelli F., Riggio O. *et al.*, *Dig. Dis. Sci.*, 1982, **27**, 929.
Rossi Fanelli F., Cascino A. *et al.*, *Prog. Neurobiol.*, 1987, **28**, 277.

FILIPPO ROSSI FANELLI E CARLO CANGIANO

AMRINONE E MILRINONE

F. *amrinone*; *milrinone*. - I. *amrinone*; *milrinone*. - T. *Amrinone*; *Milrinone*. - S. *amrinone*; *milrinone*.

Amrinone

L'amrinone (Inocor®, Winthrop, non ancora in commercio in Italia) è un derivato bipiridinico dotato di effetto inotropo positivo e di attività vasodilatatrice che si esplica tanto sul distretto arterioso che su quello venoso.

Meccanismo di azione

Il meccanismo di azione del farmaco non è stato ancora del tutto chiarito. L'azione inotropa positiva, dosedipendente, non è di tipo glicosidico, né di tipo adrenergico, né istaminergico: sembra essere dovuta a inibizione della fosfodiesterasi, con conseguente aumento del contenuto di AMPc delle fibre miocardiche. Studi cellulari hanno dimostrato anche un'azione di stimolo dell'afflusso di calcio extracellulare tramite un meccanismo sodiodipendente.

L'azione vasodilatatrice è dovuta a un effetto diretto rilasciante sulla muscolatura liscia dei vasi arteriosi e venosi; tramite quest'azione si spiega la riduzione di precarico e postcarico indotta dal farmaco. L'aumento della contrattilità si manifesta senza un concomitante aumento del consumo di ossigeno miocardico. Benché l'azione inotropa positiva sia ben documentata *in vitro* e *in vivo*, alcuni studi hanno negato che quest'azione sia prioritaria nel miglioramento della *performance* cardiaca, che, invece, sarebbe dovuto all'azione di vasodilatazione periferica.

Farmacocinetica

La farmacocinetica è stata studiata sia in volontari sani che in pazienti con scompenso cardiaco congestizio dopo dose singola orale e dopo somministrazione e. v. In base ai dati disponibili, il profilo farmacocinetico dell'a. non sembra essere modificato dalla somministrazione di dosi ripetute. Concentrazioni plasmatiche massime (di poco superiori a 4 μg/ml) si raggiungono tra le 0,5 e le 3 h dopo una dose orale di 3,5 mg/kg, sia nei soggetti sani che nei pazienti affetti da scompenso cardiaco. Aumentando ulteriormente la dose orale, non si ottengono ulteriori incrementi delle concentrazioni plasmatiche. Dopo somministrazione di un bolo e. v. di 1,5 mg/kg seguito da un'infusione di 5 μg/kg/min per 10 h sono stati ottenuti livelli plasmatici costanti di 1,7 μg/ml.

L'emivita plasmatica dell'a. è di circa 2 h 30 min nei soggetti sani, dopo somministrazione orale o e. v. di 0,3-2,2 mg/kg, ma aumenta dopo dosi maggiori. Nei pazienti con scompenso cardiaco congestizio si osservano emivite di 5-8 h con notevoli variazioni interindividuali (da 3 fino a 15 h).

L'a., nell'uomo, viene eliminato principalmente con le urine, sia immodificato (10-40% di una dose orale in 24 h) che sotto forma di vari metaboliti. Il metabolismo del farmaco procede unicamente lungo vie coniugative e non ossidative. Circa il 18% della dose somministrata viene eliminato nelle feci in 72 h. La clearance plasmatica dopo somministrazione orale è di circa 220-250 ml/min nei pazienti affetti da scompenso cardiaco e di circa 390 ml/min nei soggetti sani.

Effetti sulla performance cardiaca

L'effetto acuto del farmaco consiste in: *a*) incremento dosedipendente dell'indice cardiaco (dell'ordine del 32-112%); *b*) aumento della frazione di eiezione del ventricolo sinistro; *c*) riduzione della pressione telediastolica del ventricolo sinistro di circa il 40%, della pressione capillare polmonare, della pressione arteriosa polmonare e della pressione atriale destra; *d*) riduzione delle resistenze periferiche vascolari.

Scarse sono invece le modificazioni della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa media indotte dal farmaco.

La massima risposta emodinamica dopo somministrazione e. v. si manifesta dopo 5 min e si mantiene per 60 min. Con la somministrazione orale negli stessi pazienti l'effetto massimo si raggiunge, in media, dopo circa 2 h (1-4 h) e si mantiene per 4 h, essendo ancora rilevabile a 6 h di distanza.

Efficacia clinica

Il farmaco sembra essere in grado di indurre a lungo termine un miglioramento della tolleranza soggettiva allo sforzo fisico, della capacità funzionale e soprattutto della massima capacità aerobica. Il miglioramento dei parametri emodinamici a riposo, evidentissimo a breve termine, non sembra mantenersi nel medio-lungo periodo: nella maggior parte dei casi, infatti, i parametri emodinamici ritornano ai valori di base. La sospensione del farmaco induce tuttavia un ulteriore peggioramento degli stessi. È stato anche osservato a lungo termine un contrasto tra il persistente miglioramento della capacità da sforzo e, invece, il declino di alcuni parametri della *performance* cardiaca, come la frazione di eiezione. L'insieme di questi dati fa supporre che l'a. non sia in grado di arrestare la progressione della disfunzione miocardica intrinseca.

Effetti collaterali

Fra gli effetti collaterali del farmaco si osserva una piastrinopenia nel 20% circa dei pazienti trattati; il fenomeno sembra essere dosedipendente, di solito asintomatico e rapidamente reversibile con la sospensione del farmaco. La piastrinopenia è stata attribuita a una ridotta sopravvivenza delle piastrine indotta dal farmaco. Studi più recenti attribuirebbero l'effetto collaterale a un meccanismo di tipo idiosincrasico, escludendo l'intervento di fattori immunologici. I disturbi gastrointestinali (nausea, vomito, anoressia, dolori addominali) sembrano dipendere dall'inibizione della fosfodiesterasi. L'effetto aritmogeno sembra molto modesto, così come sono rare le segnalazioni di ipotensione, in genere solo durante trattamento per via venosa.

Altri effetti collaterali riferiti sono: secchezza cutanea, riduzione della secrezione lacrimale, ipopotassiemia.

Uso clinico

Il farmaco appare attualmente indicato nel trattamento acuto per via venosa dei pazienti con scompenso cardiaco congestizio refrattario alla terapia convenzionale; non sembra invece proponibile per trattamenti prolungati per via orale, sia per l'alta incidenza di effetti collaterali che per l'inefficacia del farmaco nell'arrestare il progredire della disfunzione contrattile oggetto del trattamento.

Milrinone

Il milrinone è un nuovo agente inotropo utilizzato solo sperimentalmente e quindi non disponibile sul mercato. È un derivato bipiridinico con caratteristiche strutturali, farmacologiche ed emodinamiche sostanzialmente sovrapponibili a quelle dell'a.; le differenze principali fra i due farmaci sono le seguenti: il m. è circa 15 volte più potente dell'a. (a parità di posologia); ha una durata d'azione leggermente più breve; è ben tollerato se somministrato per via orale.

Gli studi condotti nei pazienti con grave insufficienza cardiaca hanno evidenziato un notevole miglioramento emodinamico dopo somministrazione sia venosa che orale. Gli effetti emodinamici favorevoli del m. sono dovuti principalmente alle due differenti azioni già dimostrate per l'a.: l'effetto a livello miocardico di inotropismo positivo, e quello a livello periferico di vasodilatazione, sia arteriosa che venosa.

Effetti sulla performance cardiaca

Come l'a., il m. determina nei pazienti scompensati un incremento dell'indice cardiaco di circa il 20%, una riduzione delle pressioni di riempimento del ventricolo sinistro di circa il 25% e della pressione nell'atrio destro di circa il 20%, senza determinare modificazioni significative di frequenza cardiaca e di pressione arteriosa media.

Efficacia clinica

Dal momento che esiste una stretta relazione fra tolleranza allo sforzo e qualità della vita, gli agenti inotropi sono in genere valutati studiando la loro capacità di innalzare il flusso ematico alla muscolatura di lavoro e la capacità aerobica del paziente.

Dopo somministrazione di m. per via orale, si è osservato un aumento del contenuto di ossigeno a livello della vena femorale in condizioni di riposo, il che significa che il farmaco è stato in grado di indurre un aumento del flusso ematico agli arti inferiori. Invece, esistono dati contrastanti circa la capacità del farmaco di aumentare la capacità funzionale dei pazienti con scompenso cardiaco: due studi non controllati evidenziavano un aumento di capacità funzionale, mentre uno studio randomizzato di confronto non dimostrava differenze significative rispetto al *placebo*.

A tutt'oggi non sono presenti in letteratura studi che evidenzino un effetto favorevole del m. in termini di aumento della sopravvivenza, nonostante un miglioramento di classe funzionale e il persistere anche a lungo termine (6 mesi) di effetti emodinamici favorevoli. Inoltre, un recente studio dimostra che il m. non offre alcun vantaggio rispetto alla più tradizionale digossina, sia in termini di efficacia terapeutica che di effetti collaterali (DiBianco *et al.*, 1989).

Il m. determina un aumento del flusso ematico renale equivalente a quello determinato dal captopril. Un trattamento concomitante con quest'ultimo farmaco determina un ulteriore aumento dell'indice cardiaco e una maggiore riduzione della pressione di incuneamento capillare polmonare, senza determinare significative modificazioni di frequenza cardiaca e di pressione arteriosa. L'associazione non determina, invece, un ulteriore aumento del flusso renale. Clinicamente la terapia combinata (m. + captopril) appare vantaggiosa nel trattamento dei casi con scompenso cardiaco refrattario.

Uso clinico ed effetti collaterali

La posologia giornaliera che, allo stato delle conoscenze attuali, appare come quella ottimale è di 30-60 mg suddivisi in 4 somministrazioni. A differenza dall'a., trombocitopenia e intolleranze gastrointestinali appaiono molto raramente. Nonostante i miglioramenti clinici ed emodinamici, è stata descritta una tendenza alla ritenzione idrica. In alcuni pazienti è stato descritto un incremento numerico delle aritmie ventricolari quando venivano utilizzate posologie elevate del farmaco; la somministrazione prolungata orale a lungo termine non sembra aver indotto significativi aggravamenti aritmici. Il farmaco ha un'emivita plasmatica di circa 2 h e viene eliminato per la gran parte in forma immodificata con le urine. Dovrebbe quindi essere utilizzato con cautela nei casi di insufficienza renale.

Bibliografia

AMRINONE

Benotti J. R. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1978, **299**, 1373.
Brandt J. T. *et al.*, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1984, **36**, 260.
Edelson J. *et al.*, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1981, **29**, 723.
Katz A. M., *N. Engl. J. Med.*, 1978, **299**, 1409.
Leier C. V., Dalpiaz K. *et al.*, *Am. J. Cardiol.*, 1983, **52**, 304.
Le Jemtel T. H., Keung E. *et al.*, *Circulation*, 1979, **59**, 1098.
Likoff M. J., Weber K. T. *et al.*, *J.A.C.C.*, 1984, **3**, 1282.
Maskin C. S., Forman R. *et al.*, *Am. J. Med.*, 1982, **72**, 113.
Packer M., Medina N. *et al.*, *Circulation*, 1984, **70**, 1038.
Siegel L. A., Le Jemtel T. H. *et al.*, *Am. Heart J.*, 1983, **106**, 1042.
Ward A., Brogden R. N. *et al.*, *Drugs*, 1983, **26**, 468.
Weber K. T., Gill S. K. *et al.*, *Drugs*, 1987, **33**, 503.
Wilsmhurst P. T., Webb-People M. M., *Br. Heart J.*, 1983, **49**, 447.

MILRINONE

Alousi A. A. *et al.*, in Braunwald E., Sonnenblick E. H. *et al.* eds., *Milrinone: Investigation of New Inotropic Therapy for Congestive Heart Failure*, 1984, Raven, New York, p. 21.
Alousi A. A. *et al.*, *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 1983, **5**, 792.
Baim D. S. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1983, **309**, 748.
Baim D. S., Colucci W. S. *et al.*, *J.A.C.C.*, 1985, **5**, 441.
DiBianco R. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1989, **320**, 677.
Le Jemtel T. H., Maskin C. S. *et al.*, *Circulation*, 1985, **72**, 364.
Likoff M. J., Weber K. T. *et al.*, *Am. Heart J.*, 1985, **110**, 1035.
McDowell A. R., Baim D. S. *et al.*, *Circulation*, 1983, **68** (Suppl. 3) 374 A.
Monrad E. S., Baim D. S. *et al.*, *Circulation*, 1985, **71**, 972.
Simonton C. A., Chatterjee K. *et al.*, *J.A.C.C.*, 1985, **6**, 453.
Sinoway L. S., Maskin C. S. *et al.*, *J.A.C.C.*, 1983, **2**, 327.
Weber K. T., Gill S. K. *et al.*, *Drugs*, 1987, **33**, 503.

ALDO PIETRO MAGGIONI

ANABOLIZZANTI FARMACI [v. vol. I, col. 1580]

Per l'impiego degli anabolizzanti al fine di aumentare le prestazioni degli atleti, si rinvia alla voce: MEDICINA DELLO SPORT, *anabolizzanti* (XIV, 885).

RED.

ANAFILASSI [v. vol. I, col. 1591]

La fenomenologia dell'anafilassi, ricca e completa nel suo aspetto fisiopatologico e comparativo (nei diversi animali e nell'uomo) era, ed è tutt'ora, difficile da districare sul piano biochimico come sequenza di eventi al livello cellulare e molecolare, perché si è accumulata una serie estre-

mamente complessa di dati che è ancora oggi in via di accrescimento e di analisi.

Intanto, per quel che riguarda la nosologia umana, si è chiarita meglio la forma di malattia da siero da prima iniezione, che è più un evento fisiopatologico da immunocomplessi circolanti, con conseguenti lesioni vascolari e renali, e che non ha propriamente niente a che fare con la sensibilizzazione del sistema immunitario quale si determina nell'a. sperimentale. Tuttavia, dato che anche alcune specie molecolari delle IgG possono partecipare alla fenomenologia anafilattica, una connessione con l'a. generale e sperimentale può trovarsi.

Si sono anche chiariti meglio i rapporti tra fenomenologia atopica (V. ATOPIA; ALLERGIA) e fenomenologia anafilattica, studiando le porte di ingresso della sensibilizzazione nel caso dell'atopia, e cioè quelle superfici, intestinale e bronchiale, nelle cui mucose si trovano ampi giacimenti di cellule linfatiche e di plasmacellule responsabili della produzione di IgA e capaci quindi di bloccare alcuni antigeni che altrimenti potrebbero passare attraverso quelle mucose e sensibilizzare l'organismo: sorge qui un interessante rapporto operativo tra IgA e IgE e una possibile modulazione organismica, anche su fondo genetico, alla base delle manifestazioni atopiche e delle loro preferenziali localizzazioni. Tutto ciò è assai diverso dall'a. vera e propria, anche se molti degli epifenomeni che si riscontrano in quest'ultima sono in comune con l'atopia.

L'a., nella sua completezza, rimane infatti un fenomeno bene analizzabile solo sperimentalmente, ma molti dei passi che conducono alla nota fenomenologia (contrazione di muscoli lisci — broncospasmo nell'uomo —, iperpermeabilità vascolare ed edema, aggregazione di piastrine, diminuita coagulazione del sangue, essudazione eosinofila, etc.) sono almeno parzialmente ritrovabili in molti fenomeni dell'atopia.

Lo studio sperimentale dell'a. ha anzi permesso, proprio per la possibilità di analizzarlo passo passo e anche nelle sue fasi riproducibili *in vitro*, di chiarire i processi molecolari che stanno alla base delle manifestazioni fisiopatologiche nei due casi.

Rapporti tra anafilassi e natura dell'antigene o dell'aptene

L'antigene, nel suo ingresso ricorsivo, deve arrivare ai siti combinatori delle IgE, le quali si trovano ancorate sui recettori di membrana delle cellule operative, che in genere sono i mastociti o cellule granulose basofile cariche di granuli portatori dei mediatori chimici che scateneranno la sintomatologia.

Ma qui occorrono alcune condizioni: l'antigene deve essere almeno bivalente in modo da associarsi con due siti combinatori di due molecole di IgE vicine; anzi, uno degli uffici dell'antigene è proprio quello di aggregare le molecole di IgE che sono spostabili sopra la membrana cellulare

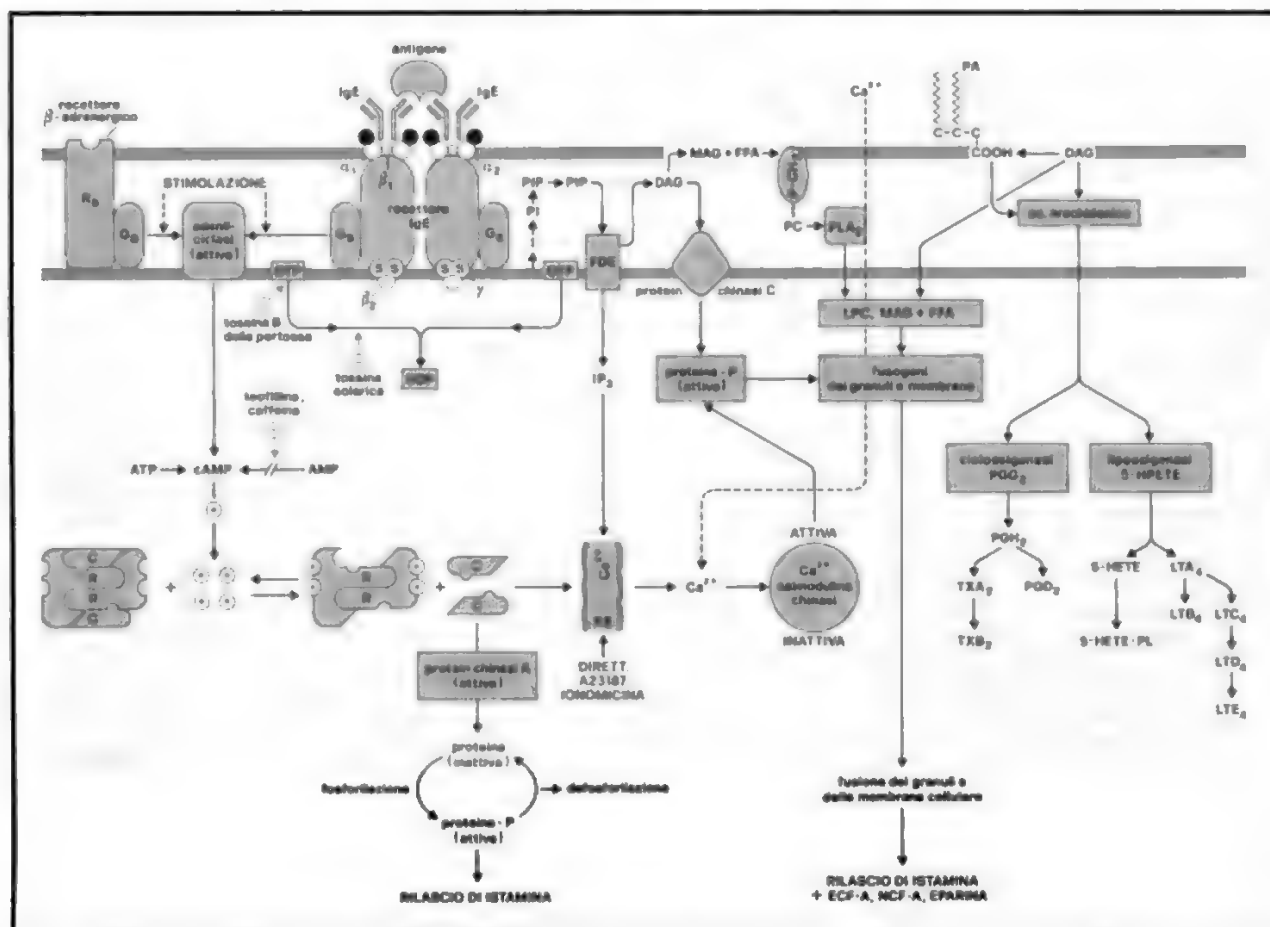



Fig. 1. Schema delle tappe operative della reazione anafilattica. Per la spiegazione, cfr. testo. (*Modificata e semplificata da O. L. Frick, 1987*).

fluida, ancorate per il segmento Fc ai recettori propri della membrana (fig. 1): gli apteni, infatti che per lo più sono monovalenti, non riescono a far questo e ad attivare il processo che invece deve coinvolgere la cellula attraverso la sua membrana. Analogamente, lo stesso risultato dell'a. si può ottenere facendo arrivare anticorpi anti IgE o anti-recettori cellulari: lo stimolo per le conseguenze molecolari e cellulari che tra poco descriveremo parte ugualmente.

Concentrazione delle IgE nel siero di sangue e sua regolazione

È da tempo noto che si tratta di quantità modestissime, anche se oggi i metodi analitici sono sufficientemente raffinati da poter fornire dati relativamente certi: la concentrazione si esprime in unità internazionali (U.I.), 1 U.I. corrispondendo a 2,3 ng di IgE.

Dai dati riportati da O. L. Frick (1987), le IgE mancano del tutto nel neonato e cominciano a comparire dopo pochissimi mesi, raggiungendo le 9 U.I./ml circa al 4° mese; salgono a 32 U.I./ml tra i 9 mesi e i 3 anni, mentre il livello dell'adulto è in genere di circa 90 U.I./ml, ma con grandi variabilità individuali (le quali sono in effetti alla base di molte forme di atopia).

Il livello relativamente molto basso delle IgE nel sangue dell'uomo si pensa sia anche dovuto a un processo di attenuazione (*damping effect*) specifico per questo tipo di anticorpi, cosicché i soggetti allergici lo sarebbero per inefficienza di questo processo: ma ciò ha assai meno rilevanza nel fenomeno dell'a. Maggiore importanza avrebbero invece quei processi di controllo, i quali nell'esperimento compaiono sempre accoppiati (nel senso dell'incentivazione come della soppressione della produzione delle IgE) e che, almeno in parte, esprimerebbero l'attività di cellule T particolarmente abbondanti nei linfonodi mesenterici del ratto o di loro fattori diffusibili (SFA, fattore soppressivo; EFA, fattore eccitatorio dell'allergia o dell'a.). Molto spesso si trova che l'alternativa tra queste due opposte azioni è legata alla presenza di fattori aggiuntivi del tutto aspecifici rispetto al quadro: così, per es., agiscono la tunicamicina, che inibisce la glicosilazione, e anche i glicocorticosteroidi, attraverso la sintesi di una lipomodulina. Va anche rilevato che un'azione incentivante può esser dovuta non ad aumento delle IgE, bensì a un incremento dei recettori (e delle cellule che li portano) per le IgE: sembra che un tale incremento di recettori si ottenga introducendo IgE in colture di cellule spleniche (topi e ratti). La situazione è dunque estremamente intricata.

I mediatori chimici della fenomenologia anafilattica e allergica

Classicamente noti sono l'istamina (e la serotonina per alcuni animali), la bradikinina e i fattori chemiotattici per i leucociti polinucleati, in particolare per gli eosinofili: NCF – A per i neutrofili, ECF – A per gli eosinofili, tutti derivati dalle cellule responsabili della fenomenologia, quali sono essenzialmente i mastociti: la loro liberazione può essere un processo semplicemente secretivo, dopo l'arrivo dell'antigene sulle IgE ancorate ai recettori specifici dei mastociti, ma può anche comportare la fusione globale dei rispettivi granuli e della membrana di queste cellule, con effetti più massicci, quali appunto si verificano nell'a., e con liberazione anche di eparina (incoagulabilità del sangue).

Ma da tempo era anche noto che la fenomenologia più spiccata e più specifica dell'a. (che è più tardiva e più si distacca dalla fase edemigena largamente in comune con la flogosi) cioè la contrazione dei muscoli lisci (nell'uomo, in particolare, il broncospasmo), le lesioni vascolari e i trombi piastrinici, non poteva esser dovuta all'istamina (che, d'altronde, è rapidamente distrutta dall'istaminasi tessutale), bensì ad altri mediatori che andavano sotto la sigla generica SRS – A (*Slow Reacting Substances of Anaphylaxis*). Oggi conosciamo chimicamente quasi tutte queste sostanze, che sono numerose e però derivano tutte da un ceppo comune, contenuto anche nelle membrane cellulari, l'ac. arachidonico e gli altri composti similari (composti arachidonici o prostanoici, strutture di acidi grassi polinsaturi, quindi con molti doppi legami). Dall'ac. arachidonico 2 vie metaboliche portano a 2 serie di composti molto importanti nell'a. e in molti altri settori della fisiopatologia: attraverso le ciclossigenasi si formano le ormai ben note prostaglandine, essenziali nell'innesco di molte attività cellulari legate all'adenilciclasi e quindi alla concentrazione dell'AMP ciclico che nella cellula è messaggero per l'attività cellulare specifica; attraverso le lipossigenasi si formano invece dei composti eicosatrienoici idrossilati (HETE), importanti nella motilità cellulare e probabilmente nel trasporto del glicoso.

La linea delle ciclossigenasi porta anche, oltre alle varie prostaglandine, alla formazione di altri composti detti trombossani per la loro capacità di interferire con la biologia delle piastrine (trombociti) e di favorirne l'aggregazione microtrombotica. La linea delle lipossigenasi porta a ulteriori composti detti leucotrieni (composti lipopeptidici la cui parte aminoacidica è limitata a cisteina, glicina e ac. glutammico, a struttura eicosatrienica come gli HETE e massimamente derivabili dai leucociti, onde il nome) fortemente attivi sulla muscolatura liscia, e quindi responsabili, insieme ai trombossani, della sintomatologia più tardiva e duratura dell'a. nelle varie specie animali, uomo compreso.

La sequenza degli avvenimenti può esser meglio seguita, anche per le varie e particolari connessioni, sulla base della fig. 1 che ora viene qui descritta: le due strisce rosse rappresentano i limiti della membrana cellulare di un mastocita. All'estrema sinistra è rappresentato il sistema recettore beta-adrenergico della membrana che è implicato, attraverso una proteina stimolante (G_s) nell'attivazione del sistema adenilciclasico, dal quale non si può prescindere, in quanto dipende da esso la messa in opera dell'attività specifica della cellula; tale sistema è a sua volta dipendente dalla concentrazione di guanosintrifosfato (GTP). Dalla adenilciclasi dipende la formazione di cAMP dall'ATP, e dalla concentrazione di cAMP dipende, a sua volta, l'attivazione di un complesso sistema proteinchinasico, la proteinchinasi A, la quale, attivata, diviene responsabile di un primo rilascio di istamina tramite la fosforilazione di un'altra proteina (cfr. la sequenza più in basso nello schema, da sinistra al centro). Ma G_s si attiva anche per l'entrata in funzione di un complesso recettore bivalente di IgE, nel senso che ogni recettore per il segmento Fc delle IgE è ravvicinato sulla membrana a un suo simile, così che l'antigene può collocarsi tra i due: anche a questo complesso recettore è associata una G_s, la quale è attivata solo se l'antigene occupa i due siti combinatori vicini delle due molecole di IgE ancorate al recettore. Si vede anche che quest'ultimo presenta, in doppio, vari domini della sua struttura terziaria, qui denominati α_1 e α_2, β_1 e β_2 e infine γ, questi legati insieme da un ponte disolfuro (S-S).

L'utilizzo del GTP (e la sua riduzione a GDP, guanosindifosfato,che è parallela all'attivazione di G_s) è inibito dalla tossina II della pertosse e dalla tossina colerica (piccole frecce rosse), così come la formazione di cAMP è ostacolata dalla caffeina e dalla teofillina, che sono notoriamente farmaci antiasmatici.

Ma il meccanismo principale della liberazione primaria di istamina, cioè senza distruzione dei granuli e della membrana cellulare (citolisi), è quello che conduce alla liberazione di Ca^{2+} da alcuni suoi depositi (e come messaggero secondario legato al primario costituito dal cAMP) nel citosol della cellula. Una tale liberazione è legata alla presenza di una proteinchinasi complessa (cAMP–d.r) costituita da due subunità, ognuna però dimera (R–R = subunità regolatrici; C–C = subunità catalitiche). Ogni subunità regolatrice ha due recettori per cAMP (cerchietti col punto al centro). Da questo complesso si liberano allora le due subunità catalitiche che costituiscono l'effettiva proteinchinasi A, la quale, fosforilando una specifica proteina, conduce al rilascio fisiologico di istamina.

Ma le stesse subunità catalizzanti (C) operano sul reticolo endoplasmico (RE) della cellula e sul suo contenuto in cationi calcio, liberandoli ancora una volta nel citosol ove, attraverso il complesso Ca^{2+}–calmodulina e un'altra fosfoproteinchinasi attivata, trasferiscono l'attivazione al sistema di fusione («fusogeni», v. sopra) dei granuli e della membrana cellulare per il rilascio globale e patologico di istamina, accompagnato ora da quello di eparina e dei fattori chemiotattici per neutrofili ed eosinofili, quali si hanno nell'a. (NCF–A, ECF–A);

È anche possibile un'azione diretta sul RE da parte dei composti inositolici variamente fosforilati dal GTP di membrana: PI, PIP, PIP2, IP3, e per diretta azione della modificazione di membrana operata dal complesso IgE-ricettori: una fosfodiesterasi (FDE) è in grado allora di agire sul RE e liberare egualmente Ca^{2+}.

Come si vede dalla fig. 1, l'operatività si connette col sistema che conduce alla liberazione delle SRS–A. Nello schema: DAG = diacilglicerolo; MAG = monoacilglicerolo; FFA = acidi grassi liberi. Questi due ultimi composti agiscono già da «fusogeni» o partecipano alla formazione di altri composti con questo destino, come, per es., attraverso la colina fosforilata (P–CH3), la lisofosfatidilcolina (LPC), che a sua volta dipende dalla attività di una fosfolipasi di membrana, PLA2.

L'ultima serie, e più tardiva, dell'attivazione è legata ai composti arachidonici di membrana con le loro connessioni con DAG e gli acidi fosfatidici (PA): dagli acidi arachidonici, attraverso gli enzimi ciclossigenasici e lipossigenasici si formano le serie delle prostaglandine PGD, PGG, PGH e dei trombossani TxA, TxB da una parte, e le serie dei composti HETE e dei leucotrieni, LTC, LTD, LTE, etc., dotati delle azioni prima menzionate, dall'altra.

Infine, va ricordato che quadri spuri e parziali dell'a. si possono ottenere con un meccanismo del tutto diretto e derivante dall'impegno del complemento sia per la via normale sia per quella alternativa, cioè liberando, da C3 e da C5, le frazioni C3a e C5a, che hanno un'azione simile alle prime fasi dell'a. e sono infatti dette *anafilotossine*. Così, va pure ricordato l'impatto non indifferente che il sistema nervoso può avere nella fenomenologia dell'a., in particolare sulla parte riguardante la muscolatura liscia.

Bibliografia

Aloisi M., *Trattato di Patologia Generale*, II, 1988, USES, Firenze, p. 1286 segg.
Bienenstock J. *et al.*, *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1982, **70**, 407.
Frick O. L., *Immediate Hypersensitivity*, in Stites D. P. *et al.* eds., *Basic and Clinical Immunology*, 1987, Lange, Los Altos.
Ishizaka K., *Annu. Rev. Immunol.*, 1984, **2**, 159.
Ishizaka T., *Fed. Proc.*, 1982, **41**, 17.
Ishizaka T. *et al.*, *J. Immunol.*, 1973, **111**, 500.
Kay A. B., *The Eosinophil*, in Kaplan A. P. ed., *Allergy*, 1985, Churchill Livingstone, Edinburgh, p. 93.
Kennerly D. A., *Surv. Immunol. Res.*, 1984, **3**, 304.
Metzger M. *et al.*, *Annu. Rev. Immunol.*, 1986, **4**, 471.
Peters S. P., *Cycloxygenase and Lipooxygenase Pathways and Inflammatory Mediators*, in Kaplan A. P. ed., *Allergy*, 1985, Churchill Livingstone, Edinburgh, p. 11.
Rasmussen H., *N. Engl. J. Med.*, 1986, **314**, 1094; 1164.

MASSIMO ALOISI

ANALETTICI [v. vol. I, col. 1600]

SOMMARIO

Generalità

Le prime applicazioni cliniche degli analettici [a.] respiratori – sostanze in grado di stimolare, per via diretta o riflessa, l'attività dei centri respiratori – risalgono agli anni '20. Resi popolari dal diffuso impiego nella terapia della depressione respiratoria (soprattutto da barbiturici), il loro declino è iniziato a partire dalla metà degli anni '60, in quanto divenuti oggetto di una controversia concernente l'utilità del loro impiego clinico. Nonostante su tale argomento siano stati espressi giudizi contrastanti, la ricerca di nuove sostanze ad azione analettica respiratoria è proseguita, tanto che attualmente sono disponibili alcune decine di composti chimici attivi sui centri respiratori.

Il progressivo ritorno di interesse (a partire dalla metà degli anni '70) nei confronti di questa categoria di farmaci può essere attribuito essenzialmente proprio alla disponibilità di nuove sostanze con promettenti caratteristiche, oltre che ai notevoli progressi compiuti nella comprensione dei meccanismi deputati alla regolazione della ventilazione. Tali progressi hanno consentito, tra l'altro, di analizzare gli effetti di questi farmaci, non solo, come per un recente passato, in termini quantitativi (entità e durata delle modificazioni della ventilazione e dei gas del sangue arterioso), ma anche qualitativi (tipo di modificazioni del *pattern* ventilatorio).

Classificazione

A scopo pratico risulta utile classificare questi farmaci, a differenza di quanto affermato nell'edizione precedente, in base al sito di azione (fig. 1), per cui si distinguono a. *centrali* (attivi sui centri respiratori bulbari), a. *misti* e a. *periferici* (attivi sui chemocettori aortici e carotidei). Meno utile sarebbe una classificazione basata sulla struttura chimica, data l'estrema eterogeneità di tali farmaci.

a) *Analettici ad azione centrale*. – I limiti di tale categoria di farmaci sono legati alla non specificità d'azione sui centri respiratori e a un aumento «antieconomico» della ventilazione, riferibile, cioè, a un prevalente incremento della frequenza respiratoria. La diffusa stimolazione di tutte le strutture cerebrali (neuroanalettici) può portare a convulsioni generalizzate (tab. I). Tuttavia, un recente rappresentante di tale categoria, il mepixantone, ha dimostrato indubbia efficacia nello stimolare la funzione respiratoria e nel minimizzare l'incremento dell'ipercapnia indotta dalla somministrazione di O_2 in pazienti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) in fase di riacutizzazione, in assenza di effetti collaterali di rilievo.

b) *Analettici ad azione mista*. – I principali rappresentanti di tale categoria sono il doxapram e la teofillina.

Il doxapram viene ampiamente impiegato per il suo apprezzabile rapporto efficacia-effetti collaterali: a basse dosi stimola i chemocettori carotidei; a dosi più elevate, i centri respiratori bulbari. Anche questo farmaco si è dimostrato efficace nel prevenire l'ipercapnia da ossigenoterapia.

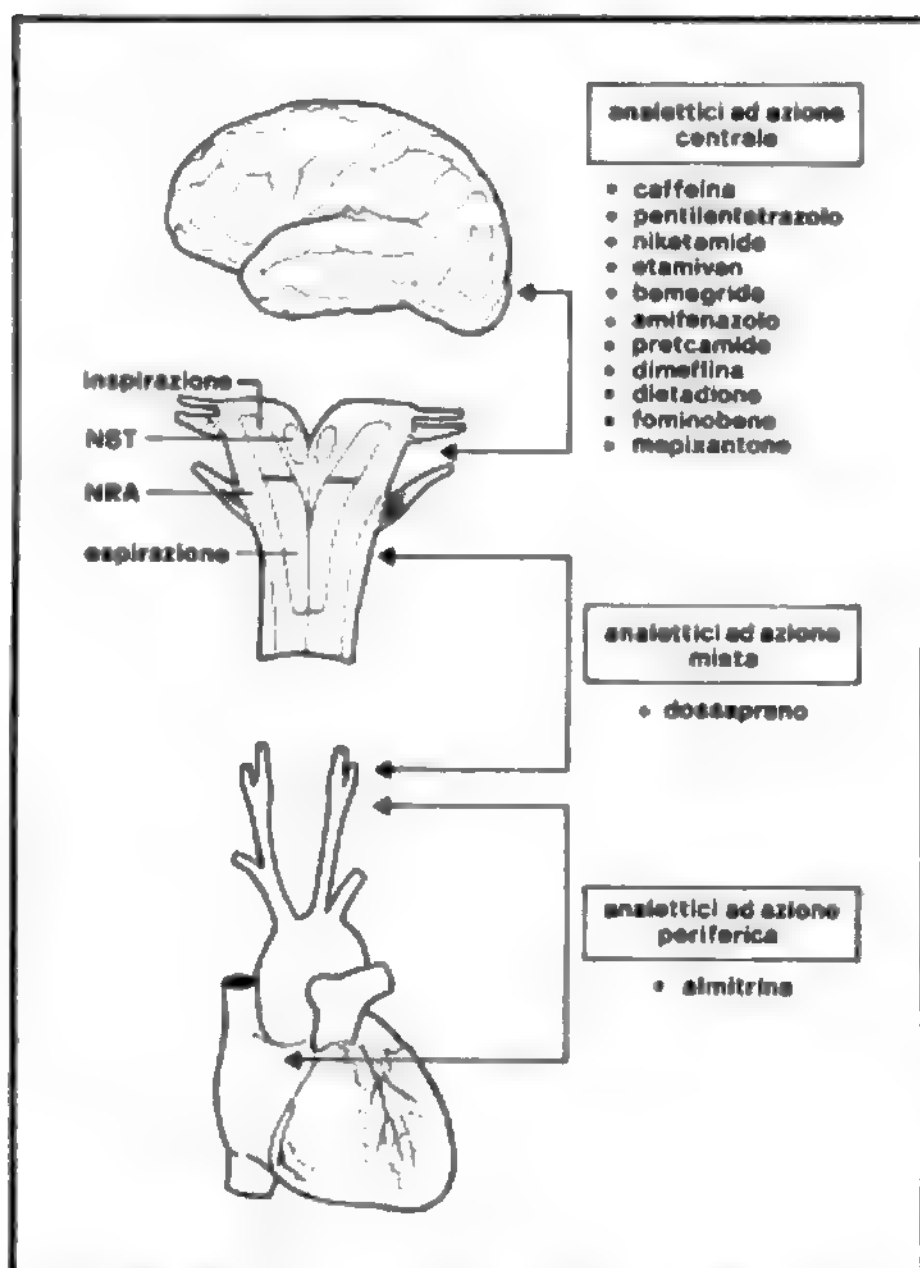



Fig. 1. Classificazione degli a. respiratori in base alla loro prevalente sede di azione: centrale, mista e periferica. NST = nucleo del tratto solitario; NRA = nucleo retro-ambiguo.

TAB. I. SELETTIVITÀ D'AZIONE

Analettico	Dose	
	stimolante	convulsivante
Picrotossina	1	2
Pentilentetrazolo	1	4
Bemegride	1	15
Etamivan	1	35
Dossaprano	1	70

La teofillina (v.) stimola la ventilazione con intensità dosedipendente e con duplice modalità:

centrale (stimolazione dei neuroni respiratori centrali);

periferica (aumento del *drive* ventilatorio ipossico).

Nel corso degli anni '80 sono stati ripetutamente documentati i positivi effetti della teofillina sulla forza di contrazione e sulla fatica diaframmatica in pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) (aumento, persistente, della pressione transdiaframmatica massimale dell'ordine del 15-20%). L'esatto «peso terapeutico» di questi effetti resta ancora da definire. Oltre a svolgere un ruolo importante come broncodilatatori in pazienti con ostruzione bronchiale acuta e cronica (con ciò riducendo la fatica respiratoria cui questi pazienti sono sottoposti), i teofillinici – in quanto stimolanti respiratori – trovano un uso appropriato e giustificato in pazienti con disturbi respiratori durante il sonno e durante la fase di «svezzamento» da un supporto ventilatorio meccanico.

c) *Analettici ad azione periferica.* – L'almitrina è attualmente l'unico rappresentante di questa categoria di a. È un derivato piperazinico che stimola elettivamente i chemocettori periferici (carotidei in particolare). A ciò conseguono un aumento della ventilazione (per aumento sia della frequenza respiratoria che del volume corrente) e un miglioramento del rapporto ventilazione/perfusione conseguente alla ridistribuzione del flusso ematico polmonare (rinforzo della vasocostrizione ipossica). Alla riduzione della $PaCO_2$ si associa (ed è l'effetto più importante) un aumento clinicamente significativo della PaO_2 (5-7 mmHg in media nei pazienti con BPCO). Il suo impiego esteso e prolungato in pazienti con BPCO è attualmente limitato, più che da un aumento dei valori pressori polmonari, che non è clinicamente significativo, dall'aggravamento (osservato nel 3% circa dei casi) della neuropatia periferica tipica di molti pazienti con insufficienza respiratoria cronica.

d) *Altri farmaci.* – Composti con ben documentata attività di stimolo diretto sui centri respiratori sono: i progestinici (progesterone, medrossiprogesterone acetato) sporadicamente impiegati anche in pazienti con BPCO, soprattutto allo scopo di ridurre gli episodi di ipossiemia notturna; il naloxone (antagonista dei narcotici), agente di scelta per combattere la depressione ventilatoria indotta, appunto, dai narcotici.

Un'azione complessa sui centri respiratori è, infine, esercitata dall'acetazolamide, che determina acidosi metabolica e aumento del flusso ematico cerebrale. Il suo impiego più razionale appare quello nei pazienti con insufficienza respiratoria e sovrapposta alcalosi metabolica (per cause diverse, talora iatrogene: per uso inappropriato di farmaci ad azione diuretica).

Indicazioni terapeutiche

Il ruolo terapeutico degli a. ad azione non periferica (centrale o mista, efficaci per via e. v.) è limitato a:

a) terapia della *depressione* respiratoria (primitiva o secondaria);

b) impiego in corso di *riacutizzazione* dell'insufficienza respiratoria cronica. In quest'ultimo caso, lo scopo è di prevenire lo sviluppo di ipercapnia in corso di ossigenoterapia; ridurre il numero di pazienti da sottoporre a ventilazione meccanica; facilitare lo «svezzamento» dalla ventilazione meccanica.

Gli a. ad azione periferica (soprattutto quelli attivi per via orale: l'almitrina, ad es.), ove ne sia confermata l'innocuità, potranno costituire un nuovo e razionale approccio ai problemi terapeutici dei pazienti con insufficienza respiratoria ipossiemica-ipercapnica.

Effetti collaterali

Nella maggior parte dei casi, gli effetti collaterali sono dosedipendenti (tab. II). Alcuni (ulcera peptica, epatotossicità) compaiono solo nei trattamenti di lunga durata, altri (quelli a carico del S.N.C.) sono più frequenti con gli a. ad azione centrale e nelle somministrazioni ripetute. Le controindicazioni sono elencate nella tab. III.

Conclusioni

In linea generale si possono ritenere valide le seguenti considerazioni:

a) A. ad azione centrale (mepixantone): sono più potenti di quelli ad azione non centrale; per la loro più diffusa azione sulle strutture cerebrali sono preferibili quando si voglia ottenere anche un'azione di risveglio (narcosi da CO_2) o quando sia necessario ridurre l'effetto inibitorio sui

TAB. II. EFFETTI COLLATERALI

1) Sistema nervoso centrale e periferico
Agitazione, disorientamento, confusione, euforia, insonnia, sudorazione, sensazione di caldo, ipertermia, parestesie, prurito, erezione pilomotoria, cefalea, vertigini, dilatazione pupillare, tremori, convulsioni, allucinazioni visive; neuropatia periferica (sensitiva): almitrina *per os* nei trattamenti a lungo termine.

2) Apparato respiratorio
Tosse, starnuti, singhiozzo, laringospasmo, broncospasmo, dispnea.

3) Apparato cardiovascolare
Ipotensione (ipertensione), tachicardia (bradicardia), aumento delle resistenze vascolari polmonari (aumento della pressione arteriosa polmonare), alterazioni del ritmo (extrasistoli, etc.)

4) Apparato gastroenterico
Scialorrea, sapore acido, aumentata secrezione acida gastrica, aumento della peristalsi (dolori addominali, stimolo alla defecazione); epatotossicità, degenerazione grassa, aumento delle transaminasi, epatomegalia, ulcera peptica

5) Apparato genitourinario
Perdita di urine, dolori urenti perineali

6) Metabolici
Aumentato consumo di ossigeno (aumentata attività neuromuscolare); aumentata increzione di catecolamine; aumentata produzione di prostaciclina (PGI_2), ipoglicemia

TAB. III. CONDIZIONI CLINICHE IN CUI È CONTROINDICATO L'IMPIEGO DEGLI ANALETTICI

Epilessia e sindromi convulsivanti
Ipertensione arteriosa sistemica grave
Malattie cerebrovascolari
Ulcera peptica
Pazienti che assumono amine simpaticomimetiche
Pazienti con broncospasmo

Il diazepam e, più in generale, i barbiturici ad azione breve sono eccellenti antagonisti di tutti gli analettici.

centri respiratori durante la fase REM del sonno (ipossiemia da sonno); dose consigliata: 1 mg/kg.

b) A. ad azione mista (doxapram): questo farmaco possiede una maggiore neuroselettività (centri respiratori); è dotato di un apprezzabile equilibrio terapeutico; dose consigliata: 2 mg/kg.

c) A. ad azione periferica (almitrina orale): è in grado di migliorare gli scambi gassosi intrapolmonari. È indicata, pertanto, in tutte le pneumopatie croniche ipossiemicoipercapniche; dose consigliata: 50 mg × 2/*die*. I tempi di attesa per la comparsa di un a. «ideale» appaiono, comunque, ancora lunghi.

Bibliografia

Clark T. J. H., *Clinical Problems in Therapy of Respiratory Depression*, in Widdicombe J. G., *Respiratory Pharmacology (IEPT, Sect. 104)*, 1981, Pergamon, Oxford.
Franz D. N., *Central Nervous System Stimulants*, in *Goodman and Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 1985, 7 ed., Macmillan, New York.
Grassi V., Sorbini C. A., *Medicina-Riv. EMI*, 1982, **2**, 1.
Grassi V., Tantucci C., Sorbini C. A., *Farmaci attivi sulla ventilazione polmonare: analettici respiratori*, in Grassi C., Muiesan G. eds., *Terapia pneumologica - Le basi razionali della condotta terapeutica*, 1987, USES, Firenze, p. 279.

VITTORIO GRASSI E DAMIANO RIZZONI

ANALGESICI [v. vol. I, col. 1604]

SOMMARIO

Definizione e introduzione

Se per dolore (v.; v.*), in accordo con l'International Association for the Study of Pain, intendiamo una spiacevole esperienza sensoriale ed emotiva associata o meno a un danno tessutale, dobbiamo riconoscere a molteplici classi farmacologiche, che poco o nulla hanno in comune per quanto riguarda il meccanismo d'azione, la proprietà di inibire tale percezione. Un'azione analgesica è infatti prodotta dagli anestetici locali, che, inibendo la conduzione nervosa, aboliscono ogni tipo di sensibilità, compresa quella dolorifica; dagli anestetici generali, che alleviano il dolore in quanto sopprimono lo stato di coscienza; dagli antinfiammatori, che non sopprimono la percezione dolorifica, ma inibiscono la formazione di sostanze tessutali ad azione algogena o iperalgesizzante; dagli analgesici centrali, che, attraverso vari meccanismi, interferiscono con l'elaborazione a livello spinale e sopraspinale del dolore.

A ben vedere, la definizione di a. dovrebbe più appropriatamente attribuirsi a quei farmaci in grado di inibire la percezione dolorifica in maniera selettiva, ma indipendente dal tipo di stimolo nocivo e dalla sua localizzazione. In questa più circoscritta definizione sono certamente gli a. centrali a meglio riconoscersi. Differentemente dagli anestetici, infatti, dosi terapeutiche di a. centrali sono prive di effetti su ogni altro tipo di sensibilità che non sia quella dolorifica e non alterano lo stato di coscienza. Inoltre, al contrario degli antinfiammatori, sono attivi sia contro il dolore viscerale che contro quello somatico. In verità, delimitazioni così rigorose mal si accordano con la realtà che vuole, ad es., alcuni antinfiammatori non steroidei (v.*) particolarmente attivi nelle coliche biliari e ureterali e, al contrario, gli oppiacei, scarsamente efficaci nel controllo del dolore causato da interventi chirurgici sul 3° molare. Ancora più difficile è trovare una collocazione ai derivati dell'anilina (fenacetina e paracetamolo), i cui effetti soggettivi positivi, se da un lato sono causa del loro abuso, dall'altro è probabile che contribuiscano all'alleviamento del dolore agendo sull'aspetto emozionale dell'esperienza dolorifica.

Malgrado queste riserve, che derivano dalla difficoltà nel dividere in classi un *continuum* farmacologico, la presente voce verrà circoscritta alle più recenti acquisizioni nel campo degli a. ad azione centrale, mentre per le altre classi farmacologiche impiegate nella terapia del dolore si rimanda alle voci ANESTETICI* e ANTINFIAMMATORI NON STEROIDEI*.

Nell'ultimo ventennio, una serie di importanti acquisizioni ha radicalmente mutato le concezioni sull'organizzazione fisioanatomica della percezione dolorifica. In particolare, oggi appare chiaro che lo stimolo proveniente da un tessuto danneggiato non necessariamente diverrà dolore attraverso una sua passiva ricezione da parte del S.N.C., ma, al contrario, esso è filtrato ed elaborato attraverso un complesso sistema di modulazione, che può avere come conseguenza ultima la soppressione della percezione stessa. Pa-

rallelamente alle indagini fisioanatomiche, altre di natura biochimica ponevano in luce importanti aspetti della fine organizzazione molecolare della percezione dolorifica e della sua inibizione. Un inventario delle sostanze ritenute coinvolte nella modulazione della percezione dolorifica, ma ben lontano dal pretendere di essere esauriente, contempla l'acetilcolina, l'istamina, la bradichinina, la neurotensina, alcune prostaglandine, la sostanza P, la somatostatina, la colecistochinina, la noradrenalina, la serotonina e, naturalmente, i peptidi oppioidi.

Questi studi hanno avuto un notevole impatto sulla ricerca farmacologica nel campo degli a., aumentando di molto le possibilità di controllo farmacologico centrale della percezione dolorifica. Essi hanno avuto inoltre il merito di recuperare alcune terapie non farmacologiche del dolore ritenute frutto di suggestione e genericamente catalogate come frutto di un effetto *placebo*. Qui di seguito saranno brevemente descritte le caratteristiche del sistema endogeno di inibizione della percezione dolorifica.

Il sistema analgesico endogeno

L'individuazione di tale sistema è partita dalla constatazione che la stimolazione elettrica o farmacologica (ad es., da parte degli oppiacei) di determinate aree cerebrali e spinali sopprime la percezione dolorifica. Le porzioni più rostrali di tali aree sono costituite dalla sostanza grigia periacqueduttale (PAG) mesencefalica, mentre le corna dorsali del midollo spinale ne rappresentano quelle più periferiche. Questi due estremi appaiono connessi da vie centrifughe discendenti lungo il funicolo dorsolaterale.

In dettaglio, il modello attualmente più accreditato di sistema analgesico endogeno suggerisce l'esistenza di un circuito polisinaptico incentrato attorno al PAG. Questa struttura riceve proiezioni da varie formazioni corticali e diencefaliche, quali la corteccia frontale e insulare, l'amigdala e l'ipotalamo, e da formazioni del tronco encefalico, quali il *locus coeruleus* e la formazione reticolare pontina. È possibile che tali innervazioni svolgano un ruolo importante nella trasmissione dei fattori cognitivi responsabili di fenomeni quali l'analgesia condizionata. Tuttavia, più direttamente coinvolte nell'attivazione del sistema analgesico endogeno sarebbero le proiezioni provenienti dalle vie nocicettive spinotalamiche, che invierebbero infatti stimoli eccitatori a neuroni opiatergici del PAG. Tali neuroni, attraverso l'inibizione di un interneurone inibitorio, sarebbero, in ultima analisi, responsabili dell'invio da parte del PAG di stimoli eccitatori a nuclei bulbari rappresentati principalmente dal nucleo del rafe magno e dal nucleo reticolare paragigantocellulare. A questi nuclei apparterrebbero le vie che discendono lungo il funicolo dorsolaterale del midollo spinale e che intrattengono complesse interazioni sinaptiche con gli elementi presenti nelle corna dorsali.

Numerose prove sostengono l'ipotesi che i neuromediatori liberati dalle terminazioni di tali vie siano la 5-idrossitriptamina (5-HT), per quanto riguarda quelle a partenza dal nucleo del rafe magno, e la noradrenalina per quelle del nucleo reticolare paragigantocellulare. Una delle prove più probanti è che la stimolazione di questi nuclei porta a un incremento nell'efflusso di 5-HT e di noradrenalina a livello spinale. È interessante osservare che un aumento di tale efflusso è ottenuto anche per elettrostimolazione del PAG o per microiniezione in essa di morfina, dimostrando, quindi, che i nuclei bulbari sono sotto il controllo attivatorio di tale area mesencefalica.

A livello delle corna dorsali, l'applicazione di noradrenalina o di 5-HT inibisce la risposta neuronale agli stimoli dolorosi, suggerendo che essa potrebbe essere la (o una) funzione delle monoamine liberate a livello delle terminazioni delle vie bulbospinali. Tuttavia non è ancora chiaro se tale inibizione è diretta o avviene attraverso la mediazione di uno o più interneuroni. Tra questi interneuroni in grado di inibire l'attività dei neuroni primari delle vie spinotalamiche, ve ne è certamente una popolazione che utilizza le enkefaline quali neurotrasmettitori. Essa è localizzata principalmente nella zona marginale, nella sostanza gelatinosa e nella lamina V delle corna dorsali. L'applicazione in queste aree di oppiacei esogeni o di enkefaline sopprime l'attività evocata dall'applicazione cutanea di stimoli dolorosi, sia termici che meccanici, o chimici. Gli oppiacei appaiono in grado di inibire preferenzialmente l'attività evocata dalla stimolazione delle fibre A-delta e C e questa azione si accompagna a una soppressione della liberazione di sostanza P, considerata il neurotrasmettitore preferenziale degli afferenti primari della via nocicettiva spinotalamica.

In conclusione, il sistema analgesico endogeno appare incentrato su meccanismi oppiacei localizzati rostralmente nel PAG e caudalmente nelle corna dorsali del midollo spinale. La piena attività di tale sistema richiede tuttavia l'espressione di meccanismi monoaminergici (principalmente serotoninergici e noradrenergici), che, rispetto a quelli oppiacei, sembrano svolgere una funzione di facilitazione e forse di connessione.

L'analgesia da stimolo ambientale

Un'importante conseguenza della scoperta del sistema analgesico endogeno è consistita nell'acquisizione che l'inibizione della percezione dolorifica può essere prodotta dall'applicazione di stimoli non farmacologici. Numerose manipolazioni sperimentali sono infatti capaci di causare analgesia ed è importante osservare che tale analgesia non è riconducibile a un unico meccanismo, ma che, a seconda della reversibilità per uso del naloxone (un antagonista selettivo degli oppiacei [v. NALORFINA E ANALOGHI]) e della capacità di dare tolleranza crociata con la morfina, può essere distinta come mediata da meccanismi oppiacei e non oppiacei. Così, nei piccoli roditori la prolungata stimolazione elettrica delle zampe, l'immobilizzazione, la fame e la sconfitta in un combattimento sono tutte situazioni che producono un'analgesia di tipo oppiaceo. Una breve stimolazione elettrica delle zampe e il nuoto nell'acqua fredda producono, invece, un tipo di analgesia che, essendo insensibile alla somministrazione di naloxone e non dando tolleranza crociata con la morfina, è stata genericamente definita come non oppiacea. Qualunque sia il meccanismo alla base di questi tipi di analgesia, è chiaro che le manipolazioni che la producono sono caratterizzate dalla capacità di causare una condizione di intenso stress. È probabile, quindi, che l'analgesia rientri, in qualche modo, nella reazione d'allarme e abbia un alto valore di sopravvivenza, come è dimostrato dal fatto che compare molto precocemente nella filogenesi, essendo già presente nei gasteropodi.

Un sistema antinocicettivo endogeno è presente anche nell'uomo come dimostrato, tra l'altro, dal fatto che il naloxone è in grado di esacerbare il dolore in pazienti già sofferenti. Inoltre, come nell'animale, anche nell'uomo è possibile indurre analgesia attraverso l'applicazione di stimoli non farmacologici. In verità, ciò era noto da lungo tempo, come dimostra il caso dell'agopuntura, praticata in Cina fin dall'antichità. Numerosi studi hanno confermato la validità clinica dell'agopuntura (v.*) nel controllo del dolore e ne hanno inoltre chiarito il meccanismo d'azione, individuandolo in un'attivazione delle componenti, sia oppiacee che non oppiacee, del sistema analgesico endogeno.

Altri sistemi non farmacologici di analgesia sono l'ipnosi (v.), il cui preciso meccanismo d'azione resta largamente

ignoto, e l'analgesia cosiddetta da *placebo*: è probabile che quest'ultima sia il risultato di un condizionamento classico (pavloviano), in cui il *placebo* (iniezione o pillola) costituisce lo stimolo condizionato e i precedenti trattamenti lo stimolo incondizionato.

Analgesici oppiacei

Siti anatomici dell'azione analgesica

La scoperta del sistema analgesico endogeno ha fornito un preciso punto di riferimento fisioanatomico all'azione di a., quali la morfina (v.) e derivati. Appare così chiaro che un ruolo importante è svolto dalle vie discendenti del funicolo dorsolaterale precedentemente descritte e la cui attivazione, in questo caso, sarebbe dovuta alla presenza degli oppiacei esogeni a livello della PAG. Una serie di eleganti studi ha tuttavia dimostrato che la contemporanea microiniezione di morfina nel PAG e nella teca spinale porta a risposte analgesiche sopradditive, suggerendo un importante ruolo dei sistemi opiatergici spinali nell'espressione della risposta analgesica alla morfina.

L'uso della *via di somministrazione spinale* (*epidurale* o *intratecale*) è stato un'importante applicazione della scoperta che meccanismi spinali contribuiscono all'azione analgesica degli oppiacei. Teoricamente, i lenti processi di diffusione che avvengono a livello spinale dovrebbero assicurare una prolungata azione analgesica priva di quegli effetti collaterali (depressione respiratoria, ritenzione urinaria, prurito, nausea e vomito, etc.) che sono dovuti a meccanismi sovraspinali o periferici. In realtà, la somministrazione, sia epidurale che intratecale, di oppiacei dà origine sia a una loro diffusione rostrale che a un passaggio in circolo che sono tanto più marcati quanto più idrofilo è il farmaco. In che misura contribuiscano all'effetto analgesico totale i meccanismi sovraspinali così coinvolti è oggetto di dibattito. È tuttavia certo che a tali meccanismi è da ascriversi la depressione respiratoria che, anche se tardiva, resta un inconveniente molto serio dell'uso di questa via di somministrazione. Comunque sia, non vi è dubbio che la somministrazione spinale di oppiacei dia luogo a una prolungata analgesia: nel caso della morfina, una dose epidurale di 5 mg è in grado di alleviare la sofferenza per 24-36 h, senza che vi siano, come nel caso degli anestetici locali, blocco simpatico, perdita del tono motorio e della sensibilità non dolorifica. La via spinale appare molto utile nel controllo del dolore postoperatorio, mentre resta da dimostrare la sua superiorità rispetto a quella orale nel dolore cronico di origine neoplastica. È tuttavia chiaro che con questa via non è da attendersi una risposta analgesica in quei casi in cui gli oppiacei, somministrati attraverso una via convenzionale, si siano dimostrati inefficaci o abbiano cessato di esserlo per lo sviluppo di un processo di tolleranza. V. anche: DOLORE*.

Oltre a un'azione diretta sulla percezione dolorifica, non vi è dubbio che la morfina sia in grado di inibire le componenti emozionali del dolore in una maniera simile – è stato osservato – a quanto causato dalla lobotomia. Ciò ha portato a investigare le componenti più rostrali della sua azione analgesica, dimostrando che, effettivamente, gli oppiacei sono in grado di inibire l'attività dei neuroni corticali, riducendo quindi la loro reattività agli impulsi dolorifici. Tuttavia, anche in questo caso è probabile che il PAG svolga un ruolo importante, inviando stimoli inibitori ad aree rostrali, quali, ad es., quelle talamiche.

Siti recettoriali

Sulla base delle differenti caratteristiche farmacologiche rilevate attraverso studi *in vivo* e *in vitro*, è stata postulata l'esistenza di almeno 5 classi di recettori oppiacei, denominate, rispettivamente, *mu*, *kappa*, *delta*, *sigma* ed *epsilon*. Il quadro appare ancor più complicato dalla possibile presenza di sottoclassi recettoriali. Di queste tuttavia sembrano avere rilevanza solo quelle concernenti i recettori mu, suddivisi, infatti, in mu_1 e mu_2. Per quanto riguarda i legandi endogeni dei recettori oppiacei, la leu- e la met-enkefalina hanno dimostrato un'elevata selettività per quelli delta e la dinorfina A per quelli kappa. La beta-endorfina interagisce con pari capacità con i recettori mu, delta ed epsilon. I recettori sigma sarebbero infine associati, in senso inibitorio, a un canale transmembranario del calcio attivato dall'N-metil-D-aspartato.

In ogni caso, solo i recettori mu_1, kappa e delta sembrano direttamente coinvolti nell'inibizione della percezione dolorifica. Rostralmente, i recettori mu sono ampiamente rappresentati nelle aree coinvolte nel controllo della percezione dolorifica e dell'emotività a essa associata, quali il PAG , il tronco encefalico e il sistema limbico. I recettori kappa, oltre che in tali aree, sono presenti negli strati più profondi della corteccia cerebrale. Una distribuzione pressoché ubiquitaria nel cervello è invece caratteristica dei recettori delta. A livello spinale sono presenti tutti e tre i tipi di recettori, ma la loro localizzazione è circoscritta alle corna dorsali e non è chiaro quale sottoclasse di recettori mu sia principalmente rappresentata.

Per quanto riguarda, almeno, quelli localizzati nel midollo spinale, i recettori oppiacei sembrano mediare differenti tipi di analgesia. Infatti, nei piccoli roditori la somministrazione nella teca spinale di legandi per i recettori mu e delta sopprime la risposta motoria a stimoli termici dolorosi. Al contrario, legandi dei recettori kappa sono scarsamente attivi contro gli stimoli termici, ma inibiscono la risposta motoria agli stimoli irritativi viscerali di tipo chimico. È stato infine suggerito che l'analgesia sopraspinale sia mediata principalmente dai recettori mu_1. È importante considerare che le classi recettoriali esaminate promuovono un'azione analgesica attraverso meccanismi d'azione almeno parzialmente indipendenti, con conseguente limitata tolleranza crociata tra esponenti delle varie classi di oppiacei.

Pur limitando la nostra analisi ai recettori mu, kappa e delta, che più direttamente sono coinvolti nell'azione analgesica, è necessario sottolineare come essi individuino effetti farmacologici profondamente differenti. Questa constatazione ha posto in crisi il pregiudizio che l'analgesia, la depressione respiratoria, la dipendenza, la costipazione, la nausea e il vomito fossero effetti della morfina inestricabilmente connessi. Alcune di tali differenze sono particolarmente importanti per il loro rilievo clinico. Così la riduzione della ventilazione polmonare, che è inconveniente particolarmente temibile degli oppiacei classici, appare un effetto mediato dai recettori mu_2 e delta. Ciò lascia intendere che agonisti selettivi per i recettori mu_1 o kappa siano privi di effetti depressivi sulla respirazione. Inoltre, la proprietà di causare dipendenza sia fisica che psichica è posseduta principalmente dagli agonisti dei recettori mu, tanto che proprio questi farmaci (morfina, eroina, metadone, etc.) sono quelli che più facilmente ingenerano abuso. Al contrario, i farmaci che stimolano selettivamente i recettori kappa sembrano avere azioni psicotomimetiche nell'uomo. Ciò implica una bassa potenzialità tossicomanigena, ma anche una minore tollerabilità da parte del paziente.

Classificazione dei farmaci oppiacei

Come ha affermato Martin, le caratteristiche di un a. oppiaceo ideale dovrebbero consistere nell'induzione di una analgesia associata a effetti soggettivi accettabili, nella mancanza di effetti collaterali indesiderati, nell'incapacità di causare sia tolleranza che dipendenza fisica. L'identificazione di differenti siti di legame per gli oppiacei e la loro associazione a differenti effetti farmacologici hanno per-

TAB. 1. CLASSIFICAZIONE DEI FARMACI OPPIACEI IN BASE ALLA LORO ATTIVITÀ RECETTORIALE

Farmaco	Recettore			
	mu	kappa	delta	sigma
Morfina	Ag (mu_1, mu_2)	Ag	—	—
Meptazinolo	Ag (mu_1)	—	—	—
Buprenorfina	Ag p	—	—	—
Propiram	Ag p	—	—	—
DADL	—	—	Ag	—
Beta-endorfina	Ag	—	Ag	—
Metcefamide	Ag	—	Ag	—
U50488H	—	Ag	—	—
Pentazocina	Ant	Ag	—	Ag
Fenciclidina	—	—	—	Ag

Ag: agonista; Ag p: agonista parziale; Ant: antagonista; DADL: D-Ala-D-Leu^5-enkefalina.

messo di migliorare di molto la selettività analgesica degli oppiacei, percorrendo un buon tratto della strada che porta all'a. ideale. Sebbene si conoscano oppiacei dotati di una notevole selettività d'azione per i singoli recettori, la maggior parte di essi appare disposta lungo un *continuum*, con numerosi esponenti in grado di interagire con più di un recettore e, in alcuni casi, dotati di proprietà agoniste su un recettore e antagoniste su di un altro. Conseguentemente, un tipo di classificazione degli oppiacei di notevole rilievo applicativo comprende, oltre agli agonisti e agli antagonisti puri, gli agonisti parziali e gli agonisti-antagonisti.

Alcuni degli esempi di oppiacei classificati secondo questo criterio nella tab. I meritano un commento. L'agonista mu_1 selettivo, il meptazinolo, a differenza della morfina, non produce depressione respiratoria e non altera l'umore. Non è in grado di sostituire la morfina nei soggetti tossicodipendenti, ma ne precipita la sindrome d'astinenza. Esso, inoltre, sembra incapace di indurre abuso, né sembra comparire tolleranza ai suoi effetti analgesici: due qualità che lo renderebbero particolarmente utile nel trattamento del dolore cronico.

Gli *agonisti parziali*, quali la buprenorfina (v.*) e il propiram (v.), sono caratterizzati dalla capacità di produrre effetti morfinosimili nel soggetto normale, di sedare la sindrome d'astinenza o, a seconda delle condizioni, di precipitarla nel soggetto dipendente da morfina. Al pari della morfina, causano analgesia, ma la curva dose-risposta che producono è meno ripida e l'effetto massimo causato dalla morfina in genere non è raggiunto. Tuttavia, sia la buprenorfina che il propiram possederebbero sufficiente attività intrinseca per produrre una buona analgesia, ma non per indurre una rimarchevole dipendenza. Gli *agonisti-antagonisti*, tipo la pentazocina (v.) e la ciclazocina, precipitano, ma non sopprimono, la sindrome d'astinenza nei soggetti dipendenti dalla morfina. Essi, inoltre, non producono euforia, ma, soprattutto ad alte dosi, hanno effetti psicotomimetici, quali disforia, allucinazioni visive, incubi e senso di depersonalizzazione. La pentazocina, inoltre, avrebbe una rapida comparsa dell'effetto analgesico, ma anche una più breve durata d'azione rispetto alla morfina, rendendola quindi più adatta all'impiego nel dolore acuto che in quello cronico. La metcefamide, derivato stabile della metenkefalina, induce una buona analgesia senza dare tolleranza crociata con la morfina, in quanto prevalentemente mediata da recettori delta.

Tuttavia sarebbe illusorio considerare questi nuovi oppiacei completamente al sicuro dagli effetti indesiderati della morfina. Infatti, casi d'abuso sono stati descritti sia per la buprenorfina che per la pentazocina, mentre depressione respiratoria è causata dal meptazinolo. L'uso clinico della metcefamide è infine limitato da effetti collaterali particolarmente fastidiosi, quali la congestione nasale e congiuntivale, la xerostomia e un senso di peso alle estremità.

Un cenno, infine, merita un gruppo di farmaci che potremmo definire come *oppiacei indiretti*. Essi hanno come principale esponente il *tiorfano* e agiscono aumentando il tono enkefalinergico attraverso l'inibizione dei sistemi enzimatici catabolizzanti le enkefaline. Incapaci di superare la barriera ematoencefalica, questi farmaci hanno tuttavia dimostrato una buona attività analgesica per somministrazione intracerebrale in numerose specie animali. Un loro impiego clinico non appare comunque prossimo.

Analgesici attivi su sistemi monoaminergici

Come già detto la noradrenalina e la serotonina svolgono un importante ruolo nell'attività del sistema analgesico endogeno ed è quindi da attendersi un'azione analgesica dai farmaci in grado di aumentare il tono noradrenergico o serotoninergico. Effettivamente un ampio numero di tali farmaci possiede un'azione analgesica che, in alcuni casi, è sfruttabile clinicamente.

Farmaci psicostimolanti

È nota da gran tempo la loro capacità di alleviare il dolore, come dimostrato dal fatto che già sul volgere del secolo scorso la cocaina era usata in associazione con l'oppio nel trattamento del dolore di origine neoplastica. Una più moderna versione di quest'associazione è costituita dalla cosiddetta *Brompton's Mixture* (dall'ospedale inglese in cui originariamente fu formulata), contenente eroina (5-10 mg) e cocaina (5-10 mg) in un veicolo di alcol e miele. Ulteriori versioni presentano il metadone in sostituzione dell'eroina e l'anfetamina (o al contrario, una fenotiazina) al posto della cocaina. Analogamente, un ampio uso della D-anfetamina in associazione con la morfina è stato fatto durante la II guerra mondiale.

Sebbene la razionalità di tali associazioni consistesse originariamente nella necessità di contrastare le azioni sedative dell'oppiaceo e di migliorare l'umore del paziente, oggi è ben dimostrato che sia la cocaina che le anfetamine partecipano direttamente all'inibizione del dolore. Esse sono infatti capaci di causare una moderata azione analgesica quando somministrate da sole, ma in associazione con gli oppiacei producono un'inibizione della percezione dolorifica maggiore di quella attesa dalla sommazione delle singole inibizioni (azione sopradditiva). È interessante osservare che il nefopam, un derivato ciclizzato della difenidramina dotato di una buona attività analgesica sia per via orale che parenterale, produce nell'uomo effetti soggettivi simili, ma non identici, a quelli prodotti sia dalla anfetamina che dalla morfina.

L'azione analgesica degli psicostimolanti sembra dovuta principalmente all'attivazione di meccanismi noradrenergici operanti attraverso recettori $alfa_2$. Tuttavia l'effetto analgesico è bloccato anche dal naloxone (ad alte dosi) e dai farmaci antiserotoninergici. È quindi probabile che l'azione analgesica di questi farmaci si esplichi attraverso l'attivazione del sistema analgesico endogeno nella sua interezza.

Farmaci adrenergici

Tra i farmaci che interagiscono direttamente con i recettori adrenergici, l'attenzione si è rivolta principalmente alla clo-

nidina, un $alfa_2$-stimolante. Dati preliminari suggeriscono una sua buona attività analgesica per somministrazione spinale nell'uomo. Ciò è in buon accordo con l'ipotesi che vuole l'azione adrenergica inibitoria sulla percezione dolorifica mediata, prevalentemente, dai recettori $alfa_2$ spinali.

Antidepressivi triciclici e farmaci serotoninergici
L'analgesia è un effetto degli antidepressivi triciclici evidenziato solo di recente. Particolarmente efficaci nel dominare il dolore della *nevralgia posterpetica*, questi farmaci si sono dimostrati utili anche in altri tipi di dolore cronico. Ciò ha focalizzato l'interesse sull'osservazione che un certo grado di depressione psichica spesso accompagna il dolore cronico. Come è noto, il meccanismo d'azione degli antidepressivi triciclici consiste principalmente nell'inibizione del ripompaggio presinaptico delle monoamine, in particolare noradrenalina e 5-HT. Considerato che un ridotto tono serotoninergico è di frequente associato alla depressione e che la 5-HT svolge un ruolo inibitorio nella percezione dolorifica, ci si è chiesti se una ridotta attività serotoninergica centrale non sia responsabile della coesistenza di depressione e dolore cronico. Quest'ipotesi, da un lato dovrebbe spiegare l'azione degli antidepressivi triciclici nel dolore cronico, dall'altro aprire la strada ad a. più selettivamente serotoninergici. In effetti, la fenfluramina, un farmaco che incrementa la liberazione centrale di 5-HT, seda il dolore cronico, ma non quello acuto. Comunque, i farmaci serotoninergici, in particolare quelli che interagiscono con i recettori $5\text{-}HT_2$, sembrano costituire possibili alternative all'impiego degli oppiacei come a. centrali. Tra questi farmaci, la *ritanserina* sembra quello più promettente.

Farmaci colinergici
Da molto tempo è nota l'azione analgesica dei farmaci che aumentano il tono colinergico, sia direttamente (carbacolo, tremorina) che indirettamente tramite l'inibizione reversibile (eserina, fisostigmina) o irreversibile (diisopropilfluorofosfato) delle colinesterasi. L'analgesia da questi agenti è selettivamente bloccata dalla somministrazione di farmaci atropinici, dimostrando, quindi, che essa è mediata dai recettori muscarinici. Inoltre, è ben dimostrato che in numerose specie, compresa quella umana, i farmaci colinergici sono in grado di potenziare in maniera atropinoreversibile l'analgesia da oppiacei.

Recentemente, poi, meccanismi muscarinici sono stati coinvolti in alcuni tipi di analgesia indotta da stimoli ambientali; non è tuttavia ancora chiaro se, e in che misura, tali meccanismi partecipino al sistema analgesico endogeno.

Farmaci adiuvanti
Con questo termine si vorrebbe indicare quei farmaci che, dotati di trascurabili effetti analgesici, sono tuttavia capaci di potenziare l'azione degli a. veri e propri. Il più importante esponente di questa classe è senza dubbio la *caffeina*, che, alla dose di 65 mg, aumenta in maniera significativa l'analgesia prodotta dal paracetamolo o dall'aspirina. Indagini sperimentali hanno dimostrato che la caffeina è in grado di potenziare anche l'azione analgesica della morfina, attraverso un meccanismo che sicuramente non coinvolge l'antagonismo a carico dell'adenosina, in quanto anche quest'ultima sostanza potenzia l'azione analgesica della morfina.

Numerosi altri farmaci, attivi attraverso disparati meccanismi, si sono dimostrati capaci di potenziare l'analgesia prodotta dagli oppiacei. Tra questi, particolarmente attivi sono gli *antistaminici*, che incrementano non solo l'azione analgesica della pentazocina, ma anche le sue proprietà tossicomanigene. Un altro esponente di rilievo è la *calcitonina di salmone*, che, attraverso una modulazione del calcio intracellulare, sembra potenziare sia le componenti oppiacee che quelle non oppiacee dei meccanismi analgesici endogeni. È interessante osservare che questo peptide si è dimostrato di per sé efficace nel controllo del dolore clinico.

Il potenziamento dell'azione analgesica degli oppiacei prodotto dai cannabinoidi e dai calcioantagonisti riveste, al momento, un interesse esclusivamente sperimentale.

Conclusioni
Come sottolineato all'inizio, gli importanti progressi di quest'ultimo ventennio nella comprensione dell'organizzazione fisioanatomica e molecolare di un sistema analgesico endogeno hanno avuto come conseguenza un più diversificato approccio alla terapia farmacologica del dolore (v.*). In particolare, l'identificazione di siti multipli di legame per gli oppiacei ha permesso l'impiego di farmaci dotati di migliore tollerabilità rispetto alla morfina, mentre l'individuazione di meccanismi analgesici non oppiacei ha consentito l'impiego razionale, da soli o in associazione con gli oppiacei, di farmaci attivi su sistemi monoaminergici. Infine, la definizione dettagliata di meccanismi antinocicettivi a livello spinale ha consentito un uso più vasto della via di somministrazione intratecale. In definitiva, se l'a. ideale è ancora di là da venire, il vasto numero di a. ragionevolmente efficaci e sicuri attualmente a disposizione e le nuove modalità di somministrazione permettono, oggi più che nel passato, di adattare la terapia del dolore alle specifiche esigenze del paziente.

Bibliografia

AMA Drug Evaluations, 1986, 6 ed., American Medical Association, Chicago.
Basbaum A. I., Fields H. L., *Annu. Rev. Neurosci.*, 1984, **7**, 309.
Dukes M. N. G., *Meyler's Side Effects of Drugs*, 1984, 10 ed., Elsevier, Amsterdam.
Fields H. L. *et al.* eds., *Proc. 4° World Congress on Pain*, in *Advances in Pain Research and Therapy*, vol. 9, 1985, Raven, New York.
Foley K. M., *N. Engl. J. Med.*, 1985, **313**, 84.
Lancet, 1986, **1**, 655.
Lasagna L., *Drugs*, 1986, **32**, Suppl. 4, 1.
Laska E. M. *et al.*, *J. A. M. A.*, 1984, **251**, 1711.
Martin W. R., *Pharmacol. Rev.*, 1983, **35**, 283.
Pasternak G. W., Wood P. J., *Life Sci.*, 1986, **38**, 1889.
Roques B. P. *et al.*, *Nature*, 1980, **288**, 286.
Watkins L. R., Mayer D. J., *Science*, 1982, **216**.
Yaksh T. L., Noueihed, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 1985, **25**, 433.

PAOLO NENCINI

ANCA [v. vol. I, col. 1692]

SOMMARIO

Diagnosi strumentale delle lussazioni congenite dell'anca
Le molte moderne metodiche di diagnosi radiologica solo raramente possono sostituire i classici *clichés* radiografici.

L'*artrografia opaca* è usata eccezionalmente come mezzo diagnostico, mentre trova, alcune volte, una sua peculiare indicazione nel controllo di casi particolarmente complessi. In anestesia generale il liquido radiopaco viene iniettato nella capsula attraverso la via otturatoria: è così possibile

uno studio dinamico dell'instabilità articolare: i radiogrammi vengono infatti eseguiti nei differenti atteggiamenti dell'articolazione coxofemorale. Indicazione principe di questo tipo di esame è la necessità di un'esatta determinazione della forma della testa femorale: grazie a esso è infatti precocemente evidenziabile un'eventuale deformazione di questa, legata a processi osteocondrosici.

La *T.A.C.* e la *RMN*, che dal punto di vista teorico sono in grado di offrirci quadri diagnostici risolutivi, dal punto di vista pratico risultano purtroppo inutili perché, nel caso della T.A.C., esporrebbero il giovane paziente a una dose eccessiva di radiazioni, e comunque presenterebbero notevoli problemi di esecuzione materiale.

Un metodo di indagine che sta invece assumendo un'importanza sempre maggiore nello *screening* precoce della displasia congenita dell'anca è l'*ecografia bidimensionale*. La sua superiorità nei confronti del comune esame radiografico è evidente. Essa presenta infatti una serie di vantaggi specifici: è diagnosticamente valida, innocua, rapida (4-5 min senza bisogno di preparare o sedare il paziente), economica, ripetibile; consente una visione dinamica delle strutture anatomiche interessate, documenta con precisione lo stato delle componenti cartilaginee, è significativa già a partire dall'epoca neonatale. L'unico svantaggio è riferibile al fatto che essa può essere correttamente interpretata solo da personale altamente specializzato.

L'esame viene praticato per mezzo di un ecotomografo bidimensionale che fornisce immagini «in tempo reale». Solitamente vengono utilizzati due piani di scansione: il primo, indagato con il paziente in decubito laterale sul fianco sano procura informazioni praticamente uguali a quelle ottenibili con una radiografia standard in proiezione anteroposteriore; viene studiato prima con il femore in adduzione, poi in abduzione di circa 30°. Grazie a esso possiamo riconoscere tutte le strutture che concorrono a formare l'articolazione. Procedendo dal basso verso l'alto siamo in grado di identificare la diafisi e il collo del femore, lateralmente al quale si evidenzia la formazione del gran trocantere (discretamente scuro a causa della sua ipoecogenicità), che confina all'esterno con le formazioni di tessuto fibroso delle fasce. Proseguendo verso l'alto si incontra l'immagine dell'acetabolo che appare chiara nelle componenti ossee dell'ischio e dell'ileo (buona ecogenicità) mentre si presenta scura (anecogenicità) a livello della cartilagine a ipsilon. Il *limbus* — la cui morfologia è molto importante nella valutazione quantitativa della displasia in fase iniziale — è rappresentato da una formazione triangolare, anecogena alla base ed ecogena al vertice, reperibile in corrispondenza del margine superoesterno dell'acetabolo; la diversa ecogenicità è riconducibile alla struttura anatomica differenziata del *limbus*: cartilagine ialina a livello della base, fibrocartilagine in periferia. Infine, le formazioni fibrose capsulari e pericapsulari ecogene (chiare) delimitano un'immagine circolare attorno all'epifisi femorale anecogena (scura) che appare così «in negativo». È significativo ricordare che il rilievo ecografico del nucleo di ossificazione epifisario è di molto più precoce di quello fornito dai comuni radiogrammi: esso è per solito evidente a partire dal 3° mese di vita. Sono oggi allo studio, su questo piano di scansione, linee e angoli utili a una classificazione dei vari stadi di displasia che, se troveranno una conferma alla loro validità diagnostica su casistiche molto estese, potrebbero sostituire i classici segni di individuazione radiologica della displasia stessa. L'analisi del secondo piano di scansione viene praticata invece in posizione prona e permette di esaminare la regione retrotrocanterica, procurando però un numero molto limitato di informazioni. Nondimeno è di grande accuratezza diagnostica nell'identificazione delle displasie sublussanti in cui la dislocazione all'esterno del profilo della testa femorale interrompe una linea nettamente ecogena (continua nel normale) formata cranialmente dal profilo dell'osso iliaco e caudalmente dal profilo cervicotrocanterico. Raramente, in via accessoria, possono essere utilizzati piani di scansione nel piano trasversale. L'approccio può essere sia laterale che mediale: grazie a quest'ultimo è possibile una valutazione articolare completa anche durante l'immobilizzazione in apparecchio gessato.

Segni caratteristici di una displasia congenita d'a. evidenziabili all'ecotomografia bidimensionale sono: un insufficiente sviluppo della componente acetabolare scheletrica; la deformità e l'estroflessione ipertrofica del *limbus* che perde la sua caratteristica ecogenicità differenziata; la protrusione dell'epifisi. Nelle displasie di minore entità assumono ovviamente grande rilevanza eventuali differenze morfologiche, anche se di piccolo conto, rispetto alla norma. Infine, requisito specifico dell'indagine ecotomografica è quello di poter documentare dinamicamente in tempo reale le strutture indagate, ciò che la rende particolarmente utile nella valutazione seriata dell'«a. instabile».

L'artroscopia dell'a. è assai poco usata (v. ARTROSCOPIA*).

Per le nuove metodiche strumentali, v. ARTICOLAZIONI*.

Terapia chirurgica delle fratture laterali dell'anca

Ha guadagnato il favore degli ortopedici, negli ultimi anni, il trattamento delle fratture del massiccio trocanterico (inter-, per- e sottotrocanteriche) mediante chiodo elastico secondo Ender, metodica questa che consente di mantenere chiuso il focolaio di frattura. Oltre a questo non indifferente vantaggio, che permette — evitando ulteriori danni all'irrorazione arteriosa della zona — di accelerare notevolmente i tempi di guarigione della frattura, la fissazione dei monconi con chiodi elastici consente non solo di mobilizzare immediatamente il paziente ma anche di iniziare precocemente una corretta deambulazione. Il presupposto biomeccanico di questo tipo di osteosintesi «dinamica» è infatti quello di realizzare un sistema a tre punti fissi che serva da guida elastica alla riduzione del focolaio di frattura. Il posizionamento intramidollare dei chiodi diminuisce infatti il braccio di leva delle forze varizzanti che si applicano al collo femorale quando si riprende il carico.

La tecnica operatoria prevede l'apertura di un piccolo foro (2 × 5 cm circa) in corrispondenza della zona metafisaria sovracondiloidea interna, attraverso il quale vengono posizionati all'interno del canale midollare tre o quattro chiodi elastici. La loro lunghezza deve ovviamente essere predeterminata in rapporto alle dimensioni della coscia, così come è necessario che essi siano preventivamente curvati nel piano frontale (tenendo conto dell'angolo cervicodiafisario) e nel piano sagittale (antiversione prossimale e retroversione distale, secondo la struttura anatomica del femore). Sotto controllo dell'amplificatore di brillanza i chiodi vengono quindi sospinti lungo tutta la lunghezza del canale midollare fino a raggiungere la testa del femore dopo aver superato il focolaio di frattura che deve essere stato ridotto in precedenza sul lettino ortopedico secondo le consuete manovre. L'estremità dei chiodi deve situarsi nel quadrante inferomediale della testa o, ancora meglio, a livello del suo centro spongioso, a circa 1 cm dall'interlinea articolare. Per ottenere un montaggio solido è assolutamente necessario: riempire il canale midollare a livello della sua porzione più stretta; fare in modo che le estremità terminali dei chiodi elastici divergano a ventaglio in corrispondenza della testa femorale (così da riprodurre, anche se grossolanamente, la direzione delle travate di carico del tessuto spongioso) e anche evitare un eccessivo indebolimento dei punti d'appoggio distali dei chiodi. Infine, per escludere una rotazione esterna a livello del focolaio di frattura, nonché una possibile successiva mobilizzazione del sistema (discesa dei chiodi!), è fondamentale migliorare la stabilità dello stesso mediante una vite autofilettante che fissa le estremità distali dei chiodi (all'uopo munite di un'apposita paletta forata) alle corticali femorali.

Controindicano il trattamento con chiodi elastici secondo Ender le fratture pertrocanteriche in cui il moncone prossimale è trazionato verso l'avanti dal muscolo ileopsoas e le fratture pluriframmentarie che non offrono un sufficiente punto fisso d'appoggio; questi tipi di frattura devono sempre essere trattati mediante osteosintesi a cielo aperto.

Protesizzazione dell'anca

Le indicazioni alla sostituzione protesica dell'a. sono andate progressivamente aumentando negli ultimi quindici anni, tanto che attualmente essa rappresenta quasi sempre la terapia d'elezione nel trattamento della coxartrosi. Innumerevoli sono oggigiorno i tipi di protesi commercializzati, tuttavia essi possono essere ricondotti a pochi modelli fondamentali.

1. *Protesi di rivestimento.* – Attualmente quasi totalmente abbandonate, prevedono una modesta resezione periferica della testa femorale che viene rivestita da una protesi metallica cupoliforme; il cotile è invece sostituito con una cupola in metallo-polietilene. Entrambe le componenti protesiche debbono essere fissate mediante cemento acrilico. I risultati a distanza che questo tipo di protesi offre sono scadenti in quanto è sempre presente un discreto numero di mobilizzazioni da scollamento asettico. Le cause di questa elevata percentuale di insuccessi sono da ricercare in due ordini di fattori: *a*) si presuppone un troppo importante sacrificio di sostanza ossea a livello cotiloideo (in corrispondenza della testa femorale infatti la resezione deve essere minima); *b*) la fissazione del rivestimento cefalico viene effettuata su di un osso che, anche se macroscopicamente appare indenne, dal punto di vista ultrastrutturale è già in stato di avanzata degenerazione per cui non è in grado di offrire un ancoraggio sufficientemente stabile: la porzione residua della testa femorale, sottoposta ai nuovi stimoli biomeccanici, si fragilizza molto facilmente. Le protesi di rivestimento conservano tuttavia alcune rare indicazioni, in particolare nelle coxartrosi postraumatiche del soggetto giovane.

2. *Protesi che comportano una sostituzione della testa e del collo femorali.* – Queste protesi possono prevedere la sostituzione delle sole formazioni asportate (protesi parziali) oppure anche quella del cotile (protesi totali). Un ulteriore sviluppo di questi modelli ha portato alla comparsa delle cosiddette protesi a elementi intermedi o a cupola mobile intercondiloidea: in queste ultime non è necessaria la sostituzione del cotile perché la doppia possibilità di movimento che esse prevedono — tra testa femorale e cupola e tra cupola e acetabolo — ritarda di molto l'usura della cavità cotiloidea. Sia le protesi parziali che quelle a elementi intermedi possono poi essere eventualmente totalizzate in un secondo tempo. È importante sottolineare che la totalizzazione delle protesi a cupola mobile può essere effettuata senza che si renda necessaria la sostituzione della componente femorale. Da quanto fin qui esposto è evidente come — tranne casi particolari — le sostituzioni totali siano di gran lunga le più impiegate nel trattamento chirurgico della coxartrosi e pertanto meritino una descrizione approfondita. Loro fine è quello di rimpiazzare la testa e il collo femorali con una protesi metallica fissata nel canale midollare, e la superficie articolare dell'acetabolo con un cotile in metallo (porzione che deve essere fissata all'osso) e polietilene (parte a contatto con la testa femorale). Ulteriori recenti ricerche di ingegneria biomeccanica hanno portato anche all'utilizzazione di teste femorali in ceramica, il cui impiego diminuisce di molto il coefficiente di usura delle componenti protesiche.

Dal punto di vista dell'esecuzione tecnica dell'intervento, la via chirurgica d'accesso può essere anterolaterale (Watson-Jones), posteroesterna (Gibson-Moore) oppure esterna con trocanterotomia. Ognuna di esse ha i suoi vantaggi e i suoi inconvenienti; qui dobbiamo solo ricordare come la trocanterotomia, che peraltro offre un miglior accesso all'articolazione e preserva le parti molli posteriori, può dar luogo a complicanze anche serie come la mobilizzazione del trocantere, la pseudoartrosi e l'irritazione al contatto dei mezzi di sintesi. Le dimensioni del cotile protesico sono influenzate da numerosi fattori: adattamento alla precedente conformazione anatomica, minimo sacrificio osseo (occorre infatti preservare al massimo il tessuto sottocondrale e assicurare una buona copertura della protesi stessa) nonché sufficiente spessore della componente polietilenica. Il neocotile deve essere posizionato con un'inclinazione di 45° rispetto all'orizzontale e in antiversione di 10°; a volte può essere necessario, specialmente nelle a. displasiche, effettuare un piccolo trapianto osseo per assicurarne la completa copertura. La scelta delle dimensioni della testa femorale sembra evolvere per contro verso una diminuzione del diametro; in effetti le protesi cefaliche voluminose, se da un lato comportano una minor usura nel tempo grazie a una più ampia superficie d'appoggio e di distribuzione dei carichi, dall'altro hanno dimostrato ai controlli una percentuale importante di scollamenti. Bisogna però rimarcare che il piccolo diametro della testa favorisce un'eventuale tendenza alla lussazione, per cui diventa essenziale sottolineare ancora una volta l'importanza di un corretto orientamento nello spazio dei capi articolari. La preparazione dell'alloggiamento dello stelo della protesi nel canale midollare femorale deve mirare a un riempimento quanto più possibile completo del canale stesso, ricercando un appoggio corticale e non spongioso; mediante la scelta della protesi femorale inoltre si deve cercare di ottenere il ripristino di una lunghezza soddisfacente del collo femorale, per assicurare una buona tensione dei muscoli glutei e una conseguente efficace stabilità articolare. Un ultimo importante punto riguarda le modalità di fissaggio della componente protesica all'osso. Poiché il cemento acrilico assicura solamente una mediocre fissazione nel lungo periodo, si è ridotto il suo ruolo a un adattatore di volumi; esso deve cioè essere unicamente il complemento di una fissazione meccanica ottenuta utilizzando degli steli protesici adattati al volume del canale midollare. Di più, l'utilizzazione di un tappo osseo che viene introdotto nel canale midollare all'altezza dell'apice dello stelo consente un notevole aumento della pressione di «incollamento», così come una migliore penetrazione del cemento nella superficie endostale. D'altra parte la fissazione meccanica e quella biologica non offrono grandi vantaggi. La prima viene ricercata mediante avvitamento dello stelo nel canale midollare e del cotile nell'acetabolo, mentre la seconda presuppone l'utilizzazione di protesi dotate di superficie irregolare in corrispondenza dello stelo e ipotizza un rigenerato osseo che riempia queste irregolarità assicurando così una fissazione stabile nel tempo. Purtroppo una reazione metallosica e una lisi a volte imponente delle porzioni ossee in contatto con la protesi rendono aleatori — anche in questo caso — i risultati a lungo termine.

L'orientamento attuale della maggior parte degli AA. è quello di privilegiare il fissaggio biologico nei pazienti che, a causa della loro relativamente giovane età (55-65 anni), fanno prevedere come possibile la necessità di una riprotesizzazione, mentre si tende a usare il cemento acrilico in quegli interventi che, riguardando pazienti in età avanzata, si presume siano definitivi.

Il trattamento rieducativo postoperatorio è ovviamente diverso a seconda dei casi: mentre infatti la fissazione mediante cemento acrilico consente di iniziare la deambulazione assistita già a partire dalla 15ª giornata, qualora si opti per il fissaggio biologico è ovviamente necessario mantenere l'arto in scarico per un periodo di tempo molto maggiore, al fine di consentire una corretta rigenerazione ossea endostale. Importante, nei mesi e negli anni seguenti l'intervento, è un costante controllo del paziente sia dal punto di vista clinico che da quello radiografico.

Infine, alcuni cenni sulle *complicanze* che si possono presentare dopo un intervento di protesizzazione dell'a. Innanzi tutto occorre ricordare le *lussazioni*, quasi sempre riconducibili a un difetto di orientamento dei componenti protesici: la sintomatologia e il trattamento sono sovrapponibili a quelli della comune lussazione dell'a.; il trattamento deve essere preferibilmente incruento e solo eccezionalmente chirurgico. Le parti molli periarticolari possono poi essere sede di *ossificazioni*: riconosciamo un 1° stadio in cui è interessato meno del 50% della distanza tra

femore e bacino, un 2° stadio in cui è interessato più del 50%, e un 3° stadio in cui è presente un ponte osseo; la sola terapia possibile è l'asportazione chirurgica che peraltro espone al rischio non infrequente di possibili recidive. Le *fratture* del femore si verificano per traumatismi anche poco importanti in corrispondenza del punto di minor resistenza: l'apice dello stelo; le fratture dei componenti protesici sono inoltre rarissime. La complicanza in assoluto più temibile è senza dubbio l'*infezione*, acuta o subacuta, che se non è ben controllata subito con la terapia medica conduce sempre inevitabilmente a uno scollamento della protesi che dovrà perciò essere rimossa. Infine ricordiamo, come ineluttabile evoluzione naturale della protesi più che come complicanze vere e proprie, l'*usura* e lo *scollamento asettico*: entrambi richiedono, come terapia, la sostituzione delle componenti protesiche.

V. anche: ARTROPROTESI*.

Bibliografia

Ender J., Simon-Weidner R., *Aktuel Chir.*, 1974, **9**, 71.
Graf II., *Arch. Orthop. Traumat. Surg.*, 1980, **97**, 117.
Postel M., Kerboul M. *et al.*, *Arthroplastie totale de le hanche*, 1985, Springer-Verlag, Berlin.

FRANCO GHISELLINI E ANTONIO FORTINA

ANCHILOSTOMIASI [v. vol. I, col. 1788]

Sintomatologia

Già durante la fase di migrazione delle larve attraverso i polmoni, in alcuni casi si possono manifestare focolai fugaci di polmonite, accompagnati da tosse, febbre e, in relazione al grado di sensibilizzazione del paziente, da asma, eruzioni urticarioidi e aumento anche considerevole dell'eosinofilia.

Le turbe digestive e una sindrome anemica sono i sintomi più significativi legati alla presenza dei vermi adulti nell'intestino: possono comparire dolori epigastrici, anoressia, nausea, meteorismo, come pure costipazione e diarrea, talora tra loro alternate; frequente è anche l'alterazione dei processi di assimilazione. Nei casi gravi di anemia cronica si manifestano pallore della cute e delle mucose, pelle asciutta, riduzione del pannicolo adiposo, edemi, ipotermia oltre a tachicardia, cardiomegalia e disturbi circolatori. I test di laboratorio possono evidenziare riduzione dei reticolociti e dell'albumina sierica, come pure marcata iposideremia e aumento della transferrinemia.

Epidemiologia

Attualmente nel mondo risultano colpiti da anchilostomiasi circa 630 milioni di persone, prevalentemente nelle aree tropicali e subtropicali.

In Europa e, in particolare, in Italia, a differenza di quanto avveniva sino agli anni '50, in relazione al radicale cambiamento delle condizioni socioeconomiche e culturali e al conseguente innalzamento del tenore di vita della popolazione, i casi di a. sono relativamente scarsi, per lo più riscontrabili tra le categorie di lavoratori più esposti (minatori e agricoltori). Nel nostro paese sono segnalate solo poche centinaia di casi, per lo più riscontrabili in focolai isolati e nelle regioni del meridione, caratterizzati, peraltro, da basse cariche elmintiche e da decorsi pauci- o del tutto asintomatici.

Terapia

Per l'eliminazione dei parassiti si ricorre a farmaci specifici: oltre al *mebendazolo* (Vermox®) e al *pirantel pamoato* (Combantrin®), da considerare farmaci d'elezione in quanto meno tossici e più efficaci, vengono oggi usati l'*albendazolo* (Zentel®), il *flubendazolo* (Fluvermal®), il *tiabendazolo* (Mintezol®) e il *befenio idrossinaftoato* (Alcopar®).

Il *mebendazolo*, come pure il *flubendazolo*, negli adulti e nei bambini più grandi di 2 anni, viene somministrato nella dose di 100 mg per 2 volte al dì, per 3 giorni consecutivi, mentre il *pirantel pamoato* risulta efficace in una dose singola di 11 mg/kg di peso corporeo (senza mai superare la dose di 1 g), eventualmente ripetuta il giorno successivo nel caso di infestazioni massive. L'*albendazolo* viene utilizzato nella dose unica di 400 mg mentre il *tiabendazolo*, seppure meno efficace, viene impiegato nella dose di 25 mg/kg di peso corporeo, somministrata 2 volte al dì per 2 giorni consecutivi. Il *befenio idrossinaftoato* infine, più attivo su *Ancylostoma* che su *Necator*, somministrato con il cibo dopo qualche ora di digiuno (l'ideale è al mattino) nella posologia di 5 g per gli adulti e 2-4 g per i bambini, risulta relativamente efficace, sebbene talora possa causare nausea e vomito. Nell'impiego dei vari farmaci non è necessario somministrare purganti.

Bibliografia

Beaver P. C., Jung R. C., Cupp E. W., *Clinical Parasitology*, 1984, 9 ed., Lea & Febiger, Philadelphia.
Brown H. W., Neva F. A., *Basic Clinical Parasitology*, 1983, 5 ed, Appleton Century Crofts, New York.
Schad G. A., Banwell J. G., *Hookworms* in Karren K. S., Mahmoud A. A. F. eds., *Tropical and Geographical Medicine*, 1984, McGraw-Hill, New York, p. 359.

GIANFRANCO BORTOLETTI

ANEMIE [v. vol. I, col. 1810]

SOMMARIO GENERALE

INTRODUZIONE

SOMMARIO

Costanti ematologiche

Con il diffondersi di apparecchiature automatiche per la determinazione delle costanti ematologiche che producono risultati stampati su schede preparate per la diffusione internazionale e pertanto riportanti le sigle delle costanti in lingua inglese, l'uso del valore globulare, quale espressione della emoglobinizzazione eritrocitaria, sta cadendo in disuso. La valutazione di questo parametro è pertanto affidata ai valori della emoglobina globulare media (siglata MCH, *Mean Corpuscolar Haemoglobin*) e della concentrazione emoglobinica globulare media (siglata MCHC, *Mean Corpuscolar Haemoglobin Concentration*). Anche il volume globulare medio è più noto con la sigla MCV (*Mean Corpuscolar Volume*).

V. anche: SANGUE (XIII, 1918).

Anomalie morfologiche eritrocitarie (I, 1814)

L'utilizzazione del microscopio elettronico a trasmissione e a scansione ha consentito di evidenziare meglio alcune ano-

malie morfologiche che sono state descritte nella voce SANGUE (XIV, 1830) alla quale si rimanda.

Fisiopatologia della condizione anemica (I, 1820)

I meccanismi di adattamento alla condizione anemica comportano, tra gli altri, uno spostamento a destra della curva di dissociazione della emoglobina. Ciò consente una maggiore utilizzazione dell'O_2 eritrocitario da parte dei tessuti.

Uno dei meccanismi coinvolti in questo fenomeno è la cosiddetta «cooperazione delle subunità», un tempo nota come «interazione eme-eme». Come è noto, la curva di dissociazione dell'O_2 mioglobinico è iperbolica mentre quella della ossiemoglobina è sigmoidale, a causa del fenomeno della cooperazione delle subunità (la mioglobina è una proteina emica monomerica, mentre la Hb è tetramerica). Questa cooperazione si esprime nel fatto che l'assunzione (o viceversa la dissociazione) di una molecola di O_2 da parte di una subunità promuove l'assunzione (o rispettivamente, la dissociazione) di O_2 da parte delle altre subunità.

Questo fatto comporta che, ad es., un aumento di saturazione di O_2 dal 10 al 90% richiede un incremento della PO_2 di 81 volte per la mioglobina e di solo 4,8 volte per la emoglobina. Lo studio del comportamento dell'affinità per l'O_2 della Hb attraverso un'analisi utilizzante il cosiddetto «coefficiente di Hill» dimostra peraltro che la resa della cooperazione delle subunità è pari a circa il 70% del massimo teorico.

La regolazione della cessione di O_2 dalla Hb alla mioglobina e ai citocromi per i processi vitali dei tessuti avviene però principalmente a opera del 2,3 difosfoglicerato (2,3 DPG), le cui concentrazioni aumentano in condizioni di ipossia al fine di favorire la cessione di O_2 dalla ossiemoglobina. Come già era stato ricordato, il 2,3 DPG agisce contraendo un legame allosterico con la deossiemoglobina.

Esiste peraltro anche una seconda modalità di intervento allosterico del 2,3 DPG, legata alla acidità della molecola, che insieme alla Hb e all'ac. lattico determina largamente il pH intraeritrocitario. Per l'effetto Bohr, l'aumento di acidità indotto dall'aumento della concentrazione di 2,3 DPG favorisce la dissociazione dell'O_2 emoglobinico.

Classificazione delle anemie (I, 1825)

Partendo dal concetto ferratiano che l'anemia altro non può essere che l'espressione e la conseguenza di uno squilibrio fra produzione e distruzione dei globuli rossi, e che essa si origina o per un deficit della produzione o per un eccesso dei consumi, uno di noi (Larizza) ha da tempo elaborato una classificazione generale delle a. che è stata riportata per la prima volta nella trattazione delle malattie del sangue allestita per il *Manuale di medicina interna* (1977) e che divide le a. in due grandi gruppi, il primo dei quali abbraccia le a. da insufficienza primitiva dell'eritropoiesi, mentre il secondo raggruppa le forme provocate da insufficienza secondaria dell'eritropoiesi.

Sotto il termine di *insufficienza primitiva* dell'eritropoiesi sono intese e comprese tutte quelle condizioni caratterizzate da un deficit di produzione di globuli rossi e/o di Hb, deficit che risiede primitivamente nel tessuto eritropoietico e può dipendere dalla carenza dell'uno o dell'altro costituente, che entrano nella costituzione del pigmento emoglobinico, e cioè del ferro, della protoporfirina e della globina e/o in via correlata, dalla deficienza di tutti quei numerosi fattori enzimatici, ormonici e minerali che regolano lo svolgimento delle varie fasi della biosintesi del pigmento ematico, della costruzione del corpo cellulare che lo veicola e del metabolismo intraeritrocitario che assicura l'efficienza morfologica e funzionale delle emazie.

Per *insufficienza secondaria* dell'eritropoiesi sono intese e comprese tutte quelle condizioni che comportano un incremento dei consumi periferici di globuli rossi il cui momento determinante risiede al di fuori del midollo eritropoietico, alla periferia, e può essere rappresentato da perdite esogene di sangue (emorragie esterne) o endogene: intravasali (iperemolisi) o intraspleniche (ipersequestrazione con iperdistruzione splenica) e nelle quali il danno midollare, ove documentabile, è sempre e solo secondario. Se è vero che nelle a. da insufficienza secondaria dell'eritropoiesi l'a. è sempre l'espressione di un'insufficienza della matrice eritropoietica che non si dimostra in grado di adeguarsi alle aumentate richieste della periferia, è altrettanto vero che ciò che è qui primitivamente leso non è il midollo eritropoietico ma l'altro termine dell'equilibrio emopoietico, il sangue periferico.

Mutatis mutandis e con tutte le riserve del caso si può dire che questa classificazione corrisponde, grosso modo, a quelle ben più antiche che suddividevano le a. in mielogene ed ematogene o rispettivamente in emoglobiniche e globulari.

ANEMIE IPOCROMICHE

SOMMARIO

Anemie ferrocarenziali: diagnosi (I, 1852)

Anche in rapporto a modificazioni del reagentario di laboratorio, il termine di «transferrinemia» viene inteso nel linguaggio corrente quale equivalente di «transferrinemia totale» e non di «transferrinemia insatura» e viene abitualmente riportato con la sigla TIBC (*Total Iron-Binding Capacity*). I suoi valori nelle a. ferrocarenziali sono abitualmente superiori a 300 (in media 350) μg/100 ml e la saturazione in ferro della transferrina è spesso inferiore al 15% (valori normali 20-25%). La transferrina viene però sempre più spesso misurata con tecniche immunologiche (ad es. la immunodiffusione radiale, che dà valori normali compresi tra 200 e 300 μg/100 ml).

La disponibilità di un test radioimmunologico di dosaggio della ferritina sierica ha favorito la diffusione di un importante accertamento diagnostico. La ferritina insatura (apoferritina), in condizioni di normalità, si trova nel siero in concentrazioni superiori ai 10 μg/100 ml (in media 40 nelle femmine e 170 nei maschi). Siccome la apoferritina è rilasciata dai poliribosomi solo dopo la incorporazione del ferro, in mancanza di ferro libero l'apoferritina rimane legata ai poliribosomi, sicché la sua concentrazione sierica si riduce al di sotto del limite minimo di normalità. Poiché i suoi valori sierici aumentano nelle a. ipocromiche sideropessiche (da malattie croniche), la determinazione della ferritinemia è utile nel distinguere questa forma dalle a. ferrocarenziali.

La ferritina, come la emosiderina, possiede un effetto magnetico detto «paramagnetismo», è cioè soggetta alla induzione magnetica da parte di campi esterni. È così pos-

sibile misurare la cosiddetta «suscettibilità magnetica», funzione del contenuto in ferro dei vari organi. Anche la tomografia computerizzata *dual-energy* può essere utilizzata per una stima del ferro di deposito.

Atransferrinemia congenita (I, 1859)

La atransferrinemia congenita, trasmessa da un gene autosomico recessivo e descritta fino a ora in soli 5 pazienti, può essere trattata, oltre che con la terapia trasfusionale, con la infusione di transferrina. Purtroppo la prognosi rimane sfavorevole.

Anemia ipocromica ipersideremica da autoanticorpi verso il recettore della transferrina

Si tratta di una malattia autoimmune, parzialmente correggibile con la somministrazione di ferro e di farmaci immunodepressori, legata alla insorgenza di autoanticorpi di tipo IgM verso il recettore della transferrina.

Anemia infettiva e anemia delle affezioni croniche (I, 1859)

La patogenesi di questa a. ipocromica ipersideremica sideropessica è stata ulteriormente chiarita con la scoperta che i macrofagi possiedono recettori specifici per la transferrina insatura oltre che per la transferrina satura, mentre gli eritroblasti possiedono solo recettori per quest'ultima. Ogni macrofago possiede circa 100.000 recettori per la transferrina insatura che vengono resi disponibili quando la cellula si attiva.

Un altro importante ruolo è sostenuto dalla lattoferrina, che viene liberata in forma insatura nel plasma dai neutrofili attivati in quantità che possono raggiungere i 4 g al dì.

La lattoferrina insatura compete con la transferrina insatura per il ferro libero e si lega ad appositi recettori sui macrofagi dove funzionerebbe come battericida; contemporaneamente però limita la disponibilità di ferro per il midollo. Quando la popolazione macrofagica si attiva e prolifera per far fronte a una infiammazione, il ferro viene accumulato nelle cellule infiammatorie e sottratto al midollo; contemporaneamente la transferrina insatura rimane intrappolata sui macrofagi.

La restrizione della disponibilità di ferro però non sembra essere di entità tale da giustificare da sola l'a. delle affezioni croniche che in parte è sostenuta anche da una depressione midollare di natura ancora non nota (metaboliti tossici per le cellule a rapido ricambio?).

Anemie sideroacrestiche o sideroblastiche. Le cosiddette anemie refrattarie

A causa della refrattarietà ai trattamenti finora conosciuti da parte della maggior parte dei pazienti affetti da questo tipo di a. (particolarmente nelle forme acquisite), il termine di «a. refrattaria», già usato da Vilter *et al.*, nel 1960 («a. refrattaria con midollo iperplastico») anche nella variante «a. sideroblastica refrattaria idiopatica», si divide, insieme alla dizione di «a. sideroblastica», i favori della maggior parte degli AA. di lingua inglese.

Noi insistiamo sulla maggior razionalità dell'uso del termine «a. sideroacrestiche» per quelle forme sia primitive che secondarie in cui la mancata utilizzazione del ferro è la causa principale dell'a., in quanto la sideroblastosi rappresenta una conseguenza di questo difetto come di svariati altri (a. con sideroblastosi secondaria), anche se solo nelle prime si osservano numerosi sideroblasti con la caratteristica morfologia ad anello.

Anemia sideroacrestica o sideroblastica ereditaria (I, 1864)

Nelle forme sicuramente dovute a una anomalia del cromosoma X è stata confermata la presenza regolare di una riduzione dell'attività dell'ALA-sintetasi. Ciò condiziona un rallentamento della sintesi di tutti i metaboliti a valle, compresa la protoporfirina eritrocitaria libera.

Nei pazienti che rispondono alla piridossina sono presenti varianti dell'ALA-sintetasi che possiedono un'aumentata K_m (parametro che caratterizza l'attività cinetica di un enzima) per il piridossal-5'-fosfato oppure sono instabili e abnormemente sensibili alle proteasi mitocondriali.

Nelle forme a ereditarietà indeterminata la situazione rimane ancora confusa, probabilmente per la eterogeneità dei difetti responsabili nei diversi ceppi familiari. È interessante il rilievo di una normale coproporfirina libera eritrocitaria in una vasta serie di pazienti, descritto da Pasanen *et al.* (1985).

Anemia sideroacrestica o sideroblastica acquisita (I, 1866)

Sono state acquisite nuove conoscenze riguardanti questa forma di a. — detta anche «a. sideroblastica refrattaria idiopatica» o «a. sideroblastica primaria» — per ciò che concerne il già ricordato frequente viraggio in direzione leucemica. Una leucemia — spesso una leucemia mieloide acuta o una mielomonocitica cronica — si presenta nel 10% di tutti i pazienti, ma è molto più frequente nei soggetti con pancitopenia e un eccesso di blasti midollari. Questa forma, detta RAEB (*Refractory Anemia with Excess Blasts*), è caratterizzata da un'alta frequenza di viraggio leucemico (1/3 dei casi) e da un'alta mortalità (la metà dei casi muore entro 1 anno).

A volte la trasformazione è verso un linfoma maligno, il mieloma multiplo, la mielofibrosi acuta (leucemia acuta megacarioblastica) o un'a. aplastica.

Questo comportamento della malattia è suggestivo per la sua natura mielodisplastica. Altri dati depongono per la natura clonale della a. sideroacrestica acquisita idiopatica: ad es. il dimorfismo della popolazione eritroide e le frequenti (50% dei casi) aberrazioni cromosomiche, quali la trisomia 8.20 q−, la perdita del cromosoma Y, la lesione della porzione terminale del braccio lungo del cromosoma 11.

Per quanto concerne gli altri aspetti ematologici delle a. sideroacrestiche acquisite, è stata segnalata la relativa frequenza di una trombocitosi — per cui le piastrine possono essere normali, aumentate o diminuite — e di una ferritinemia in media superiore di 10 volte il valore normale.

Anemie sideroacrestiche o sideroblastiche secondarie (I, 1869)

La lista dei *farmaci* capaci di determinare un'a. sideroacrestica si è allungata contemplando, oltre agli antitubercolari (comprensivi anche di pirazinamide ed etionamide, oltreché di isoniazide e cicloserina), al cloramfenicolo e alla desossipiridina, anche numerosi farmaci antiblastici quali agenti alchilanti, immunosoppressori, antimetaboliti, etc. È difficile dire quanta parte competa alla terapia e quanta alla malattia neoplastica nella genesi della sideroacrestia, che è più frequente nei mielomi trattati con melfalan e nell'Hodgkin trattato con polichemioterapia. Le a. sideroblastiche da chemioterapici non sono sensibili alla piridossina e spesso si trasformano in una leucemia acuta non linfatica.

Altre cause, meno comuni, di sideroacrestia sono la intossicazione da zinco e l'ipotermia.

È stata ulteriormente confermata la responsabilità della carenza nutrizionale di folati quale concausa preparatoria della a. sideroacrestica negli *alcolisti*. Studi sequenziali hanno dimostrato che la megaloblastosi da deficienza di folati precede la sideroblastosi. La carenza di piridossina e soprattutto la inibizione alcolica della sua trasformazione in

piridossal-5'-fosfato, coenzima dall'ALA-sintetasi, condiziona la trasformazione del midollo megaloblastico in sideroblastico. A tale risultato potrebbero inoltre concorrere l'effetto di un repressore della sintesi globinica attivato dall'alcol e l'effetto citotossico diretto dell'alcol sul midollo, che si esprime morfologicamente con una vacuolizzazione dei proeritroblasti.

Molta attenzione continua a essere dedicata all'a. da avvelenamento da *piombo*, soprattutto negli U.S.A. ove è particolarmente colpita la popolazione infantile di razza negra, anche se nella popolazione generale la piombemia media si è ridotta del 30% tra il 1976 e il 1980, principalmente in funzione della riduzione del contenuto in piombo della benzina.

L'inibizione dell'ALA-deidrasi, ancorché molto importante sul piano diagnostico per l'accumulo di ALA nel sangue e nelle urine, ove è facilmente determinabile, è di scarsa rilevanza nella patogenesi della sideroacrestia, poiché la sua concentrazione negli eritroblasti è circa 80 volte superiore al necessario, in condizioni normali.

Anche il difetto di ferrochelatasi (emesintetasi) non è rilevante, poiché il meccanismo centrale della sideroacrestia da piombo è l'inibizione del trasporto del ferro attraverso la membrana del mitocondrio, sicché la emesintetasi rimane priva di substrato e la protoporfirina libera eritrocitaria inutilizzata si accumula a livelli di 100-200 volte superiori al normale.

La ALA-sintetasi, lungi dall'essere ridotta, come era stato sostenuto in passato, viene incrementata per la derepressione indotta dalla carenza di eme.

Nonostante la carenza di ALA-deidrasi, parte dell'enorme quantativo di ALA sintetizzato inizia la via biosintetica della protoporfirina che, come si è detto, risulta accumulata nell'eritrocita. Questo accumulo da mancata utilizzazione determina un incremento della concentrazione di coproporfirinogeno III. Il porfobilinogeno urinario è normale, ciò che distingue questa situazione dalla porfiria acuta intermittente in cui anche l'escrezione del porfobilinogeno è aumentata.

La ridotta sintesi di eme condiziona un rallentamento di sintesi della globina. Il complesso globina-protoporfirina tende a chelare lo zinco e presenta una mobilità elettroforetica più rapida alla elettroforesi dell'emoglobina.

La a., simile a quella delle altre situazioni sideroacrestiche, se ne differenzia per alcuni aspetti. A parte la punteggiatura basofila che interessa in media non più del 2% delle emazie, è presente spesso un certo grado di emolisi con aumento delle resistenze globulari osmotiche e reticolocitosi. L'a. è più marcata nei bambini, per la frequente ferrocarenza di accompagnamento che può rendere difficile la diagnosi per la mancata elevazione della sideremia.

La sideroblastosi ad anello è meno importante che nelle altre a. sideroacrestiche.

Per gli altri sintomi e il quadro della intossicazione da piombo si rimanda alla voce SATURNISMO (XIII, 2070).

Anemia sideroacrestica piridossinosensibile (I, 1870) *e terapia delle anemie sideroacrestiche (o sideroblastiche)* (I, 1872)

Mentre prima si era ritenuto che le a. sideroacrestiche rispondenti alla piridossina fossero unificabili in rapporto a questa caratteristica, nonostante non esistesse, come già sottolineato nella prima stesura di questa voce, alcuna prova del fatto che si trattasse di una forma nosologicamente distinta, oggi si è dell'opinione che la stragrande maggioranza dei pazienti che rispondono alla piridossina siano affetti da una forma congenita. Infatti circa la metà dei pazienti con una a. sideroacrestica ereditaria ha una risposta completa e persistente finché il trattamento viene proseguito, con remissione dell'a. e riduzione della sideremia ma con persistenza della microcitosi e del dimorfismo eritrocitario. Un ulteriore 20% mostra una risposta subottimale. Nelle forme acquisite invece solo il 5% dei pazienti risponde alla piridossina e spesso solo parzialmente entro i tre mesi del tentativo terapeutico che va eseguito in ogni caso.

Alcuni pazienti refrattari alla piridossina e al folato e alla somministrazione parenterale di piridossalfosfato vanno incontro a una riduzione dell'a. dopo un trattamento con androgeni (ad es. mesterolone 50-200 mg). Sono stati inoltre descritti alcuni casi in cui la terapia con immunodepressori ha indotto sorprendentemente la remissione.

Nei pazienti con evidente sovraccarico marziale e soprattutto in quelli che rispondono alla piridossina, ma secondo alcuni anche nei pazienti refrattari che lo possono sopportare, un ciclo di salassi può comportare un miglioramento ematologico e certamente provoca una riduzione del danno dovuto all'accumulo di ferro nei parenchimi e nel muscolo cardiaco. In tutti si impone il trattamento con desferioxamina, più efficace se effettuato per infusione continua con micropompe portatili.

Nel caso di avvelenamento da piombo il trattamento chelante viene effettuato con il dimercaprolo (BAL) (4 mg/kg ogni 4 h i. m.) seguito da EDTA calcico (10 mg/kg) da continuare a cicli di 5 giorni finché la piombemia si stabilizza al di sotto dei 40 μg/100 ml.

Sindromi talassemiche (I, 1875)

L'inclusione di alcune notizie riguardanti l'importantissimo capitolo delle talassemie nella voce ANEMIE — in presenza delle voci specifiche TALASSEMIE ed EMOGLOBINOPATIE — era motivata dalla necessità di descrivere sommariamente le caratteristiche biomorfologiche che erano alla base della malattia e che ne consentivano l'inserimento in un preciso settore della classificazione mista sequenziale adottata.

Negli ultimi anni sono andate accumulandosi moltissime nuove nozioni riguardanti l'assetto genetico e molecolare delle varietà classiche e di nuove varianti riconosciute di talassemie ed emoglobinopatie, per le quali rimandiamo alle specifiche voci (V. EMOGLOBINOPATIE*; TALASSEMIE).

ANEMIE IPERCROMICHE-ANEMIE MEGALOBLASTICHE (I, 1881)

SOMMARIO

Natura del difetto nelle anemie megaloblastiche (I, 1889)

Come era stato ricordato in precedenza, il N^5- metil-FH4, dopo aver lasciato il plasma ed essere entrato nelle cellule, cede il suo gruppo metilico alla omocisteina per dare origine a metionina e FH4 libero. Questa reazione è cobalaminodipendente. La conversione del FH4 nel coenzima folico attivo per la timidilatosintetasi (il $N^{5,10}$-metilen-FH4) passa attraverso la riconiugazione del FH4 a formare un folilpoliglutammato contenente da 5 a 7 residui di glutammato.

Il folilpoliglutammato costituisce una forma di deposito del folato che può essere riconvertito dalle coniugasi lisosomali in una forma monoglutammica convertibile a $N^{5,10}$-metilen-FH4.

L'inibizione della attività timidilatosintetasica, folicodipendente, fa sì che il desossiuridilato monofosfato venga convertito preferenzialmente a desossiuridilato trifosfato

(DUTP), che viene in parte incorporato nel DNA al posto del desossitimidilato trifosfato.

Ciò comporta errori nella ricopiatura dei filamenti e la necessità di riarrangiamenti che rendono conto del rallentamento della fase S e delle anomalie cromosomiche presenti nei megaloblasti.

Cinetica della Vit. B_{12} (I, 1892)

Il plasma contiene diverse proteine vettrici della Vit. B_{12}, dette transcobalamine (TC). La TC I lega circa il 75% della Vit. B_{12} presente nel plasma in condizioni di digiuno. La sua capacità di legare la vitamina è però limitata (circa 330 pg/ml), mentre per la Vit. B_{12} la TC II, che normalmente lega solo una minor parte della Vit. B_{12} presente nel plasma, ha un'affinità almeno tre volte superiore a quella della TC I; essa inoltre è delegata al trasporto della vitamina ai recettori delle cellule, sicché costituisce la TC fisiologicamente più importante.

La TC II, un'alfaglobulina di sintesi epatica, si lega a recettori specifici presenti sulle cellule endoteliali nella misura di circa 1000 per cellula. Il complesso TC II-cobalamina viene quindi internalizzato nella cellula, ove delle proteasi liberano la cobalamina dalla proteina vettrice e la cedono poi ai tessuti.

La TC III, di origine leucocitaria, ha una destinazione fisiologica incerta.

Al contrario di quanto ritenuto in passato, una riduzione del contenuto eritrocitario in folati non è solamente espressione di una carenza in folati, ma può essere secondaria anche al difetto di Vit. B_{12}. Infatti il trasporto del folato attraverso la membrana eritrocitaria è dipendente dalla sua demetilazione metilcobalaminodipendente associata alla attività della omocisteina-metiltransferasi.

Errori congeniti dell'assorbimento, del trasporto e del metabolismo della Vit. B_{12} (I, 1911)

Studi effettuati subito dopo la preparazione della prima stesura della voce hanno dimostrato che nella sindrome di Imerslund non solo esiste una normalità delle cellule della mucosa ileale, ma anche che la loro dotazione in recettori per il fattore intrinseco legato alla cobalamina è normale. Si pensa pertanto che il difetto risieda nel trasporto della cobalamina all'interno delle cellule intestinali.

Sono inoltre state descritte alcune a. megaloblastiche congenite dovute a *deficienza* o *anomalie* della *transcobalamina II*. La a. megaloblastica è grave, talora associata a sindrome spruiforme e ipogammaglobulinemia, ma risponde a dosi di 1-2 mg di idrossicobalamina.

Inadeguata utilizzazione dell'ac. folico (I, 1921) **e anemia megaloblastica da alterata sintesi del DNA** (I, 1925)

Nel tempo, sono stati introdotti nell'uso clinico numerosi nuovi farmaci che possono interferire con l'utilizzazione o l'assorbimento dell'ac. folico. Altri invece ne producono un più rapido catabolismo, come sembra sia il caso della fenitoina, che sembrerebbe indurre la sintesi delle ossidasi microsomali, responsabili di un aumentato catabolismo ossidativo del folato.

Altri farmaci che riducono i livelli sierici di folato e che possono essere causa di un'a. megaloblastica sono la glutetimide, la sulfasalazina e il protossido di azoto. Questo gas (detto «gas esilarante») usato come anestetico, determina megaloblastosi anche per esposizioni brevi (1 o più ore). L'effetto è prodotto da un blocco per ossidazione della rigenerazione della metilcobalamina, che riproduce una condizione sovrapponibile (talora con associata neuropatia) a quella dovuta a un difetto di Vit. B_{12}. Siccome il danno neurologico compare solo per uso cronico di questo gas, ad es. nei tossicodipendenti, può essere sufficiente la prevenzione della megaloblastosi midollare con la somministrazione di ac. folinico (30 mg) prima e 12 h dopo l'anestesia.

Tutti i farmaci antiblastici che interferiscono con la sintesi del DNA inducono una megaloblastosi, che può costituire un problema clinico grave quando è provocata da inibitori delle diidrofolicoreduttasi, timidilatosintetasi, ribonucleotide-reduttasi o DNA-polimerasi.

Stante il frequente uso di chemioterapici da soli o in associazione in schemi di trattamento talora molto aggressivi, ci sembra utile integrare quanto già scritto con una sintetica revisione dei dati disponibili sugli antagonisti dell'ac. folico e gli antimetaboliti.

Anche gli agenti alchilanti (mostarda azotata, busulfano, melfalan, clorambucil e soprattutto la ciclofosfamide) danneggiano o legano il DNA, ma le modificazioni megaloblastiche così indotte non giungono mai a determinare la comparsa di una franca a. megaloblastica.

1. *Antagonisti dell'ac. folico.* – L'*ametopterina (metotrexate)* e l'*aminopterina* sono inibitori specifici e potenti della diidrofolicoreduttasi, sicché si viene a realizzare una rapida riduzione di coenzimi folici attivi e pertanto un blocco della sintesi di desossitimidilato monofosfato (dTMP). Gli effetti tossici — persino fatali — del blocco prodotto da alte dosi di metotrexate possono essere evitati con la somministrazione di ac. folinico, che supera il blocco enzimatico. È così possibile usare dosi particolarmente elevate di metotrexate (specie se per iniezione locoregionale) seguite entro 1-2 h dalla somministrazione «di salvataggio» di ac. folinico per via sistemica.

Gli altri antagonisti dell'ac. folico (*pirimetamina*, *pentamidina*, *triamterene*, *trimetoprim*, *dapsone*) presentano un'affinità per la diidrofolicoreduttasi 10-100 volte minore di quella del metotrexate. Sono così raramente causa di megaloblastosi a meno che non siano dati in combinazione (pirimetamina e trimetoprim o dapsone).

2. *Antimetaboliti.* – Le alterazioni megaloblastiche più gravi e frequenti si presentano in rapporto all'uso di 5-fluorouracile, citosinarabinoside e idrossiurea.

Il *5-fluorouracile* viene utilizzato per la sintesi di fluorodesossiuridilato che inibisce selettivamente la timidilatosintetasi e pertanto determina i già descritti errori di costruzione del DNA, causa di megaloblastosi.

La a. megaloblastica da *idrossiurea* è invece dovuta al blocco della ribonucleotide-reduttasi che diminuisce congiuntamente la disponibilità di ATP, CTP, UTP e GTP per la sintesi di DNA.

Il *citosinarabinoside (Ara-C)* invece si trasforma nel nucleoside ara-CTP che agisce da inibitore competitivo del d-CTP; il blocco del DNA è dovuto a una interferenza sulla DNA-polimerasi.

3. *Altre condizioni di anemia megaloblastica da alterata sintesi del DNA.* – La *sindrome di Lesch-Nyhan* è una sindrome autistica caratterizzata da una ossessione automutilativa, da altri problemi mentali e neurologici e da un'a. megaloblastica non responsiva alla somministrazione di folati ma sensibile a quella di adenina. Il difetto centrale è rappresentato da una alterazione del metabolismo purinico sostenuta da una deficienza dell'enzima ipoxantinaguaninafosforibosiltransferasi, ereditata come carattere recessivo legato al sesso (v. LESCH-NYHAN, SINDROME DI).

Altri aspetti megaloblastoidi o francamente megaloblastici sono infine riscontrabili in alcune emopatie quali le *a. aplastiche*, le *a. sideroblastiche* e soprattutto, la *eritroleucemia*.

ANEMIE EMOLITICHE

SOMMARIO

PREMESSA

Metabolismo energetico eritrocitario (I, 1936)

L'importanza metabolica connessa con la fosforilazione della gliceraldeide-3-fosfato e il connesso ciclo di Rapoport-Luebering merita una sottolineatura.

Sia l'enzima gliceraldeide-3-fosfatodeidrogenasi che il suo coenzima NAD^+ si trovano sotto forma di complesso sul lato interno della membrana eritrocitaria, dove intrappolano il fosfato che entra attraverso la membrana per diffusione diretta, incorporandolo nell'1,3 DPG.

La conversione di parte dell'1,3 DPG nel composto più stabile ma di minor potenziale energetico 2,3 DPG possiede almeno 2 finalità, già ricordate. Una di queste è rappresentata dalla capacità del 2,3 DPG di diminuire l'affinità della deossiemoglobina per l'ossigeno. La seconda funzione svolta dallo *shunt* di Rapoport-Luebering è quella di disaccoppiare la glicolisi con la produzione di energia.

Il rapporto tra sintesi di 1,3 DPG e 2,3 DPG è condizionato dal rapporto ADP/ATP: una sua diminuzione (così come un aumento della desaturazione emoglobinica) induce l'attivazione del ciclo di Rapoport-Luebering e la sintesi di 2,3 DPG.

Un'ultima importante trasformazione connessa con la sintesi di 1,3 DPG è la riduzione del NAD^+ a NADH, che è strettamente necessario alla successiva riduzione del piruvato a lattato. Siccome il NADH è anche cofattore della metemoglobinreduttasi, la formazione anche di tracce di metemoglobina è causa di accumulo di piruvato che non può essere trasformato in lattato.

La normale velocità di consumo di glicoso è di 2 mmol/l cellule/h e quella di produzione dell'ATP è di 4 mmol/l cellule/h. Di questa energia 1/4 è devoluto al funzionamento della pompa del sodio e assicura il passaggio attraverso la membrana di 3 mEq/l cellule/h di Na^+ e 2 di K^+. La seppur limitata capacità di adeguamento della velocità della glicolisi, fino al suo raddoppiamento, può così provvedere a contenere aumenti anche sensibili del flusso di elettroliti attraverso la membrana.

La Na^+-K^+-ATPasi, che funziona da pompa del sodio, è un tetramero $\alpha_2\beta_2$. La grossa catena α attraversa l'intera membrana, presentando sul polo interno alla cellula un sito di legame per l'ATP e un sito capace di legare 3 ioni Na^+. Le due catene α delimitano un sottile canale di attraversamento della membrana. Si suppone che la fosforilazione consenta la dilatazione del foro interno del canale e l'ingresso di 3 Na^+ che sono poi trasportati verso il foro esterno del canale dove vengono scambiati con 2 K^+ collocati sul polo esterno, ad alta affinità per il K^+, della catena α. Successivamente alla defosforilazione il canale riassume la configurazione originale introducendo i 2 K^+ all'interno della cellula.

La faccia interna della membrana eritrocitaria contiene 2 diversi tipi di *loci* di legame del Ca^{2+}, di cui uno serve per collegare le strutture di membrana mentre l'altro è rappresentato dal polo interno, ad alta affinità per il calcio, della Ca^{2+}-ATPasi.

Il lento ingresso passivo del Ca^{2+} (1 µmol/l cellule/h) è contrastato dalla estrusione attiva da parte di una ATPasi Ca^{2+}-Mg^{2+} che funziona come l'ATPasi Na^+-K^+ utilizzando un ATP ogni 2 Ca^{2+} estrusi. L'effetto di questa pompa è indispensabile nel mantenere la deformabilità eritrocitaria; l'aumento del Ca^{2+} intracellulare condiziona un irrigidimento della membrana che può contribuire ai processi di allontanamento delle cellule senescenti (Anderson *et al.*, 1977).

La produzione di energia da parte dell'eritrocita provvede a una funzione di importanza vitale, quella di mantenere il proprio centenuto lontano dall'equilibrio *redox* (White *et al.*, 1978). Infatti l'elevato contenuto di O_2 dell'eritrocita porterebbe all'incenerimento della cellula se i suoi componenti raggiungessero l'equilibrio *redox*. Anche per questo l'eritrocita utilizza a fini energetici la glicolisi, meccanismo che è «isolato» dagli effetti pericolosi del carico di O_2 trasportato dalle cellule (Jandl, 1987). Si comprende pertanto l'importanza del sistema antiossidante costituito dalla rigenerazione del NADPH e del GSH, assicurato dallo *shunt* dell'esosomonofosfato.

Una caratteristica essenziale del ciclo dell'esosomonofosfato è la sua flessibilità di risposta alle richieste metaboliche. Infatti questo sentiero può accelerare la sua attività fino a 30 volte il regime di riposo, quando si realizzi un accumulo di substrati ossidati. Attraverso reazioni complesse il bilancio finale di una stimolazione ossidativa sufficientemente intensa è che 1/3 degli atomi di carbonio del glicoso sono bruciati ad anidride carbonica con un equivalente consumo di moli di O_2.

Senescenza, lisi e catabolismo degli eritrociti (I, 1937).

Le numerose alterazioni del metabolismo energetico e strutturali che sono dimostrabili negli eritrociti senescenti (oltre i 100 giorni di vita) sono certamente connesse con le modifiche che rendono le cellule riconoscibili dal sistema reticoloistiocitario (SRI) e da questo allontanate, ma nessuna di esse può essere considerata causale.

La scoperta che il siero normale contiene autoanticorpi IgG che si legano ad antigeni che compaiono sulla membrana degli eritrociti senescenti, ha fatto supporre che questo meccanismo (Low *et al.*, 1985), o l'attacco di anticorpi IgG anti-Gal (Galili *et al.*, 1986), possa condizionare la eliminazione delle emazie invecchiate. Anche questa ipotesi rimane da provare.

Sembra molto probabile che una determinante della vitalità dei globuli rossi sia la fluidità della loro membrana, che si riduce con l'invecchiamento, probabilmente attraverso l'effetto irrigidente di legami che si stabiliscono tra Hb e spectrina (Snyder *et al.*, 1985). La deformabilità eritrocitaria viene inoltre a essere compromessa negli eritrociti senescenti anche a causa dell'aumento della concentrazione emoglobinica, dovuto alla disidratazione cellulare. È verosimile che l'irrigidimento dell'eritrocita ne causi la frammentazione e la pronta eliminazione da parte del SRI (Jandl, 1987).

ANEMIE EMOLITICHE DA CAUSA INTRACORPUSCOLARE

Sferocitosi ereditaria (I, 1951)

La possibilità che il *difetto genetico* possa essere *ereditato secondo una modalità di tipo recessivo* in alcuni ceppi familiari sembra confermata da alcune osservazioni, confortate dal fatto che in alcuni pazienti con sferocitosi grave e la presenza di un difetto quantitativo di spectrina eritrocitaria simile a quello osservabile in animali con trasmissione recessiva della malattia i genitori siano ematologicamente normali ma consanguinei (Agre *et al.*, 1985).

Nonostante numerose ricerche siano state effettuate sul meccanismo che condiziona la progressiva riduzione della estensione della membrana (e pertanto del rapporto superficie/volume delle cellule) che conduce all'aumento della sfericità eritrocitaria durante ogni passaggio nel circolo dei cordoni splenici, ancora si discute se si realizzi una contrazione della membrana, la eluzione di sue porzioni o la perdita di vescicole o frammenti eritrocitari circondati da membrana.

L'ipotesi più accettata è che la maggior lassità dello scheletro proteico condizioni una diminuzione della resistenza meccanica della membrana, ciò che comporta una perdita traumatica di vescicole ricoperte di membrana. Se le vescicole sono sufficientemente piccole si può realizzare una consistente riduzione della superficie a fronte di una trascurabile riduzione del volume cellulare dell'eritrocita. Questa ipotesi però manca del sostegno di reperti ultramicroscopici e non spiega il fatto che la riduzione di superficie sia maggiore della perdita di lipidi di membrana (Sugihara *et al.*, 1984).

Non è neppure certo che l'aumentata permeabilità al Na^+ sia la maggior determinante della distruzione cellulare *in vivo* perché la sua entità non è correlata con quella della emolisi nei diversi pazienti; questa discrepanza è peraltro giustificabile con il variabile intervento da caso a caso di meccanismi accessori, in particolare l'attività splenica di rimozione.

Per quanto riguarda le alterazioni del citoscheletro dello sferocita sono stati dimostrati numerosi difetti riguardanti la spectrina e la proteina 4.1. Mentre un difetto quantitativo (circa il 50%) della presenza di spectrina è stato descritto solo nei sopraricordati casi con modello di ereditarietà probabilmente recessiva, sono state reperite per lo più alterazioni della affinità della spectrina per la proteina 4.1, che stabilizza i legami spectrina-actina che collegano lo scheletro cellulare (Tyler *et al.*, 1980).

Tra le infezioni che possono scatenare una crisi aplastica nei pazienti con sferocitosi ereditaria (e che, nei casi di iperemolisi compensata possono causare epidemie di a. in diversi membri di famiglie con questa malattia) sono particolarmente frequenti quelle da parvovirus (Young e Mortimer, 1984). Il parvovirus umano possiede infatti un forte tropismo per i precursori eritrocitari e può causare aplasie eritroidi gravissime. Le crisi emolitiche invece si presentano per quelle infezioni che causano aumento della splenomegalia o quali complicanze della gravidanza. Quest'ultima condizione è accompagnata frequentemente da crisi megaloblastiche, cioè da crisi anemiche dovute a deficienza relativa di folati, nei soggetti con sferocitosi ereditaria.

Stomatocitosi e altre forme similsferocitiche (I, 1958)

È stato confermato da diversi studi che il difetto centrale della *stomatocitosi ereditaria* è la abnorme permeabilità ai cationi, superiore di 15-40 volte il normale.

L'aumento della concentrazione intracellulare di Na^+ è molto superiore alla deplezione in K^+ sicché la concentrazione cationica è superiore del 30% rispetto al normale. Questo fatto condiziona l'idratazione e il rigonfiamento dell'eritrocita che può raggiungere un volume medio di 150 fL (femtolitri). Anche qui sono state descritte alterazioni del citoscheletro riguardanti la spectrina e i suoi legami con le altre proteine strutturali.

Anche nella *malattia da Rh nullo* è presente una disfunzione di membrana associata a un'abnorme permeabilità al potassio, probabilmente dovuta al fatto che gli antigeni Rh partecipano alla struttura delle membrane, al contrario degli antigeni AB0 e H. Le cellule alterate presentano un fenotipo sferocitico o stomatocitico. L'a. è abitualmente assai lieve.

Tra le forme di a. emolitica mal definita correlabili con il difetto della sferocitosi ereditaria va ricordata la *xerocitosi ereditaria*, dimostrante un peculiare aspetto morfologico eritrocitario, consistente nella coesistenza di cellule crenate, cellule a bersaglio ed echinociti, con volume cellulare lievemente aumentato. La deformazione cellulare, dovuta alla disidratazione per riduzione del potassio intracellulare, condiziona una iperosmoresistenza. L'a. è modesta, la splenectomia inefficace.

Ellittocitosi ereditaria (I, 1958)

Le alterazioni del citoscheletro dimostrabili nella ellittocitosi ereditaria sono risultate di diverso tipo. La varietà più rappresentata è quella sostenuta da un'anomalia della associazione dei dimeri di spectrina a formare tetrameri o complessi di aggregazione più elevati. Questo difetto di polimerizzazione è dovuto nella maggior parte dei casi a una anomalia della regione della catena α della spectrina nota come dominio α_1; questa anomalia può essere di almeno tre diversi tipi.

In altri casi il difetto di polimerizzazione è dovuto a un polimorfismo dei domini II o III (Marchesi *et al.*, 1986), o alla delezione della parte C-terminale (subunità β_1) della catena β della spectrina.

Un'altra variante di ellittocitosi ereditaria è sostenuta da una deficienza di proteina 4.1, che può essere di grado intermedio nello stato eterozigote o addirittura totale negli omozigoti, che presentano una gravissima anemizzazione.

Sono inoltre state descritte altre alterazioni, ad es. un difetto di legame della spectrina alla anchirina, la mancanza totale di glicoforina e proteina 4.1, una anomalia della proteina 4.1.

È degno di nota il fatto che le varianti con anomalia della proteina 4.1 presentano un grado variabile di sferocitosi.

Mentre nella varietà più comune di ellittocitosi l'a. è assente o solo modesta (tranne che nei soggetti omozigoti che presentano a. grave) e la presenza di sferociti accanto agli ellittociti è di entità minima, nella varietà detta di *ellittocitosi ereditaria sferocitica* l'a. è sensibile e la sferocitosi è frequente o addirittura prevalente sulla ellittocitosi. Questa varietà è sostenuta dalla trasmissione ereditaria di 2 geni non allelici (l'uno della ellittocitosi, l'altro della sferocitosi) e a tutti gli effetti è assimilabile alla sferocitosi ereditaria.

La *ellittocitosi ereditaria stomatocitica* è una variante molto frequente in Malesia, trasmessa da un gene autosomico recessivo, che si presenta con una commistione di ellittociti, stomatociti classici e altri con due aree di pallore centrale. Il difetto è associato a una imperfetta espressione di molti antigeni gruppoematici tra cui il *Duffy* (che serve come recettore per il *P. vivax*) e l'En-a (recettore del *P. falciparum*), ciò che conferisce a questi eritrociti una resistenza all'infezione malarica (Kidson *et al.*, 1981).

La *piropoichilocitosi ereditaria*, rara alterazione praticamente limitata alla razza negra, è caratterizzata dalla presenza di una intensa poichilocitosi con schistociti, ellittociti, sferociti fortemente microcitici. L'anomalia è sostenuta da diverse mutanti di spectrina accomunate da alterazioni dei domini di contatto della catena α (Knowles *et al.*, 1983).

Acantocitosi (I, 1961)

Le cause di acantocitosi secondaria, diverse da quella della abetalipoproteinemia, comprendono anche la epatite neonatale, la picnocitosi infantile — una sindrome emolitica transitoria di natura ignota —, la assenza dell'antigene eritrocitario Kx (nota come gruppo ematico McLeod), l'anoressia nervosa, la malnutrizione, il mixedema.

La causa della presenza di emazie spinose nelle gravi epatopatie, che nel 5-10% dei cirrotici gravi può acquisire l'andamento di un'a. emolitica grave, è sostenuta dall'accumulo nel plasma di una lipoproteina patologica ad alta densità, estremamente ricca in colesterolo libero: quest'ultimo viene ceduto in maniera eccessiva alla membrana eritrocitaria (Owen *et al.*, 1985). Questo fenomeno aumenta a dismisura l'estensione della membrana, che assume aspetto spinoso, inibisce la pompa del Na^+ e del K^+ e riduce la deformabilità degli eritrociti che vengono così intrappolati e lisati nella milza. La splenectomia rappresenterebbe pertanto la misura terapeutica più efficace se non risultasse di così alto rischio in questi pazienti con grave ipertensione portale e coagulopatici. Gli ipolipidemizzanti non sono risultati efficaci.

Anemie emolitiche enzimopeniche. Anemie emolitiche congenite non sferocitiche (I, 1963 e segg.)

Alcuni AA. ancora oggi (ad es. Jandl, 1987) raggruppano sotto il nome di «a. emolitiche a corpi di Heinz» le iperemolisi causate da danneggiamento ossidativo degli eritrociti (da farmaci ossidanti, da difetto di G6PD, da difetto di sintesi o da riduzione del glutatione) e usano il termine «a. emolitiche congenite a corpi di Heinz» per la malattia da Hb instabili.

Insistiamo nel sostenere che questa classificazione è confusiva, perché la stragrande maggioranza delle a. del primo gruppo è congenita quanto quella del secondo gruppo e nel ritenere più opportuno identificare le diverse forme morbose in rapporto alle loro cause (enzimopenie, emoglobine instabili) più che non in funzione del reperto morfologico che può conseguire alle une come alle altre.

I farmaci elencati nella tab. XV di col. 1973 del I volume, dati a dosi sufficienti e in particolare a pazienti con insufficienza epatica o renale, possono provocare emolisi e comparsa di corpi di Heinz in qualsiasi individuo. Certamente la presenza di difetti congeniti del metabolismo enzimatico — il più frequente è rappresentato dal difetto di G6PD — o della stabilità dell'emoglobina può rendere i pazienti assai più sensibili agli effetti tossici di questi farmaci ossidanti.

Peraltro non vanno sottovalutate né l'importanza diagnostica legata alla dimostrazione dei corpi di Heinz, quale espressione della precipitazione intracellulare di Hb denaturata e di ossidazione dei gruppi tiolici di membrana, né le conseguenze che la loro presenza comporta per la sopravvivenza della cellula.

La adesione che i corpi di Heinz contraggono con la membrana eritrocitaria attraverso lo stabilirsi di legami idrofobici ne provoca deformazione, irrigidimento e alterazioni della permeabilità. La plasticità della cellula è fortemente compromessa e la presenza di voluminosi e rigidi corpi di Heinz al suo interno comporta un maggior sequestro splenico degli eritrociti che ne sono portatori, incapaci di deformarsi a sufficienza per scivolare attraverso le strette fenestrature della membrana basale che separa i cordoni della polpa dei seni.

Favismo itteroemoglobinurico e forme emolitiche assimilabili (I, 1969)

Il principio tossico presente nelle fave sembra essere costituito dalla vicina e dalla convicina, glicosidi della divicina e dell'isouramile, agliconi primidinici tipici della *Vicia fava* (Chevion e Hawok, 1983). Questi principi sono forti agenti riducenti che attivano l'O_2 a formare radicali di ossigeno liberi; questi conducono alla ossigenazione di intermedi pirimidinici che vengono riciclati a spese del GSH, similmente a quanto avviene con i farmaci ossidanti. Superata la capacità riduttrice del sistema G6PD-GSH, questi derivati pirimidinici provocano una saldatura ossidativa delle proteine del citoscheletro alla Hb, risultante nella formazione di voluminosi aggregati polipeptidici (Mavelli *et al.*, 1985).

Il danno strutturale comporta una inattivazione della pompa del Ca^{2+} con aumento di 10 volte del calcio di membrana e corrispondente perdita di K^+. Il disordine elettrolitico aumenta la rigidità della membrana indotta dalle modificazioni strutturali e precipita l'emolisi.

Le numerose varianti di G6PD via via individuate sono state classificate secondo una nomenclatura standard in diverse classi (tab. I). Tutte le varianti, a eccezione delle G6PD A, B e A- sono identificate con nomi geografici. Le varianti di classe 3 (in particolare la G6PD A-) espongono i portatori a emolisi (probabilmente correlata con la ipertermia) nel corso di alcune infezioni, quali quelle da salmo-

TAB. I. VARIETÀ PIÙ COMUNI O PIÙ RAPPRESENTATIVE DI G6PD
(da Beutler, 1983 e da Jandl, 1987)

Classe	Aspetti clinici	Attività enzimatica	Mobilità elettroforetica		
			veloce	normale	lenta
1	Anemia emolitica congenita non sferocitica	Forte deficienza	Charleston (8)	Boston (20)	Chicago (17)
2	Emolisi da esposizione a ossidanti (o *Vicia fava*)	Forte deficienza	Markam (10)	Mediterranea (12)	Panay (19)
3	Emolisi da esposizione a ossidanti, acidosi, infezioni	Lieve deficienza	A-, Canton Debrousse (18)	Mahidol (6)	Atene (18)
4	Assenti	Normale	$A(A^+)$ (6)	$B(B^+)$ (1)	Baltimora, Austin (7)
5	Assenti	Aumentata	Hektoen	—	—

I numeri tra parentesi indicano il numero delle varianti autentiche presenti in ciascuna categoria elettroforetica.

nelle, coliformi, streptococchi, rickettsie o da virus influenzali o epatitici. In quest'ultimo caso, il difetto di detossificazione collegato alla epatopatia può aggiungere un elemento concausale al meccanismo emolitico. Anche la chetoacidosi diabetica può precipitare l'emolisi in presenza di questo gruppo di varianti. Le varianti di classe 4 e 5 costituiscono il risultato di assetti genetici che non sono causa di malattie.

Anemia emolitica congenita non sferocitica da difetto di G6PD (I, 1977)

Le numerose varianti di G6PD riunite nella classe I sono la più frequente causa di a. emolitica congenita non sferocitica dovuta alla carenza di questo enzima. Anche qui la causa principale di emolisi (cronica, di grado moderato, non sensibile alla splenectomia) è costituita dall'irrigidimento della membrana eritrocitaria le cui proteine, soprattutto la spectrina, vanno incontro a saldatura ossidativa; ne consegue una maggior fragilità dell'eritrocita che lo espone a più facile lisi, soprattutto nel circolo epatico e splenico.

In alcuni pazienti di questa categoria è stata descritta una minor resistenza alle infezioni che è stata correlata alla presenza della stessa deficienza enzimatica anche nei granulociti.

Altre deficienze enzimatiche della via dell'esosomonofosfato (I, 1979)

Sia la *glutationreduttasi* che la *glutationperossidasi* possono manifestare delle deficienze da cause alimentari, per carente apporto di cofattori necessari alla loro attività (la riboflavina per la prima, il selenio per la seconda). Né la deficienza alimentare ne quella congenita di questi due enzimi possono però comportare la comparsa di un'a. emolitica congenita non sferocitica, al contrario di quanto affermato in occasione delle prime segnalazioni. È stata invece confermata la possibilità che la deficienza di glutationreduttasi possa essere causa di favismo.

Rimane confermato anche il quadro clinico descritto per la deficienza di *glutationsintetasi*, che può interessare tutti i tessuti.

Nei casi più gravi la gammaglutamilcisteina non utilizzata per la sintesi del glutatione viene scissa in cisteina e ossiprolina, che produce una grave acidosi, causa di deterioramento neurologico progressivo.

Simili e, anzi, più gravi e complesse alterazioni neuromuscolari si presentano insieme ad a. emolitica di tipo non sferocitico nella rara deficienza di glutatione indotta dalla carenza dell'enzima *gammaglutamil-cisteinasintetasi*.

Altri difetti enzimatici eritrocitari causa di anemia emolitica non sferocitica (I, 1976, 1982 e segg.)

Deficienza di esochinasi (HK)

Sono state descritte altre 10 famiglie con questo difetto, sempre dovuto a sottotipi della HKI e pertanto limitato ai soli eritrociti e, forse, al cervello. In due famiglie anche gli eterozigoti presentavano a.

In tutti i pazienti sono dimostrabili livelli subnormali di HK. Siccome la HK si riduce con l'età degli eritrociti, la reticolocitosi presente nei pazienti con emolisi innalza in maniera spuria la concentrazione dell'enzima.

Deficienza di fosfoesosoisomerasi (o glicosofosfatoisomerasi: GPI)

Sono note almeno 30 famiglie affette. La deficienza interessa tutti i tessuti, sicché oltre all'a. possono essere presenti, nei casi più gravi (omozigoti o doppi eterozigoti per le numerose varianti descritte), alterazioni neuromuscolari e ritardo mentale.

Deficienza di fosfofruttochinasi (PFK)

Questo enzima è un tetramero composto di subunità diverse nel muscolo (M), nei granulociti (L) e in altre cellule, linfociti, fibroblasti, piastrine, rene, cervello (F).

L'enzima eritrocitario è indifferentemente composto da subunità M e L in tutte le combinazioni possibili (M4, L4, M2L2, M3L1, M1L3). Nei pazienti in cui manca la sintesi di subunità M è presente una grave miopatia e gli eritrociti contengono una quantità ridotta di enzima composto di sole subunità L; vi può essere a. come anche eritrocitosi, a causa dello spostamento a sinistra della P_{50} (*oxygen half-saturation pressure of hemoglobin*) dovuto alla deficienza di 2,3 DPG. Se manca la sintesi della subunità L vi è emolisi senza miopatia.

Deficienza di difosfogliceromutasi (DPGM)

Quest'enzima e la 2,3 DPG-fosfatasi rappresentano l'effetto di due siti enzimatici presenti sulla stessa molecola. La deficienza totale dell'enzima determina una maggior efficienza metabolica dell'eritrocita, che contiene una maggior quantità di ATP. Al contrario di quanto sembrava in passato non vi è a., in questa condizione, ma poliglobulia, a causa dello spostamento a sinistra della curva di dissociazione dell'O_2 (Rosa, 1978), come nei casi in cui era stata descritta in passato una carenza di 2,3 DPG-fosfatasi isolata.

Deficienza di fosfoglicerochinasi (PGK)

La deficienza di PGK è l'unico difetto enzimatico del ciclo di Embden-Meyerhof ereditato come carattere legato al sesso. Il gene struttutale deputato alla sintesi di questo enzima si trova infatti collocato sul braccio lungo del cromosoma X. La deficienza di PGK è pertanto completa (e riguarda anche leucociti e tessuto nervoso) nei maschi affetti, mentre è di tipo intermedio nelle femmine portatrici.

La deficienza di PGK è causa di un innalzamento della concentrazione di 2,3 DPG e di una riduzione di quella di ATP, a motivo della deviazione del 3 DPG verso una via metabolica a bassa resa; la conseguente disfunzione della pompa sodio-potassio è all'origine della emolisi e della a. che si instaura insieme a un ritardo mentale a altri disturbi neurologici nei maschi affetti.

Deficienza di piruvicochinasi (PK)

Sono noti almeno 300 casi di difetto di PK eritrocitaria, sicché questo difetto è, per frequenza, secondo solo a quello di G6PD.

La PK è un tetramero formato da 2 coppie di subunità, esistente in tre diverse varietà isoenzimatiche dette M1, M2 e L. Negli eritrociti (e nel fegato insieme alla varietà M2) è presente la varietà L in due forme, R (lassa) e T (compatta).

L'attività enzimatica mostra una cinetica sigmoidale con coefficiente di Hill maggiore di 1, ciò che indica la presenza di una modulazione allosterica con legame di tipo cooperativo con il substrato (Lakomek, 1983). Il substrato (fosfoenolpiruvato) e l'effettore allosterico fruttosodifosfato spostano l'enzima verso la conformazione R, dotata di maggior affinità per il substrato della forma T, che è invece molto sensibile alla inibizione esercitata dall'ATP.

Esistono numerosissime varianti di PK, tanto che la maggior parte dei pazienti affetti è costituita da doppi eterozigoti per mutanti diverse, tranne rari casi di consanguineità.

Le mutanti che sono causa di emolisi generalmente sono caratterizzate da bassa attività residua, instabilità termica, bassa affinità di substrato e bassa reattività al fruttosodifosfato. Il meccanismo della emolisi è collegato al basso gettito di ATP e alla conseguente insufficienza della pompa cationica causa di perdita di K^+ e acqua, aumento del calcio di membrana, irrigidimento di quest'ultima, danneggiamento della cellula durante la circolazione epatica e splenica. L'accumulo di 2,3 DPG fortunatamente migliora la cessione di O_2 ai tessuti ischemici a causa dello spostamento a destra della P_{50}.

Esiste anche la possibilità che la *deficienza* di PK sia *acquisita* in alcune mielodisplasie (leucemia acuta mieloide, mielofibrosi, a. refrattarie, altre leucemie). Questa carenza non è però di grado e configurazione tali da provocare emolisi.

L'*aumento ereditario* di PK che si accompagna alle «anomalie con elevato ATP» è sostenuto da uno spostamento della conformazione dell'enzima verso la configurazione R, dotata di alta cooperatività verso il substrato a causa di una più efficiente strutturazione delle subunità (Yeung e Kapoor, 1983).

Alcune famiglie inizialmente descritte come portatrici di «anomalie con alto ATP» sono invece esempi di *deficienza* di *pirimidinnucleotidasi* (P5N), delle quali oggi si conoscono una trentina di casi. Infatti l'eccessiva presenza di nucleotidi pirimidinici è stata confusa con un innalzamento dell'ATP eritrocitario. Siccome la P5N coopera allo smaltimento del RNA ribosomale, la sua deficienza è causa di un'evidente granulazione basofila delle emazie e di una moderata emolisi. Al difetto si associano per motivi ancora non noti una riduzione della ribosofosfatopirofosfochinasi e un raddoppiamento del glutatione ridotto. Una *deficienza acquisita* di *P5N* è presente nell'intossicazione da piombo per concentrazioni del metallo superiori a 200 µg/dl ed è causa della granulazione basofila ereditaria presente in questa condizione.

Il *difetto* di *adenilicochinasi (AK)* è stato descritto in 3 famiglie, quale causa di a. emolitica non sferocitica. La carenza dell'enzima, che trasforma l'AMP in ATP, si pone negli omozigoti a livelli inferiori al 10% del normale, favorendo l'accumulo di AMP che viene poi perso per deaminazione e defosforilazione, impoverendo così il *pool* dei nucleotidi adenilici. La deaminazione irreversibile dell'adenosina a inosina può inoltre essere la conseguenza di una *iperattività* della *adenosinadeaminasi* la cui elevazione, determinata geneticamente come carattere autosomico dominante, può essere causa di emolisi. Anche qui l'impoverimento del *pool* nucleotidico adenosinico può determinare un dimezzamento della disponibilità di ATP, con le immaginabili conseguenze.

ANEMIE EMOLITICHE AUTOIMMUNI

Generalità (I, 1991)

Per quanto riguarda le nuove acquisizioni circa stimoli e controllo della produzione di anticorpi, loro struttura e funzione si rimanda alle relative voci: IMMUNOGLOBULINE e IMMUNITÀ e all'aggiornamento che ne verrà fatto.

Ci sembra invece utile ricordare alcuni dati di completamento delle nozioni già consegnate alla precedente stesura che riguardano il meccanismo della emolisi immunologica.

Emolisi da complemento

Una volta arrivati alla formazione della C3-convertasi si assiste alla rapida formazione del complesso C5b678 fortemente adeso allo strato della lamina lipidica esterna dell'eritrocita. L'aggiunta di C9 al complesso provoca la perforazione della membrana con la formazione di fori del diametro di circa 10 nm (fig. 1; Rosse, 1979). In media il numero di complessi C5b6789 presenti sulla membrana di un eritrocita in via di lisi è 25.000. Il C9 è peraltro capace di polimerizzare, in presenza di Zn^{2+}, in una sostanza simile alla perforina, rilasciata dalle cellule T citotossiche, capace di procurare fori di dimensione anche maggiore e con maggiore rapidità del solo complesso terminale del complemento (Young *et al.*, 1986).

L'attivazione del C3 può essere ottenuta attraverso due vie, una classica e una detta «alternativa» (v. COMPLEMENTO*). Il C3b mantiene le stesse capacità indipendentemente dalla via attraverso la quale viene generato. Se la cellula non viene distrutta o fagocitata, il C3b viene scisso

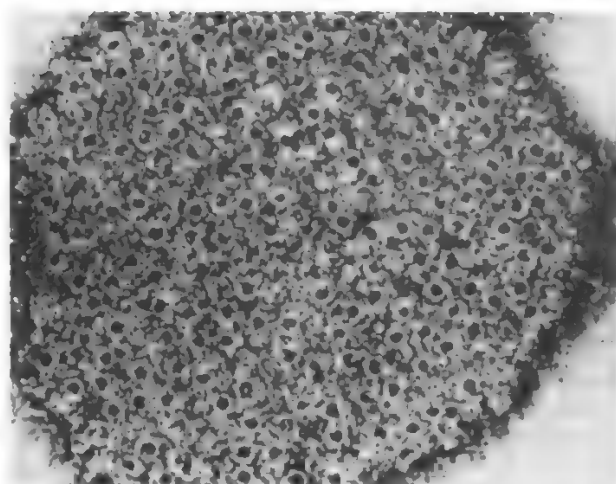



Fig. 1. Aspetto ad «alveare» di un eritrocita emolizzato dal complemento. Questo aspetto è dovuto alla presenza di una miriade di perforazioni della membrana. (Microscopia elettronica). (*Da Rosse, 1979*).

dal C3b-inattivatore del plasma in C3c, che lascia l'eritrocita, e in C3d. Il C3d è inattivo e, rimanendo fissato alla membrana, la protegge dall'attacco di altro complemento attivato.

Esistono efficaci meccanismi di controllo e limitazione dell'attivazione del complemento, tanto che è dimostrabile la presenza di 400 molecole di C3d per eritrocita anche in condizioni normali (ma sono oltre 25.000 sugli eritrociti che emolizzano) (Merry *et al.*, 1983).

Eritrofagocitosi da complemento

Neutrofili, monociti e macrofagi (ad es., le cellule di Kupffer) ma anche, seppure in grado minore, linfociti e piastrine posseggono recettori per il C3b legato alla superficie degli eritrociti ai quali si possono così legare attraverso un processo di adesione immune che prelude alla fagocitosi.

In circolo la fagocitosi avviene essenzialmente a opera di neutrofili e monociti, ma la maggior quota di emazie sensibilizzate viene fagocitata dai macrofagi del fegato e della milza. Sebbene alcune sottoclassi degli anticorpi IgG (particolarmente IgG3) possano legare il C1q e il C3b possa favorire la eritrofagocitosi indotta dalla componente Fc delle IgG, si ritiene che l'attivazione del complemento sia rilevante solo nelle a. emolitiche causate da anticorpi IgM.

Emolisi da anticorpi IgM

La struttura pentamolecolare della macromolecola IgM e la sua flessibilità consentono agli anticorpi di questo tipo di legare eritrociti che distino tra di loro fino a 20-30 nm. Questi agglutinati eritrocitari vengono rapidamente rimossi dal SRI.

Peraltro la agglutinazione è spesso debole e transitoria (alla temperatura corporea) sicché l'emolisi da anticorpi IgM è essenzialmente mediata dall'attivazione del complemento. Infatti la subunità C1q del C1 può legarsi alla porzione Fc di due monomeri IgM adesi agli eritrociti dando inizio all'attivazione della cascata del complemento.

Solo nelle rare occasioni in cui anticorpi IgM hanno un ambito termico così elevato da raggiungere la temperatura corporea (ad es. gli anticorpi del gruppo ematico AB0) è possibile che l'agglutinazione eritrocitaria sia di per sé causa di importante emolisi, come nel caso della incompa-

tibilità trasfusionale AB0. In questo caso la clearance delle cellule sensibilizzate (e cioè attaccate anche solo da 20 molecole di IgM attive a temperatura corporea) avviene essenzialmente da parte delle cellule di Kupffer del fegato e la loro scomparsa dal circolo si realizza attraverso un solo passaggio attraverso il circolo epatico.

Nel caso delle isoemoagglutinine AB0 la lisi viene limitata dalla scomparsa per consumo degli anticorpi, il cui titolo in alcuni individui può essere così basso da essere azzerato dalla trasfusione di pochi ml di eritrociti incompatibili (capaci peraltro di provocare gravissime reazioni trasfusionali in individui con titolo di anticorpi anti-A o anti-B normale o elevato).

Emolisi da anticorpi IgG

Esistono 4 sottoclassi di IgG, differenziabili per la diversa catena pesante, numerate da 1 a 4 secondo una scala decrescente di concentrazioni nel siero. La massima parte degli anticorpi antieritrocitari è costituita da IgG1 e IgG3; non sono noti anticorpi antieritrocitari IgG4.

Nonostante le IgG siano teoricamente in grado di attivare il complemento, la distanza relativamente grande (160 nm) alla quale si trovano i determinanti Rh — l'antigene verso il quale sono abitualmente rivolte le IgG in caso di a. emolitica dovuta a questi anticorpi — e che perciò separa le IgG adese all'eritrocita impedisce che una coppia di esse possa attivare il complemento.

La porzione Fc delle IgG adese alla superficie degli eritrociti si trova rivolta all'esterno, dove può entrare in contatto con i recettori di superficie per il Fc delle IgG1 e IgG3 posseduti dai monociti e dai macrofagi dei tessuti, specie fegato e milza. Non appena gli eritrociti sensibilizzati vengono attaccati dai macrofagi diventano sferici; ogni macrofago può legare più eritrociti, formando delle figure a rosetta. È interessante notare che il legame tra mononucleato ed eritrociti sensibilizzati da IgG può essere inibito o temporaneamente risolto da interferenze prodotte dalle IgG1 e IgG3 circolanti.

Successivamente l'eritrocita viene circondato da propaggini del macrofago (o del monocita), fagocitato e distrutto; alcuni riescono a sfuggire e circolano sotto forma di sferociti presentando perdita di sostanza.

Nonostante il flusso sanguigno del fegato sia 10 volte superiore a quello della milza, l'allontanamento delle emazie ricoperte da IgG è essenzialmente splenico a meno che la percentuale di eritrociti fortemente caricati di anticorpi (più di 40 μg/ml) — sequestrabili anche dal fegato — non sia particolarmente alta.

Quando la carica anticorpale supera i 25 μg/ml di eritrociti questi vengono allontanati dal circolo durante un solo passaggio attraverso la milza, mentre cariche inferiori richiedono più passaggi (ad es. il tempo di dimezzamento di eritrociti portatori di 5 μg/ml di anticorpi anti-D supera i 60 min) (Mollison, 1979).

Anticorpi «completi» e «incompleti». Test di Coombs (I, 1993)

Gli eritrociti possiedono una forte carica elettronegativa (il cosiddetto «potenziale zeta»), essenzialmente sostenuta dall'ac. N-acetilneuraminico, causa di una repulsione elettrostatica che mantiene le singole cellule distanti fra di loro 20-30 nm quando sono sospese in soluzione fisiologica. Questa distanza può essere ridotta quando vengano aggiunte al mezzo sostanze che riducono la carica negativa della superficie eritrocitaria, quali il fibrinogeno, l'albumina denaturata, il polivinilpirrolidone (PVP), il destrano, enzimi proteolitici.

Mentre le IgM, per la loro struttura multimerica, possono agevolmente legare e perciò agglutinare emazie distanti 20-30 nm (per questo sono detti anticorpi *completi* quelli appartenenti a questa classe di immunoglobuline), questo non riesce alle IgG a meno che la distanza tra gli eritrociti non venga ridotta dall'aggiunta di sostanze che neutralizzino parzialmente la loro repulsione elettrostatica (per questo gli anticorpi IgG sono detti *incompleti*).

Il test di Coombs viene attualmente eseguito con anticorpi anti-IgG e anti-C3; per il test «diretto» possono essere usati anche anticorpi anti-IgM (che peraltro sono raramente dimostrabili sugli eritrociti), anti-C4 e anti-Fc. Il test può essere sensibilizzato con l'impaccamento degli eritrociti ottenuto mediante centrifugazione («spin Coombs») o con l'aggiunta di PVP o bromelina. L'agglutinazione che ne risulta può essere valutata a occhio nudo o con l'uso di una lente di ingrandimento, di un microscopio o persino di un contatore automatico. Nel test di Coombs «indiretto» la ricerca di anticorpi leganti il C3 si esegue incubando preliminarmente degli eritrociti normali e compatibili con il siero del paziente a una temperatura inferiore a 32 °C e in presenza di siero fresco ricco di complemento. Successivamente le emazie vengono cimentate con l'anticorpo anti-C3.

Anemie emolitiche autoimmuni da autoanticorpi caldi (I, 1997-2003; I, 2007)

Nonostante siano stati descritti alcuni casi familiari di a. emolitica autoimmune (AEAI) da anticorpi caldi e sia stata segnalata una maggior frequenza di istotipi HLA-A1 e HLA-B8 nei casi sporadici (Da Costa, 1974), non vi è dimostrazione convincente che la predisposizione, sia genetica che acquisita, sia rilevante nella patogenesi di questa forma di a. emolitica che è idiopatica nel 50-60% dei casi mentre è secondaria a malattie linfoproliferative, malattie autoimmuni sistemiche o sindromi da immunodeficienza in non più del 25% dei casi.

È interessante notare che, quando vi siano dei segni di emolisi intravascolare — emoglobinemia, emoglobinuria — a causa dell'intensità dell'emolisi, questi scompaiono nel giro di 1-2 settimane non solo in conseguenza della riduzione della massa eritrocitaria, ma anche in funzione dell'aumento della massa macrofagica, principalmente splenica. Purtuttavia la splenomegalia non diventa mai enorme, caso in cui occorre sospettare la presenza di una malattia linforeticolare maligna. La riduzione della massa eritrocitaria non è compensata completamente dall'espansione del volume plasmatico per cui coesiste con l'a. anche una ipovolemia rilevante.

Da quando si usano anticorpi specifici anticomplemento invece del siero non-gamma, la presenza di derivati del C3 (C3b e C3d) o persino di C4, C5 e C6 è dimostrabile in circa la metà dei casi. Addirittura, nel 10% dei casi la positività del test di Coombs è limitata al solo siero anti-C3 (Dacie, 1975).

La policlonalità delle IgG è la regola, a riprova del fatto che la malattia è sostenuta da una reazione fisiologica e non da una emopatia proliferativa (Jandl, 1987). Le sottoclassi prevalenti sono le IgG1 (75% dei casi) e le IgG3, entrambe capaci di attivare il complemento.

La negatività del test di Coombs tradizionale, specie nei primi giorni di malattia, che tanti interrogativi aveva fatto sorgere in passato, non resiste alle numerose tecniche di sensibilizzazione del test oggi disponibili.

Anemie emolitiche autoimmuni da farmaci

I meccanismi di comparsa delle AEAI indotte da farmaci e

TAB. II. ANEMIE EMOLITICHE AUTOIMMUNI (AEAI) DA FARMACI
(da Jandl, 1987, modificata)

Caratteristiche patogenetiche e descrittive	Meccanismo d'azione		
	Di tipo aptenico		Sconosciuto
	Legame con l'eritrocita	Legame con proteine plasmatiche (adsorbimento di immunocomplessi)	Reazione crociata (?)
Composto paradigmatico	Penicillina	Stibofen	α-metil-DOPA
Frequenza di positività del test di Coombs	Frequenza per infusione di oltre 10 milioni U./*die*	Sporadico	10-40% dei soggetti trattati
Frequenza e gravità della anemia nei pazienti trattati	Frequente; moderata	Abituale; variabile	Infrequente (8% delle positività al Coombs); variabile
Effetto della sospensione del farmaco			
sul test di Coombs	Negativo entro 2-3 mesi	Negativo entro qualche settimana	Negativo entro 2-24 mesi
sulla AEAI	Guarigione rapida	Guarigione rapida	Guarigione progressiva
Anticorpi responsabili	IgG o IgM ± C3	IgM o IgG + C3	IgG1
Legame dell'anticorpo sull'eritrocita			
Farmaco presente	Sì	Sì	Sì
Farmaco assente	No	No	Sì
Aderenza dell'eritrocita ai macrofagi			
Farmaco presente	Sì	No	Sì
Farmaco assente	No	No	Sì
Altri farmaci con effetto simile	Antibiotici β-lattamici, cefalotina, streptomicina	Chinino, chinidina, anilina, solfaniluree, fenacetina, PAS, etc.	ac. mefenamico, L-DOPA

le loro caratteristiche principali sono riportati nella tab. II, presa da Jandl, 1987, con lievi modifiche.

Prognosi e terapia delle anemie emolitiche autoimmuni da autoanticorpi caldi (I, 2002)

La terapia delle AEAI si è arricchita di due interessanti misure, più frequentemente usate nella terapia delle trombocitopenie autoimmuni. La prima di queste consiste nel fornire ai macrofagi una «esca avvelenata» costituita da piastrine caricate di vincristina (Nenci *et al.*, 1981), sì da effettuare una chemioterapia selettiva, mirata a sopprimere l'attività dei sistemi di rimozione degli eritrociti attaccati dagli anticorpi. Questo tipo di terapia è ancora in fase sperimentale.

La seconda consiste nel saturare con l'infusione di alte dosi di immunoglobuline IgG i recettori dei macrofagi per il frammento Fc di queste immunoglobuline (Newland *et al.*, 1983), la cui attività costituisce il principale meccanismo di emolisi nelle AEAI da anticorpi caldi. Questa somministrazione, alla dose di 0,4 g/kg/*die* per alcuni giorni, sopprime temporaneamente l'emolisi, consentendo di guadagnare tempo in attesa di una remissione indotta con altri mezzi. I pazienti che non rispondono a questa misura e si trovano in condizioni critiche possono essere trattati con la plasmaferesi (2 o 3 sedute) e sostituzione del plasma con una soluzione di albumina al 4%.

Anemie emolitiche autoimmuni da autoanticorpi freddi (I, 2003)

Come è già stato considerato precedentemente, l'attivazione del complemento indotta dagli anticorpi agenti come agglutinine fredde raramente giunge a completamento sicché si accumula sugli eritrociti del C3b inattivato, anche se reattivo con il siero di Coombs anti-C3.

La proteolisi del C3b a C3c e C3d protegge le cellule dalla fagocitosi in quanto il C3b impedisce l'ulteriore attivazione di complemento sugli eritrociti e di per sé non reagisce con i recettori dei macrofagi. Il C3b e i suoi prodotti di degradazione esercitano inoltre un effetto protettivo legandosi alla glicoforina A e determinandone un cambiamento conformazionale (Parker *et al.*, 1984).

Un'autolimitazione della emolisi da agglutinine fredde è sostenuta dal fatto che l'ambito termico di attività delle IgM e del complemento è estremamente diverso, in quanto le basse temperature inibiscono la progressione dell'attivazione del complemento, mentre le alte favoriscono l'eluzione delle IgM dall'eritrocita. L'esposizione degli eritrociti a temperature che consentono l'emolisi (22 ± 10 °C) è pertanto di brevissima durata nel circolo periferico sicché l'emolisi è lieve a meno che l'ambito termico dell'anticorpo non sia molto elevato e la temperatura dei tessuti sufficientemente bassa.

Data l'elevata frequenza con cui è dimostrabile un linfoma in forme di AEAI da agglutinine fredde apparentemente idiopatiche, è necessario procedere ad adeguati accertamenti (tipizzazione linfocitaria, biopsia midollare, citogenetica, etc.) in tutti i casi apparentemente primitivi.

Per la descrizione di una sindrome per molti versi simile a quella qui trattata, la «crioglobulinemia», si rimanda alla trattazione specifica (v. CRIOGLOBULINEMIA*).

ANEMIE EMOLITICHE MICROANGIOPATICHE (I, 2010)

Rapporti con la coagulazione intravascolare disseminata

Nel corso degli anni la sistemazione nosologica delle a. emolitiche microangiopatiche ha subito alcuni rimaneggiamenti in funzione delle migliorate conoscenze dei meccanismi che stanno alla base delle singole affezioni.

Fig. 2. Produzione di schistociti a opera dei filamenti di fibrina nelle a. emolitiche microangiopatiche. (Microscopia elettronica a scansione). (*Da Bull e Kuhn, 1970*).

Il ruolo della formazione intravascolare di fibrina nella genesi dell'emolisi meccanica è stato confermato per la grande maggioranza delle forme qui descritte e in particolare nelle situazioni di coagulazione intravascolare disseminata (CID) (v. COAGULAZIONE INTRAVASCOLARE DISSEMINATA*). L'effetto lesivo operato dai filamenti di fibrina sugli eritrociti, che vengono letteralmente sezionati in due parti a formare degli schistociti, è stato da tempo dimostrato al microscopio elettronico a scansione su preparazioni sperimentali (fig. 2, tratta da Bull e Kuhn, 1970).

Vi sono peraltro alcune condizioni quali la sindrome di Moschcowitz, la ipertensione maligna e la a. emolitica da carcinoma disseminato in cui la coagulazione intravascolare non rappresenta una condizione né necessaria né sufficiente a determinare l'emolisi.

Ad es. nell'a. emolitica microangiopatica della *ipertensione maligna* l'emolisi è prevalentemente determinata dalle irregolarità dell'endotelio arteriolare contro le quali sono forzati gli eritrociti. È pur vero che è spesso dimostrabile la deposizione di fibrina su questo endotelio danneggiato, ma si ritiene che ciò renda ragione solamente di una quota piccola dell'emolisi osservabile, che è invece rapidamente reversibile con la normalizzazione o la riduzione dei valori pressori.

La CID è certamente una causa importante, ma non l'unica, della a. emolitica microangiopatica che complica spesso altri meccanismi di a. (principalmente l'infiltrazione midollare) nei *carcinomi disseminati*. In questa condizione infatti l'eparinizzazione porta a una attenuazione della CID ma non dell'a. emolitica; quest'ultima sembra infatti largamente determinata dalla presenza nella circolazione polmonare di microemboli tumorali e dalla proliferazione intimale da questi indotta, simile a quella reperibile nella ipertensione arteriosa maligna.

Ugualmente la CID non appare essenziale per la comparsa dell'emolisi meccanica nella *sindrome di Moschcowitz (porpora trombotica trombocitopenica: TTP)* (v. TROMBOCITOPENIE, XV, 549) che invece è sostenuta dal trauma al quale soggiacciono gli eritrociti durante il transito attraverso un microcircolo diffusamente intasato da trombi piastrinici. La componente emolitica aggiuntiva ai sintomi tromboemorragici è molto evidente e comporta emoglobinemia, schistocitosi, sferocitosi, eritroblastosi, incremento della latticodeidrogenasi sierica.

Sindrome emolitico-uremica o sindrome di Gasser

Sotto il nome di *sindrome di Gasser* o *sindrome emolitico-uremica* sono raggruppate alcune condizioni morbose accomunate dalla triade sintomatologica: a. emolitica microangiopatica, trombocitopenia, insufficienza renale.

La *varietà classica* è tipica dei primi mesi di vita, esordisce con una diarrea sanguinolenta e appare scatenata da ceppi di *Escherichia coli* produttori di una citotossina detta verotossina (Drummond, 1985). Il danno vascolare è prevalentemente renale, la prognosi buona.

La *varietà postinfettiva* è causata da infezioni da *Shigella dysenteriae, Salmonella typhi, Streptococcus pneumoniae,* virus o rickettsie e può colpire anche i bambini più grandicelli e gli adulti. In alcuni casi la malattia segue a una vaccinazione. La microangiopatia e la CID sono intense, la prognosi cattiva (con mortalità del 30% nelle recidive).

La *varietà familiare* è caratterizzata da riduzione del livello di C3 plasmatico e deposizione di C3 nei glomeruli renali. Un elemento molto strano di questa varietà è dato dalla possibile compromissione di più generazioni e di membri non consanguinei (adottati). La prognosi è grave.

Esistono inoltre *varietà della gravidanza* o legate all'uso di *contraccettivi orali* (Brown, 1973).

La *patogenesi* della sindrome emoliticouremica è sostenuta dalla deposizione di immunocomplessi, IgG e C3 sull'endotelio vascolare soprattutto quello glomerulare e arteriolare renale. Il conseguente danno endoteliale determina la formazione di microtrombi piastrinici e fibrinici senza che abitualmente compaiano i segni di una CID. La reversibilità del danno renale è funzione della diffusione o della focalità delle lesioni.

La *sintomatologia* è iniziata dai sintomi prodromici, spesso febbrili, sopra ricordati, poi completata da un quadro di iperemolisi con associata insufficienza renale. Vi sono emoglobinemia, emoglobinuria, emosiderinuria, ematuria e presenza di cilindri urinari ematici. Coesistono spesso una ipertensione arteriosa, una trombocitopenia e una neutrofilia. La distruzione piastrinica avviene principalmente nella milza, per allontanamento di piastrine danneggiate nel circolo renale. Infatti sia l'emolisi che la trombocitopenia scompaiono con la nefrectomia.

La *terapia* anticoagulante con eparina dovrebbe essere sempre tentata per almeno 4-5 giorni alla dose di 400-600 U./kg di peso, eventualmente associata a dipiridamolo (Brain, 1981). È stato anche proposto l'uso di aspirina associata a dipiridamolo (Arenson e August, 1975). Anche la plasmaferesi sembra offrire effetti favorevoli. Sono inoltre indispensabili le usuali misure per l'insufficienza renale, quali il controllo dell'equilibrio idroelettrolitico e acido-base, la dialisi, il controllo della ipertensione e, nei casi progressivi, la nefrectomia e il trapianto renale.

V. RENE E BACINETTO (XIII, 503); TROMBOCITOPENIE (XV, 549).

Altra patologia

Segni di emolisi microangiopatica possono infine essere presenti nella serie delle malattie del collageno quali il *lupus eritematoso disseminato*, la *granulomatosi di Wegener*, la *sclerodermia*, la *panarterite nodosa*, su base immunovasculitica, e nella *sindrome da emangioma gigante* (*sindrome di Kasabach-Merritt*). Quest'ultima è in realtà una sindrome da coagulazione intravascolare localizzata all'interno di voluminosi emangiomi cavernosi, per lo più cutanei, o emangioendoteliomi epatici. Sui segni dell'emolisi preval-

gono quelli dell'attivazione-consumo coagulativi, principalmente la trombocitopenia. La terapia eparinica è efficace e deve precedere l'asportazione chirurgica del tumore.

ERITROBLASTOPENIE

Eritroblastopenie acute. Crisi aplasticoemolitiche. Eritroblastopenia acuta infantile (I, 2018)

Non sempre le cause di eritroblastopenia acuta isolata nei pazienti con iperemolisi sono esclusivamente attive sulla linea eritroblastica; la prevalente, e apparentemente unica, compromissione eritroblastica è in parte dovuta al fatto che la soppressione della matrice midollare è transitoria, sicché possono non comparire gli effetti portati sui precursori delle altre linee mentre la cessazione del compenso midollare alla continua emolisi produce una grave e rapidissima anemizzazione.

Molte *infezioni virali* similinfluenzali possono causare una soppressione totale dell'eritropoiesi e parziale della granulopoiesi e della piastrinopoiesi per 7-10 giorni, senza importanti ripercussioni sulla concentrazione di cellule circolanti in individui ematologicamente sani, mentre possono determinare effetti drammatici in soggetti emolitici a causa di una sferocitosi ereditaria, un'a. drepanocitica, una β-talassemia o a. emolitiche enzimopeniche. La genesi infettiva di molte crisi aplastiche nei pazienti iperemolitici spiega apparentemente l'andamento epidemico che si presenta talvolta all'interno del loro nucleo familiare.

La causa più frequente di eritroblastopenia infettiva è senz'altro rappresentata dalla *parvovirosi*. Il parvovirus umano B19 provoca una malattia similinfluenzale con mialgie, febbre, cefalea, vomito e un esantema che nel bambino è noto come «5ª malattia» o eritema infettivo (v.). Il parvovirus ha un tropismo selettivo verso gli eritroblasti, la cui replicazione viene arrestata in fase S con conseguente scomparsa o forte riduzione della linea eritroblastica nel midollo e dei reticolociti nel sangue periferico. In assenza di preesistenti emopatie, l'infezione causa una lieve transitoria leucotrombocitopenia.

Similmente si comportano molte altre virosi respiratorie specie nell'infanzia e la mononucleosi infettiva, mentre i virus epatitici (in particolare quelli dell'epatite non-A, non-B) sono correlati con la panmielopatia aplastica. Sono noti peraltro alcuni casi di aplasia eritroblastica «pura» postepatitica.

Eritroblastopenie isolate a etiologia tossica (I, 2020)

L'anemia macrocitica associata a leucotrombocitopenia, frequentemente dimostrabile negli *alcolisti*, non è solo secondaria alle carenze nutritive e all'epatopatia — spesso con ipertensione portale — ma dipende anche dall'effetto mielotossico diretto dell'etanolo e del suo metabolita ossidato, l'acetaldeide (Meagher *et al.*, 1982). Effetti tossici sono già dimostrabili a concentrazioni ematiche relativamente basse (50-200 mg/dl).

La serie eritroide è particolarmente sensibile, ma risultano depresse anche le altre serie, mentre le cellule staminali sono resistenti al danno dell'alcol. Caratteristica controparte morfologica del danno midollare da alcol etilico è la vacuolizzazione dei proeritroblasti non estesa alle forme più mature.

L'interferenza sulla conversione della piridossina a piridossalfosfato, coenzima dell'ALA-sintetasi, giustifica la comparsa di sideroblasti ad anello.

Il danno tossico è reversibile. La sospensione dell'alcol causa reticolocitosi e ripresa ematologica, con scomparsa della trombocitopenia, che a volte può essere grave.

Eritroblastopenia isolata costituzionale (I, 2021)

La variabilità in gravità ed età di comparsa, la familiarità dell'affezione non riconducibile a precise modalità di trasmissione ereditaria, la possibile concomitanza di alterazioni di ossa, cuore, rene, occhi, rende questa categoria di a. eritroblastopeniche congenite assai disomogenea.

Il difetto comune a tutte le varianti sembra sostenuto da una riduzione del numero e dell'attività delle CFU-E (*Colony Forming Unit-Erythroid*), responsive solo a dosi particolarmente elevate di eritropoietina (Freedeman, 1976).

L'a. tende a essere più grave nelle femmine, con eritrociti anisocitici e poichilocitici con prevalenza di forme «a lacrima», reticolocitopenia e scomparsa della matrice eritroblastica. Possono talora presentarsi inattese remissioni. Circa la metà dei pazienti mantiene livelli sufficienti di emoglobina con una terapia cortisonica in associazione ad anabolizzanti. Le dosi vanno individualizzate. Gli effetti avversi dovuti alla terapia trasfusionale cronica e/o a quella cortisonica costituiscono la più frequente causa di morte.

Le *a. congenite diseritropoietiche* sono caratterizzate da assenza di reticolociti associata a marcata iperplasia eritroblastica. Sono pertanto descritte sotto la voce ERITROPOIESI INEFFICACE (v.).

Eritroblastopenia isolata idiopatica dell'adulto (I, 2021)

In molti casi il midollo di questi pazienti è capace di produrre colonie eritroidi, la cui formazione è inibita dalla presenza di siero del paziente (Nathan, 1981). In altri casi l'inibizione è neutralizzabile dalla presenza di globulina antilinfocitica o ciclosporina e sembra mediata da cellule T.

In alcuni casi l'aplasia eritroide è associata a una linfocitosi T in cui le cellule che sopprimono l'eritropoiesi sono di tipo T8; in alcuni casi di aplasia eritroblastica associata a leucemia cronica linfatica a cellule T gli elementi soppressori possiedono il *marker di superficie NK*$^+$ (Hocking *et al.*, 1983).

Sia nei pazienti con eritroblastopenia isolata idiopatica che in quelli con associata leucemia linfocitica cronica a cellule T, la ciclofosfamide a dosi di 50 mg o più al dì induce la remissione nel 60% dei casi indipendentemente dalla loro risposta alla terapia cortisonica. Nei soggetti che non rispondono alla terapia conservatrice è indicato il trapianto di midollo allogenico o, se disponibile, singenico, dopo opportuna preparazione con immunosoppressori.

Eritroblastopenia da insufficienza renale (I, 2022)

La produzione di eritrociti nei pazienti con insufficienza renale è fortemente depressa, ma non totalmente abolita a causa della sintesi extrarenale — principalmente epatica — di una certa aliquota di eritropoietina. La funzione di quest'ultima sembra essere in qualche modo contrastata dalla comparsa, nei pazienti uremici, di suoi inibitori (Wallner e Vautrin, 1978) che sembrano essere allontanati con la dialisi extracorporea.

L'a. nei casi cronici e non sottoposti a trapianto renale, richiede spesso la trasfusione di emazie. La emotrasfusione, accanto ai noti rischi connessi con questa procedura, mostra la proprietà di favorire il successivo attecchimento di un trapianto renale, tanto che è diventata procedura abituale quella di trasfondere cellule HLA-incompatibili bisettimanalmente per almeno 6 settimane ai pazienti da sottoporre a trapianto (Rodey, 1986). La pratica trasfusionale d'altro canto tende a sopprimere la eritropoiesi spontanea, per cui è abituale assistere a un progressivo aumento della frequenza delle trasfusioni. In alcuni pazienti il ricorso alle trasfusioni può essere evitato con la somministrazione di androgeni, per il loro effetto stimolante la sintesi

di eritropoietina extrarenale e quello direttamente portato sulla linea eritroblastica.

Del tutto recentemente è stata utilizzata con successo l'eritropoietina ricombinante (Mannucci *et al.*, 1988).

Accanto alle altre misure, è comunque consigliabile la somministrazione di vitamine emopoietiche, in particolare di folati (Jandl, 1987).

Bibliografia

Agre P., Casella J. F. *et al.*, *Nature*, 1985, **314**, 380.
Anderson D. R., Davis J. L., Carraway K. L., *J. Biol. Chem.*, 1977, **252**, 6617.
Aoki Y., Muranaka S. *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 1979, **64**, 1196.
Beutler E. in Stanbury B. *et al.* eds., *The Metabolic Basis of Inherited Disease*, 1983, McGraw-Hill, New York, Chapt. 74.
Birgins H. S., *Br. J. Haematol.*, 1983, **54**, 383.
Black J. A., Henderson M. H., *Biochim. Biophys. Acta*, 1972, **284**, 115.
Brain M. C., in Nathan D. G., Oski F. A., *Hematology of Infancy and Childhood*, 2 ed., 1981, Saunders, Philadelphia, Chapt. 15.
Brittenham G. M. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1982, **307**, 1671.
Brown C. B., *Lancet*, 1973, **1**, 1479.
Bull B. S., Kuhn I. N., *Blood*, 1970, **35**, 104.
Carcassi U. *et al.*, *Ann. Ital. Med. Int.*, 1988, **3** (Suppl. 1), 23.
Chanarin I., Deacon R. *et al.*, *Blood*, 1985, **66**, 479.
Chevion M., Navok T., *Anal. Biochem.*, 1983, **128**, 152.
Dacie J. V., *Arch. Intern. Med.*, 1975, **135**, 1293.
Dacosta J. A. G., *J. Clin. Pathol.*, 1974, **27**, 353.
Drummond K. N., *N. Engl. J. Med.*, 1985, **312**, 116.
Freedman M. H., *J. Clin. Invest.*, 1976, **57**, 673.
Galili U., Flechner I. *et al.*, *Br. J. Haematol.*, 1986, **62**, 317.
Hamel B. C. J., Schretlen E. D. A. M., *Eur. J. Pediatr.*, 1982, **138**, 130.
Haurani F. I., Hall C. A., Rubin R., *J. Clin. Invest.*, 1979, **64**, 1253.
Herbert V., *Lab. Invest.*, 1985, **52**, 3.
Hocking W. G., Singh H. *et al.*, *Cancer*, 1983, **51**, 631.
International Committee for Standardization in Haematology (Expert Panel on Iron), *Br. J. Haematol.*, 1985, **61**, 61.
Jacob E., Baker S. J., Herbert V., *Physiol. Rev.*, 1980, **60**, 918.
Jandl J. H., *Blood, Textbook of Hematology*, 1987, Little Brown, Boston-Toronto.
Kidson C., Lamont G. *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)*, 1981, **78**, 5829.
Knowles W., Marchesi S. L., Marchesi V. T., *Semin. Hematol.*, 1983, **20**, 159.
Konopka L., Hoffbrand A. V., *Br. J. Haematol.*, 1979, **42**, 73.
Lakomek M., Tillmann W. *et al.*, *Enzyme*, 1983, **29**, 189.
Larizza P., *Manuale di medicina interna*, 1977, Piccin, Padova, vol. I.
Larrick W., Hyman E. S., *N. Engl. J. Med.*, 1984, **311**, 214.
Levine P. H., *Ann. Intern. Med.*, 1973, **78**, 533.
Low P. S., Waugh S. M. *et al.*, *Science*, 1985, **227**, 531.
Marchesi S. L., Knowles W. J. *et al.*, *Blood*, 1986, **67**, 141.
Mavelli I., Ciriolo M. R., Rotilio G., *Biochim. Biophys. Acta*, 1985, **847**, 280.
McGuire J. J., Hsieh P. *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 1980, **255**, 5776.
Meagher R. C., Sieber F., Spivak J. L., *N. Engl. J. Med.*, 1982, **307**, 845.
Merry A. H., *et al.*, *Clin. Lab. Haematol.*, 1983, **5**, 387.
Moia M., Vizzotto L. *et al.*, *Lancet*, 1987, **II**, 1227.
Mollison P. L., *Blood Transfusion in Clinical Medicine*, 1979, 6th, Blackwell, Oxford.
Nathan D. G., *N. Engl. J. Med.*, 1981, **304**, 1359.
Nenci G. G., Agnelli G., *Acta Haematol.*, 1981, **66**, 117.
Newland A. C., Treleaven J. G. *et al.*, *Lancet*, 1983, **1**, 84.
Niederau C., Fischer R. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1985, **313**, 1256.
Nishisato T., Aisen P., *Br. J. Haematol.*, 1982, **52**, 631.
Owen J. S., Brown D. J. *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 1985, **76**, 2275.
Parker C. J., Soldato C. M., Telen M. J., *J. Clin. Invest.*, 1984, **74**, 1050.
Pasanen A. V. O., *Scand. J. Haematol.*, 1985, **34**, 235.
Rodey G. E., *Prog. Hematol.*, 1986, **14**, 99.
Rosa R., Prehu M. O. *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 1978, **62**, 907.
Rosse W. F., *Semin. Hematol.*, 1979, **16**, 128.
Salvidio E., Gaetani G. F., Crosby W. H., *Le anemie*, 1989, UTET, Torino.
Schultz R. M., in Devlin T. M. ed., *Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations*, 1982, John Wiley, New York.
Sugihara T., Yawata Y., *Clin. Chim. Acta*, 1984, **137**, 227.
Snyder L. M., Garver F. *et al.*, *Br. J. Haematol.*, 1985, **61**, 415.
Streeter R. R., Presant C. A., Reinhard E., *Blood*, 1977, **50**, 427.
Tyler J. M., *J. Biol. Chem.*, 1980, **255**, 7034.
Vilter R. W., *Blood*, 1960, **15**, 1.
Wallner S. F., Vautrin R. M., *J. Lab. Clin. Med.*, 1978, **92**, 363.
White A., *Principles of Biochemistry*, 6 ed., 1978, McGraw-Hill, New York.
Yeung M. C., Kapoor M., *Int. J. Biochem.*, 1983, **15**, 523.
Young N., Mortimer P., *Blood*, 1984, **63**, 729.
Young J. D., Cohn Z. A., Podack E. R., *Science*, 1986, **233**, 184.
Zeitlin H. C., Sheppard K. *et al.*, *Blood*, 1985, **66**, 1022.

GIUSEPPE G. NENCI E PAOLO LARIZZA

ANESTESIA CHIRURGICA [v. vol. I, col. 2045]

SOMMARIO GENERALE

INTRODUZIONE E CLASSIFICAZIONE

L'anestesia chirurgica, nata nel secolo scorso come elementare e spesso grossolano artigianato chirurgico volto semplicemente ed esclusivamente ad attenuare o ad abolire il dolore provocato dall'atto chirurgico, si è trasformata e ampliata in questo secolo fino ad assurgere a dignità di vera scienza, di autentica disciplina.

L'anestesiologia moderna ha infatti condizionato lo sviluppo di molte tecniche chirurgiche, consentendo l'attuazione di interventi estesamente demolitivi e l'aggressione di organi di vitale importanza. Il termine *anestesia* deriva dal greco e significa letteralmente «mancanza di sensibilità». Nel linguaggio corrente, invece, il termine anestesia è diventato erroneamente sinonimo di narcosi della quale la anestesia rappresenta solo un aspetto. Per *narcosi*, infatti, si intende uno stato temporaneamente indotto e perfettamente reversibile caratterizzato da:

a) anestesia o abolizione della sensibilità generale;

b) analgesia o abolizione della sensibilità dolorifica;

c) perdita della coscienza e della memoria;

d) acinesia e areflessia o soppressione dei movimenti volontari e dei riflessi;

e) atonia o rilasciamento del tono dei muscoli scheletrici.

L'evoluzione molto rapida delle tecniche di a. c. e delle conoscenze fisiopatologiche ha fatto sì che la soppressione del dolore non costituisca che uno degli obiettivi di un sistema molto più complesso, preposto al controllo delle reazioni neurovegetative e al mantenimento delle funzioni vitali, cosicché da una tecnica esclusivamente antalgica l'anestesia è divenuta un metodo di prevenzione dell'insufficienza di funzioni vitali. Allo stato attuale con il termine «narcosi» o «anestesia generale» si deve intendere, quindi, un concetto molto più ampio poiché accanto alle azioni sopra menzionate proprie della narcosi, l'anestesista contemporaneamente mette in atto tutte le metodiche volte a sostenere le funzioni cardiocircolatoria, respiratoria e metabolica.

Premesse indispensabili a un così rapido sviluppo della a. c. sono stati i progressi compiuti nel campo della farmacologia, della biochimica e della fisiologia da un lato e nel campo della bioingegneria e della tecnologia dall'altro. Ciò ha consentito lo sviluppo di tecniche speciali di anestesia

quali l'*ipotensione controllata*, nata allo scopo di diminuire l'entità del sanguinamento intraoperatorio, e la *ipotermia*, che provoca un rallentamento di tutte le attività metaboliche cellulari riducendo parallelamente il consumo di O_2 e la produzione di CO_2. La possibilità di utilizzare nella pratica clinica farmaci con buona potenza anestetica e ampio margine di sicurezza e l'impiego di apparecchiature in grado di assicurare il controllo del respiro (intubazione tracheale, respiratori automatici) e la monitorizzazione delle principali funzioni vitali sono i cardini della sicurezza dell'anestesia moderna.

All'anestesista, quindi, per la molteplicità e la complessità dei compiti che gli vengono affidati, si richiede non solo un'accurata preparazione teorica e pratica nella disciplina, ma anche una non superficiale conoscenza di materie affini e a essa strettamente attinenti, quali la chimica, la biochimica, la fisiologia, la farmacologia. Non solo l'anestesiologo è responsabilizzato della somministrazione degli anestetici e del «supporto» intraoperatorio del paziente chirurgico; a lui sono anche affidati il controllo e la sorveglianza postoperatoria, nei riguardi sia della terapia antalgica sia dell'omeostasi generale dell'operato, e il trattamento delle gravi complicanze respiratorie e cardiocircolatorie che talvolta si manifestano nel decorso postoperatorio dei pazienti chirurgici (v. PRE- E POSTOPERATORIO TRATTAMENTO); e, infine, ci si rivolge a lui anche in ogni caso (medico o chirurgico che sia) di gravissima e acuta insufficienza organica, di improvvisa emergenza clinica che metta in imminente pericolo la vita del paziente, perché l'anestesiologo appunto, per la sua preparazione teorica e per la sua esperienza pratica, per la sua abitudine alla terapia d'urgenza, è, fra i medici, il più qualificato ad assumersi tale responsabilità. Sono nate così, attraverso questo concatenarsi e succedersi di iniziative e di responsabilità, la moderna terapia intensiva e l'attuale rianimazione (v.).

Attualmente l'a. c. può essere ottenuta attraverso tecniche di anestesia periferica o di anestesia generale (tab. I).

L'*anestesia locoregionale* o *periferica* è indicata quando è necessaria la collaborazione del paziente o quando si preferisce non incorrere in quel corteo di disturbi postanestetici che caratterizzano in diversa misura l'azione dei narcotici.

TAB. I. CLASSIFICAZIONE DELLA ANESTESIA CHIRURGICA

A) **Anestesie periferiche**
- *Anestesia extraspinale*
  - anestesia per contatto o di superficie
  - anestesia per infiltrazione
  - anestesia tronculare
  - anestesia regionale per via endovenosa
- *Anestesia spinale*
  - sottodurale (o subaracnoidea)
  - extradurale epidurale
  - extradurale peridurale

B) **Anestesia generale**
- *Per inalazione*
  - con anestetici gassosi
  - con anestetici volatili
- *Per via parenterale*
  - con anestetici barbiturici
  - con anestetici non barbiturici
- *Per via rettale*
- *Mista o bilanciata*

Nel descrivere un'*anestesia generale* bisogna distinguere 3 fasi: 1) l'*induzione*, che è l'intervallo di tempo che intercorre tra la somministrazione degli anestetici e l'instaurarsi dell'anestesia; 2) il *periodo di stato* rappresentato dalla durata della narcosi; 3) la *regressione*, il tempo che passa dalla sospensione della somministrazione degli anestetici e il completo recupero.

L'*anestesia generale per via endovenosa* offre la garanzia di un assorbimento immediato e preciso; è utilizzata sia per l'induzione che per il mantenimento della narcosi. Nel primo caso il farmaco viene somministrato in bolo unico allo scopo di indurre rapidamente il piano chirurgico di anestesia, che può essere mantenuto poi con lo stesso o con altri farmaci, somministrati a dosi refratte o in infusione continua. L'eliminazione avviene attraverso metabolizzazione epatica e/o renale.

Anche la *narcosi per via inalatoria* garantisce un assorbimento rapido e preciso: i gas e i vapori, erogati mediante opportune apparecchiature nei polmoni, vengono assorbiti secondo leggi fisiche ben definite. L'induzione con anestetici inalatori non è piacevole sia per l'odore sgradevole sia per l'azione irritante degli anestetici sulla mucosa sia per l'applicazione della maschera che scatena una sensazione di soffocamento. Essa è oggi utilizzata raramente, con maggior frequenza nei neonati. L'eliminazione del farmaco è più vantaggiosa rispetto alla via endovenosa poiché buona parte di esso è eliminata con la ventilazione.

L'impossibilità allo stato attuale di poter disporre di un anestetico ideale, in grado di produrre una narcosi reversibile, controllabile, prevedibile, dotato di un quoziente terapeutico elevato ed effetti secondari minimi, ha portato allo sviluppo dell'*anestesia bilanciata* allo scopo di sfruttare l'azione di più farmaci, riducendo gli effetti tossici che accompagnano i dosaggi elevati. Caratteristiche dell'anestesia bilanciata sono la scarsa tossicità, il ridotto rischio e la estrema maneggevolezza.

La variabilità dell'assorbimento, la difficoltà o l'impossibilità di somministrare dosi successive per mantenere costante la concentrazione ematica degli anestetici hanno fatto abbandonare l'*anestesia rettale*, oggi usata esclusivamente per alcune particolari esigenze nei bambini.

Bibliografia

Cuocolo R., Tufano R., *Anestesiologia e Rianimazione*, 1987, UTET, Torino.
Gray T. C., Nunn J. F., Utting J. E., *Anestesia generale*, 1981, Verduci, Roma.
Orkin F. K., Cooperman L. H., *Complicazioni in anestesia*, 1985, Libreria Scientifica, Milano.
Wylie W. D., Churchill-Davidson H. C., *Anestesia*, 1982, Ambrosiana, Milano.

ROSALBA TUFANO

IL DOLORE

SOMMARIO

L'esperienza del dolore è un'evenienza nella cui espressione convergono segnali periferici e centrali: il coordinamento di queste informazioni spetta al S.N.C. e, quindi, per la comprensione della fisiopatologia del dolore, è di primaria importanza la descrizione neuroanatomica delle

vie di trasmissione dell'impulso nocicettivo e delle connessioni con i centri cerebrali della vita vegetativa e affettiva.

Recettori e fibre nocicettive

Il sistema nervoso sensitivo periferico è formato dai neuroni afferenti dei nervi spinali e cranici. Il corpo cellulare è localizzato nei gangli spinali e cranici e da esso origina un assone bipolare il cui processo periferico termina distalmente in un recettore localizzato nei tessuti, mentre quello centrale termina nel S.N.C.

Circa le caratteristiche dei *recettori del dolore*, per lungo tempo si sono contrapposte due teorie: la prima sosteneva che gli stimoli nocicettivi fossero riconosciuti da recettori specifici, identificati nelle terminazioni amieliniche (teoria della specificità), l'altra sosteneva che gli stessi recettori delle sensazioni periferiche (pressorie, termiche, tattili, propriocettive) potessero funzionare anche da nocicettori quando l'intensità degli stimoli fosse superiore a un livello soglia (teoria dell'intensità). Attualmente la teoria più accettata è quella che sostiene la specificità dei recettori, essendo stata dimostrata la presenza nella cute e nei visceri di terminazioni nervose libere che rispondono solo a stimoli nocicettivi e l'esistenza di regioni come la cornea, la polpa dentaria e la membrana timpanica, la cui stimolazione produce solo dolore e che contengono solo terminazioni libere.

I nocicettori sono distribuiti nella cute, nei muscoli, nelle articolazioni e nei visceri e precisamente:

a) i nocicettori cutanei che comprendono due grandi categorie: i meccano-nocicettori A δ e i recettori polimodali C, che rispondono a stimoli meccanici, termici e chimici;

b) i nocicettori muscolari: sono terminazioni libere poste nel tessuto connettivo, nella parete dei vasi sanguigni e nei tendini; sono sensibili agli agenti chimici;

c) i nocicettori articolari: sono situati nelle capsule articolari e periarticolari;

d) i nocicettori viscerali, sensibili a vari agenti chimici e a stati di edema e di infiammazione: sono situati nelle pareti dei visceri.

A partire dal recettore il dolore è il risultato di quattro meccanismi:

a) meccanismo periferico di stimolazione;

b) meccanismo di conduzione degli impulsi;

c) meccanismo di modulazione da parte di influenze inibitorie o eccitatorie;

d) meccanismo di attivazione.

La *stimolazione dei nocicettori* può dar luogo alla liberazione di due gruppi di sostanze eterogenee che intervengono nei meccanismi di percezione del dolore. Si tratta di probabili mediatori o modulatori periferici e di probabili mediatori o modulatori centrali. I primi sono: ioni idrogeno e potassio, istamina, acetilcolina, prostaglandine, sostanza P. Si tratta di sostanze rilasciate a livello periferico in seguito a stimolo nocicettivo. I secondi sono: serotonina, kinine, prostaglandine, sostanza P, endorfine, enkefalina.

L'azione delle sostanze algogene sui recettori mostra una complessa interazione reciproca. Ad es., l'eccitazione dei nocicettori muscolari mediante bradikinina aumenta enormemente se, allo stesso tempo, è presente serotonina e/o PGE_2; d'altra parte la sintesi di PGE_2 viene facilitata dalla bradikinina. L'effetto eccitatorio dei mediatori chimici sembra essere dovuto almeno in parte a un'azione diretta sulla membrana nervosa nocicettiva. Si verificano, inoltre, effetti indiretti sui nocicettori mediante le influenze esercitate sul sistema vascolare; infatti le sostanze algogene producono alterazioni nella microcircolazione dando luogo a fenomeni di vasodilatazione e/o di vasocostrizione e ad aumenti della permeabilità vascolare. Ciò porta a una profonda alterazione del microambiente biochimico e quindi delle proprietà fisiologiche dei nocicettori.

Al meccanismo periferico di stimolazione dei recettori segue il *meccanismo di conduzione* degli impulsi algogeni. I cilindrassi dei tronchi nervosi si distinguono in base alle loro caratteristiche anatomiche (presenza o meno di guaina mielinica, diametro) e funzionali (velocità di conduzione degli impulsi) in tre gruppi: A, B, C. La velocità di conduzione del nervo è di regola direttamente proporzionale al diametro della fibra. Le fibre A, mieliniche, sono afferenti ed efferenti somatiche; le fibre B, mieliniche, viscerali, sono afferenti simpatiche pregangliari; le fibre C, amieliniche, sono afferenti ed efferenti simpatiche postgangliari.

Le fibre del gruppo A sono a loro volta distinte in quattro sottogruppi α, β, γ, δ, in ordine decrescente.

Le grosse fibre A α β e γ assicurano le funzioni propriocettive, tattili e pressorie. Le fibre A δ, scarsamente mielinizzate e a conduzione rapida, e le fibre C, amieliniche e a conduzione lenta, veicolano elettivamente gli impulsi nocicettivi. Il fatto che entrambi i tipi di fibre siano implicati nella percezione dolorosa spiega il fenomeno del «doppio dolore»: il primo dolore «a puntura di spillo» (dolore rapido) è mediato dalle fibre mieliniche A δ, il secondo dolore «urente» è mediato dagli assoni C.

Organizzazione spinale

Le fibre afferenti dai nocicettori raggiungono il midollo spinale nella porzione laterodorsale della radice posteriore a livello della sostanza grigia, che risulta costituita da 10 lamine (*lamine di Rexed*) (v. MIDOLLO SPINALE, IX, 1323; fig. 9).

Attraversate le prime lamine della sostanza grigia, le fibre A δ e le fibre C contraggono rapporti sinaptici col *nucleo proprio*. A questo livello è posto il primo importante filtro delle afferenze nocicettive, sede anatomica della teoria del *gate control* di Melzack e Wall (v. DOLORE; DOLORE*). Essa si basa sul presupposto che al midollo spinale arrivano fibre di grande e piccolo calibro che raggiungono la lamina V e attivano le cellule dei neuroni a T di secondo ordine del nucleo proprio, i cui neuriti ascendono a formare il sistema anterolaterale.

Contemporaneamente sia le grandi fibre mieliniche che le piccole fibre amieliniche emettono collaterali nella lamina II, entrando così in contatto con le cellule della sostanza gelatinosa di Rolando, che sono inibitorie presinaptiche: le prime svolgono una funzione di eccitazione, mentre le seconde hanno funzione di inibizione. In definitiva quindi le fibre grandi tendono a mantenere chiuso il «cancello» diminuendo l'attivazione delle cellule a T, mentre le piccole tendono ad aprire il «cancello», aumentando l'attivazione delle cellule a T in modo da far progredire il messaggio nocicettivo verso i centri sopraspinali. Il complesso di queste conoscenze rende ragione del comportamento della sensazione dolorosa in situazioni fisiologiche e patologiche varie. Ad es., il dolore viscerale, prevalentemente condotto da fibre amieliniche, può essere momentaneamente attenuato dalla pressione esercitata col palmo della mano sulla regione sovrastante la sua sede di localizzazione, pressione che provoca l'attivazione di un numero elevato di fibre afferenti mieliniche; d'altra parte quando la maggior parte delle fibre mieliniche risulta distrutta e sono invece conservate quelle amieliniche, come si verifica dopo guarigione dall'*herpes zoster*, il dolore è estremamente intenso e durevole.

Sulle cellule a T convergono anche impulsi discendenti inibitori dalla sostanza grigia periacqueduttale, dal tegmento mesencefalico e dalla corteccia limbica. È quindi a livello della sostanza gelatinosa del Rolando che si integrano le informazioni periferiche e quelle centrali.

Vie del dolore nel sistema nervoso centrale

L'impulso algogeno giunto attraverso la fibre A δ e C nel midollo segue due sistemi di conduzione: il neospinotalamico (NST) e il paleospinotalamico (PST). Il primo è la via del dolore acuto (*fast pain*), di più recente acquisizione, molto selettivo e responsabile della trasmissione della componente epicritica, riferita alla percezione del contatto leggero e di piccole differenze di temperatura. Le fibre sono decussate e salgono nel cordone antero-laterale fino al nucleo ventro-postero-laterale del talamo controlaterale, costituendo una via oligosinaptica. Il paleospinotalamico è la via filogeneticamente più antica costituita dalla maggior parte delle fibre spinotalamiche; si tratta di una via polisinaptica che termina nei nuclei interlaminari e nel nucleo dorsomediale del talamo e che presenta *relais* a livello della sostanza reticolare del tronco. Esso veicola il dolore lento (*slow pain*) e attraverso questa via passano le intense variazioni di temperatura. Inoltre mentre il fascio NST è deputato alla localizzazione degli stimoli dolorosi, il fascio PST è responsabile della valutazione dell'intensità dello stimolo e delle reazioni al dolore, secondarie all'attivazione di strutture ipotalamo-ipofisarie, rinencefaliche e corticali (componente affettiva del dolore): esso risulta così coinvolto nelle risposte collegate con la ventilazione, la circolazione e le funzioni endocrine, nonché nel determinismo delle spinte comportamentali.

Dopo il *relais* a livello dei nuclei talamici, gli impulsi dolorifici seguono le radiazioni talamo-parietali per giungere al giro postcentrale nell'area sensoriale corticale primaria.

Le diverse strutture encefaliche che concorrono alla integrazione delle afferenze nocicettive sono le seguenti:
a) la sostanza reticolare, che viene efficacemente stimolata dal dolore;
b) il talamo, che assicura la percezione del messaggio algico nelle sue caratteristiche elementari di tipo, durata, intensità e localizzazione. Inoltre esso contribuisce anche a dare una tonalità affettiva al dolore permettendo l'integrazione nocicettiva in quella personale del soggetto;
c) il rinencefalo e l'ipotalamo, al cui livello si integrano le reazioni vegetative, emozionali e comportamentali del dolore;
d) la corteccia cerebrale, a cui spetta la presa di coscienza del dolore che così da semplice sensazione diventa sofferenza.

Modulazione biochimica del dolore

Recenti ricerche hanno dimostrato la presenza nel S.N.C. di sostanze di natura endogena, capaci di modulare l'*input* nocicettivo, legandosi agli stessi recettori specifici del dolore posti nel S.N.C. su cui agiscono tutti gli oppiacei adoperati come analgesici.

Tali fattori sono l'enkefalina e le endorfine (α β γ δ), che costituiscono gli oppiacei interni. Chimicamente esse sono dei polipeptidi e hanno distribuzione diverse all'interno del S.N.C. L'enkefalina è stata trovata in alte concentrazioni nell'amigdala, nel nucleo caudato, nel *globus pallidus*, nell'ipofisi posteriore, nell'ipotalamo anteriore, nella sostanza grigia periacqueduttale (PAG) e nella sostanza gelatinosa di Rolando. Il suo effetto è di tipo inibitorio presinaptico e si svolge probabilmente a livello spinale, nella sostanza gelatinosa del Rolando, sede anatomica della teoria del *gate control*.

La β-endorfina, la più studiata tra le endorfine, si trova in alte concentrazioni nell'ipofisi e in vari distretti cerebrali dove giunge tramite le proiezioni di nuclei ipotalamici basali, nei quali viene sintetizzata. Il suo meccanismo di azione si svolge probabilmente sulla sostanza grigia periacqueduttale e consiste nell'inibire un neurone inibitorio, quindi nel facilitare l'azione discendente di attivazione del sistema di controllo centrifugo che fa capo al *nucleus raphe magnus*. Quest'ultimo eserciterà la sua azione inibitoria spinale con varie modalità che si inseriscono nel sistema del *gate control*.

Vari fattori di ordine fisiologico partecipano alla produzione degli oppioidi interni, che vengono così ad avere un ruolo importante nella esperienza del dolore e nella tolleranza individuale a esso.

V. anche: ANALGESICI*; DOLORE*; MORFINOMIMETICI PEPTIDI (IX, 1929); OPPIOIDI PEPTIDI*.

Criteri di terapia antalgica

I presupposti basali della terapia antalgica sono due: *a*) multidisciplinarietà di ogni approccio; *b*) reversibilità del dolore.

Sulla base di questi presupposti le possibilità terapeutiche possono essere così raggruppate (tab. II).

Terapia specifica

Può essere chirurgica, antiblastica, radiante, chemioterapica, etc. Costituisce il problema di più difficile soluzione perché implica la diagnosi etiologica della sindrome algogena e comporta il rischio di provocare danni neurologici definitivi a pazienti affetti da patologia reversibile. In questo caso è indispensabile una collaborazione multidisciplinare.

Modulazione della componente affettiva del dolore

È fondamentale e può richiedere la collaborazione di uno psicoterapeuta. Farmacologicamente può essere attuata con:
a) ipnotici (barbiturici);
b) derivati della fenotiazina (soprattutto la clorpromazina): bloccano le reazioni neurovegetative di origine reticolare; l'azione antipsicotica può essere utile nei pazienti con atteggiamento maniacale, ma accentua l'astenia;

TAB. II. PUNTI DI ATTACCO AL DOLORE

Azione periferica
a livello dei nocicettori;
a livello delle fibre conduttrici;
altre tecniche.

Azione midollare
anestesie regionali;
interventi neurochirurgici;
farmaci ad azione midollare.

Azione centrale
analgesici centrali;
sostanze psicotrope;
psicoterapia, ipnosi;
anestetici generali;
anestesia elettrica.

c) benzodiazepine: riducono la componente ansiosa del dolore e attenuano gli atteggiamenti aggressivi;
d) psicotonici (anfetamine e derivati): stimolano l'attività intellettiva e l'attenzione, ma possono fare insorgere atteggiamenti maniacali;
e) antidepressivi (imipramina, clorimipramina, amitriptilina, trazodone): agiscono sulla componente depressiva del dolore e migliorano il tono dell'umore; esercitano una blanda azione analgesica dipendente da interferenze sulla biodisponibilità di serotonina;
f) allucinogeni: possono, anche se molto raramente, trovare indicazioni come farmaci collaterali nelle fasi terminali della malattia neoplastica.

Modulazione dell'impulso sensoriale

Si può attuare con alcuni trattamenti che agiscono sul sistema di controllo del dolore, attraverso le fibre di grosso calibro che bloccano l'*input* nel secondo neurone. La TENS (*Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation*) agisce applicando sui dermatomeri algogeni una corrente a onda quadrata con alta frequenza e basso voltaggio, attraverso due elettrodi inseriti sulla cute. Priva di effetti collaterali, è efficace soprattutto nel dolore somatico e, in parte, nel dolore viscerale parietalizzato. L'effetto dipende dalla durata dell'appplicazione, che può essere protratta per molti giorni grazie alla disponibilità di apparecchi miniaturizzati.

Interruzione delle vie di conduzione del dolore

Può trattarsi di interruzione delle vie di conduzione temporanea (anestetici locali) o definitiva con neurolitici (alcol, fenolo) oppure con sezione fisica o chirurgica. La scelta del metodo dipende dalla patologia e premessa a ogni interruzione definitiva è l'informazione al paziente sui risultati ottenibili, sugli inconvenienti (area di insensibilità) e sugli eventuali rischi.

L'alcol esercita effetti neurolitici che si completano entro tre giorni e hanno durata di sei mesi-un anno. Al momento della iniezione determina un violento dolore di tipo urente in corrispondenza del nervo o della radice interessata. Il fenolo ha effetti meno prevedibili e di durata più breve; non provoca alcun dolore al momento della iniezione. Entrambi agiscono sulle vie sottili del dolore e non alterano le fibre motrici, dotate di una guaina mielinica più spessa.

Gli interventi neurochirurgici, per interrompere le afferenze sensitive, possono essere condotti sul primo neurone (rizotomia, ganglionectomia, simpaticectomia) o sul secondo neurone (cordotomia anterolaterale, trattotomia, neurolisi ipofisaria); essi risultano risolutivi se non preesistono problemi psichici o dipendenza da oppioidi (v. DOLORE*, *recenti progressi nella terapia chirurgica del dolore*).

I blocchi nervosi reversibili o irreversibili possono essere effet-

tuati a tutti i livelli della via neuronica primaria: blocco tronculare, blocco plessico, blocco al passaggio dei nervi attraverso il forame intervertebrale, blocco dei gangli simpatici paravertebrali, ove confluisce il dolore viscerale (utile nelle vasculopatie degli arti inferiori), blocco dei gangli simpatici quali lo stellato e il celiaco (utile nelle algie addominali diffuse), blocco peridurale delle radici nervose corrispondenti ai metameri algogeni, blocco radicolare sottodurale.

Innalzamento della soglia al dolore mediante farmaci

Si ottiene con l'impiego di analgesici antipiretici che fanno parte dei farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), con gli analgesici narcotici, con gli anestetici locali.

1. *Analgesici non narcotici.* – Sono farmaci che agiscono in sede periferica attraverso l'inibizione della ciclossigenasi e, quindi, riducendo la sintesi delle prostaglandine che si formano per effetto di ogni trauma. Accanto a questa azione periferica, gli analgesici antinfiammatori esplicherebbero anche un'azione sui sistemi centrali di percezione e di conduzione del dolore.

Efficaci soprattutto nei dolori di tipo infiammatorio e muscolare, esistono, tuttavia, dimostrazioni di effetti sul dolore chirurgico non molto diversi da quelli ottenuti con gli oppiacei. L'azione dura 3-4 h. Gli effetti collaterali sono legati soprattutto alla diminuzione dell'aggregabilità piastrinica. Non provocano dipendenza né assuefazione. I farmaci più noti di questo gruppo sono i seguenti.

a) Acetilsalicilato di lisina: somministrabile per via orale e parenterale; nei trattamenti prolungati può provocare lesioni gastriche e renali;

b) metamizolo: per una maggiore maneggevolezza ha sostituito il piramidone; è somministrabile per ogni via, ma può dare fenomeni di intolleranza;

c) paracetamolo: somministrabile per via orale, possiede una lesività epatica dosedipendente;

d) indometacina: classico inibitore della ciclossigenasi, è utilizzata per il trattamento dei dolori di origine flogistica; è responsabile di notevoli effetti gastrolesivi;

e) derivati arilalcanoici: hanno una componente analgesica di entità variabile. Alcuni di questi, come il piroxicam, hanno una emivita molto protratta che consente una lunga durata d'azione terapeutica. L'effetto inibitorio sulla ciclossigenasi è reversibile; anche la lesività gastrica viene meno con la sospensione del farmaco.

Analgesici indiretti possono considerarsi quei farmaci ad azione miorilassante o antispastica che possono ridurre il dolore eliminando la causa. In questa categoria rientrano anche i cortisonici, utilizzati per ridurre il dolore in quanto attenuano la componente flogistica o edematosa.

2. *Analgesici narcotici.* – Agiscono attraverso un'interazione con le varie classi di recettori situati nel sistema limbico, nel talamo, nel tronco dell'encefalo e nel midollo spinale, recettori che costituiscono il normale punto di attacco delle enkefaline e delle endorfine. Gli effetti degli oppioidi consistono in genere in analgesia, sonnolenza, disforia o euforia, confusione mentale: questi effetti psichici contribuiscono a potenziare l'effetto analgesico. Per un'ampia trattazione dell'argomento, v. ANALGESICI*, *analgesici oppiacei*; ANESTETICI*.

L'analgesia è dosedipendente: dosi insufficienti non provocano analgesia, bensì tutti gli effetti collaterali. Le dosi cliniche analgesiche provocano una modesta insufficienza respiratoria, quelle anestetiche possono dar luogo a una grave insufficienza respiratoria fino all'apnea.

Altri effetti sono: miosi, riduzione della motilità gastrica, stipsi, vomito, vasodilatazione cutanea, farmacodipendenza, assuefazione.

L'assorbimento può avvenire per via intramuscolare, endovenosa, sottocutanea, nonché per via orale; in questo caso gli effetti sono più modesti ma di più lunga durata. Gli oppiacei si legano in circolo alle proteine: ciò spiega l'aumento degli effetti negli anziani, negli ipoproteinemici e, in parte, nei cirrotici. L'inattivazione avviene per glicuronoconiugazione o per demetilazione. L'escrezione è soprattutto renale e solo in parte intestinale. I più usati, in clinica, dei farmaci di questo gruppo sono i seguenti.

a) *Morfina.* – Può essere somministrata per via orale, per via i. m. e per via peridurale o sottodurale (v. DOLORE*) in modo da agire sui recettori spinali per gli oppiacei e sulle lamine I e II. Per via e. v., in particolari condizioni e comunque in ambiente ove sia possibile attuare una assistenza respiratoria, possono essere raggiunti dosaggi di 1 o 2 mg/kg. A queste dosi si ottiene vasodilatazione arteriolare e venulare mentre la funzione cardiaca rimane inalterata. Interessante è la recente commercializzazione di preparati a base di morfina a lento rilascio somministrabile per via orale per il trattamento del dolore nel paziente neoplastico (v. DOLORE*).

b) *Meperidina* (*petidina*). – Rispetto alla morfina ha il vantaggio di una minore azione emetica e costipante. Può essere somministrata per via s. c., i. m. ed e. v.; non è somministrabile per via peridurale in quanto gli effetti sono troppo più brevi rispetto alla morfina. La dose è di 50-100 mg i. m.

c) *Fentanile.* – Il fentanile (Fentanest®) è considerato 80-100 volte più potente della morfina, rispetto alla quale ha un'azione più breve, anche per ciò che riguarda gli effetti collaterali. Viene spesso associato al droperidolo (in questo caso viene impiegato per via e. v.); senza l'associazione con questo neurolettico, a forti dosi, può dare rigidità muscolare da stimolazione delle vie centrali dopaminergiche. La dose è di 0,1 mg i. m. o e. v. Recentemente è stato introdotto in terapia un analogo del fentanile, il *sufentanile*, con durata d'azione più breve.

d) *Pentazocina.* – È un analgesico (Talwin®) che possiede anche una debole proprietà antagonista dei narcotici. La dose è di 30 mg i. m. o e. v., di 50 mg *per os*.

e) *Buprenorfina* (v.*). – La buprenorfina (Temgesic®) è un nuovo farmaco ad azione agonista-antagonista; presenta un ampio margine di sicurezza. La sua attività è espressa da una curva dose-risposta «a campana» nella quale si può rilevare che a certi livelli le dosi elevate producono effetto minore di dosi più ridotte. L'attività cardiocircolatoria e respiratoria non vengono modificate, per i dosaggi utilizzati in clinica. Il dolore è controllato in modo soddisfacente per 8 h circa da 1 fiala (0,3 mg) di farmaco per via i. m. È somministrabile anche *per os*. L'escrezione avviene principalmente per via biliare. Gli effetti collaterali sono sonnolenza e, raramente, nausea, vomito, cefalea e disuria. Ha effetto antimorfinico.

V.: ANALGESICI*; ANESTETICI*; ANTINFIAMMATORI NON STEROIDEI*; DOLORE*.

Bibliografia

Bonica J. J., *Il dolore*, 1983, Delfino, Roma.
Cousins M. J., Brindenboug P. O., *Neural Blockade Clinical Anesthesia and Management of Pain*, 1980, Lippincott, Toronto.
Moore D. C., *Anestesia regionale*, 1979, Piccin, Padova.
Nelrac R., Wall P. D., *Science*, 1965, **150**, 971.
Winnie A. P., Patel K. P., *Anesth. Analg.*, 1964, **61**, 852.

ROSALBA TUFANO

PREPARAZIONE DEL PAZIENTE ALL'INTERVENTO. PREANESTESIA. VALUTAZIONE DEL RISCHIO OPERATORIO

SOMMARIO

Preparazione del paziente all'intervento (I, 2054)

La valutazione preoperatoria è la premessa indispensabile alla preparazione fisica e psicologica del paziente all'inter-

TAB. III. CAUSE DELL'ANSIA PREOPERATORIA

Scarsa informazione sulla malattia
Paura dell'ignoto
Paura del dolore
Paura di morire
Incognita «anestesia»
Trauma da ricovero
Carenza di preparazione psicologica del personale medico e paramedico

vento, alla scelta della tecnica anestesiologica, alla determinazione del rischio operatorio e alla prevenzione di eventuali complicanze intra- e postoperatorie. Essa comporta:

a) un contatto psicologico fondamentale per il paziente;
b) un'indagine anamnestica familiare e personale;
c) un esame obiettivo generale;
d) la valutazione degli esami di laboratorio e delle indagini strumentali;
e) la richiesta di consulenze o di indagini supplementari.

Le reazioni dell'operando al ricovero ospedaliero e all'intervento chirurgico sono la paura e l'ansia. Queste influenzano il sistema neurovegetativo sviluppando la classica reazione di difesa allo stress: agitazione psicomotoria, tachicardia, ipertensione, talora associate ad aritmie e a slivellamento del tratto S-T. L'entità di tali reazioni è modulata dalla personalità del paziente.

La causa principale dell'ansia è la paura del dolore postoperatorio e della morte (tab. III), che deriva essenzialmente dalla scarsa conoscenza dei progressi fatti dalla chirurgia e dall'anestesia e rianimazione. Bisogna, quindi, che la rassicurazione non sia solo generica, ma accurata, cioè fornisca tutte le informazioni relative alle condizioni cliniche del paziente, alla sicurezza delle metodiche anestesiologiche e chirurgiche, all'efficacia della terapia antalgica.

Ulteriori fonti di ansia e di disagio sono l'ospedalizzazione e l'allontanamento dall'ambiente familiare, la modifica delle abitudini, la convivenza con pazienti che soffrono, la paura di contrarre infezioni ospedaliere.

Questi problemi sono in parte superati negli ospedali forniti di servizi di *day hospital*, dove attraverso ambulatori anestesiologici preoperatori è possibile attuare la visita preoperatoria e la preparazione all'intervento evitando il ricovero preventivo. Ciò rappresenta un beneficio non solo per il paziente, ma anche per la società (riduzione dei costi di gestione ospedaliera e dei tempi di degenza, aumento dei posti letto disponibili).

È importante che nella fase preoperatoria venga a crearsi un rapporto di fiducia e di stima tra il paziente e l'anestesista, che deve essere considerato un «alleato emozionale del paziente chirurgico». Devono essere, inoltre, combattute l'indifferenza e l'insensibilità dei medici e dei paramedici portati solo a considerare la malattia e non gli aspetti emozionali del paziente, scatenando in questi angoscia e difficoltà relazionali. Dall'approccio psicologico derivano informazioni valide per la scelta dei farmaci della preanestesia e per stilare il programma analgesico postoperatorio.

L'anamnesi deve soffermarsi in particolar modo sui precedenti incidenti anestesiologici, sulle terapie farmacologiche abituali, che possono interferire con i farmaci dell'anestesia, sulla presenza di allergie, di patologie a carico dei vari apparati e sulle abitudini di vita (fumo, alcol). Essa va completata con l'inchiesta su eventuali accidenti anestesiologici familiari che faranno sospettare l'esistenza di tare ereditarie (deficit di pseudocolinesterasi in presenza di curarizzazione prolungata, anomalie enzimatiche in presenza di ipertermia maligna, etc.).

All'anamnesi deve far seguito un accurato esame obiettivo generale rivolto, in particolare, alla valutazione delle funzioni cardiovascolare, respiratoria e metabolica. Attentamente vanno studiate alcune caratteristiche fisiche come la rigidità del rachide cervicale, il collo corto, l'anchilosi temporomandibolare, le malformazioni facciali congenite o acquisite, la presenza di grossi gozzi, tutte cause di difficoltà all'intubazione. Egualmente va valutata la presenza di protesi dentarie mobili, che devono essere rimosse prima dell'intervento, mentre la presenza di denti lussati deve indurre a porre particolare attenzione durante le manovre di intubazione per evitare che essi possano divenire corpi estranei nelle vie respiratorie.

Le indagini diagnostiche di base comprendono la determinazione dei gruppi sanguigni, l'esame di urina con relativo sedimento, l'azotemia e la creatininemia, la glicemia, gli elettroliti sierici, il quadro proteico elettroforetico, PT e PTT, l'esame emocromocitometrico con formula, Ht, le transaminasi, la creatinfosfochinasi, le pseudocolinesterasi, la radiografia standard del torace, l'ECG.

Una volta in possesso dei dati ottenuti attraverso l'anamnesi, l'esame obiettivo e le indagini cliniche e strumentali si devono porre in atto tutte le misure terapeutiche volte a migliorare le condizioni biologiche del paziente e a minimizzare il rischio conseguente all'insulto chirurgico.

In primo luogo bisogna invitare il paziente a sospendere il fumo e l'assunzione di alcol.

Per ciò che concerne l'assunzione di farmaci e l'eventuale interferenza con gli agenti anestetici è ormai regola generale non sospendere il trattamento di un paziente ben equilibrato (tab. IV). Vi sono poche eccezioni a questa regola: gli inibitori delle monoaminossidasi e, secondo alcuni AA., la reserpina che è consigliabile sospendere rispettivamente almeno 10 e 3 giorni prima dell'intervento. È compito dell'anestesista adottare i provvedimenti pre-, intra- e postoperatori tendenti a contrastare le interazioni pericolose con l'anestesia (tab. V); così, in presenza di pazienti che assumono digitale e diuretici la prima regola è di correggere l'ipokaliemia in fase preoperatoria, mentre l'uso di contraccettivi deve far sospettare un aumento del rischio tromboembolico per cui vanno prescritti anticoagulanti nel periodo postoperatorio. Nei soggetti con diatesi allergica non vanno usati i farmaci responsabili dello scatenarsi della crisi; in ogni caso è importante procedere a un'adeguata preparazione pre-operatoria del paziente somministrando nei 3 giorni precedenti all'intervento cortisonici, antistaminici, ac. ε-aminocaproico e idrossizina.

Quando l'anamnesi familiare, confermata anche dalle indagini di laboratorio, evidenzia *deficit qualitativi* o *quantitativi* delle *pseudocolinesterasi*, enzimi deputati al catabolismo dei miorilassanti depolarizzanti, è d'obbligo usare i curarizzanti competitivi. Nel caso di anamnesi familiare positiva per ipertermia maligna è consigliabile evitare farmaci come l'alotano e la succinilcolina, ritenuti responsabili dello scatenarsi di questa terribile e spesso letale complicanza, e

TAB. IV. REGOLE GENERALI DA ADOTTARE NEGLI OPERANDI CHE ASSUMONO REGOLARMENTE UNO O PIÙ FARMACI

a) Non interrompere il trattamento se il paziente è ben equilibrato
b) Ricercare e correggere gli effetti secondari responsabili di complicanze intra- e postoperatorie
c) Condurre l'anestesia tenendo conto delle possibili interferenze farmacologiche
d) Prevedere e prevenire le conseguenze delle terapie nel periodo postoperatorio

TAB. V. FARMACI DI COMUNE IMPIEGO CHE INTERFERISCONO CON L'ANESTESIA

Farmaci	Interferenza	Condotta
Glicocorticoidi	Aumento del rischio trombogeno Ritardo nella cicatrizzazione Diminuzione delle difese immunitarie Potenziamento dei barbiturici Antagonismo dell'analgesia morfinica Possibile scatenarsi di insufficienza surrenalica acuta	In fase preoperatoria non sospendere una corticoterapia di lunga durata Nel postoperatorio sorvegliare accuratamente la comparsa di insufficienza surrenalica acuta
Estrogeni	Aumento della sensibilità ai barbiturici Aumento della durata d'azione dei farmaci a metabolismo epatico Aumento del rischio trombogeno	Adattare la posologia degli anestetici Usare anticoagulanti nel periodo postoperatorio
Reserpina e derivati	Ipotensione resistente ai vasopressori Bradicardia Aumentano la depressione cardiovascolare da anestetici	Sorvegliare i parametri emodinamici, ripristinare una corretta volemia, somministrare atropina in dosi generose
Clonidina	Potenzia gli analgesici e i parasimpaticomimetici	Sorvegliare i parametri emodinamici e ripristinare la volemia
Betabloccanti	Potenziano la depressione miocardica da farmaci anestetici Potenziano il blocco da succinilcolina Aumentano il rischio di broncospasmo e di bradicardia	Terapia sintomatica
IMAO	Interferiscono con tutti gli agenti anestetici provocando collasso, depressione respiratoria, coma, convulsioni	Interrompere il trattamento almeno 15 giorni prima dell'intervento In casi di urgenza: riempimento vascolare
Chinidina	Ipotensione Turbe di conduzione Potenzia i curarici	Evitare vasopressori, barbiturici, atropina Diminuire le dosi di neurolettici Correggere l'eventuale ipopotassiemia
Diuretici	Potenziano l'ipotensione da farmaci anestetici e ganglioplegici	Correggere le turbe metaboliche
Antialdosteronici	Iperpotassiemia	Evitare la succinilcolina
Anticoagulanti	Rischio emorragico	Sospendere il trattamento La Vit. K agisce in 12 ore, il plasma ha una azione più pronta
Eparina	Durata di azione 6-8 ore	Neutralizzare con protamina
Antidepressivi triciclici	Prolungano l'apnea da barbiturici Potenziano la morfina e i derivati	Sospensione preoperatoria Sorveglianza emodinamica
Neurolettici	Ipotensione Potenziano i farmaci anestetici	Sorveglianza emodinamica
L-DOPA	Vasodilatatore a basse dosi Vasocostrittore ad alte dosi	Sorveglianza emodinamica

usare farmaci anestetici più sicuri, quali l'isoflurano, e i miorilassanti competitivi.

Le malattie cardiovascolari più frequenti sono l'ipertensione arteriosa e l'aterosclerosi coronarica. È necessario in questi casi definire accuratamente la gravità della malattia indagando sulla modalità di apparizione dei segni funzionali: presenza di dispnea da sforzo o a riposo, modalità e frequenza di insorgenza delle crisi anginose, episodi di lipotimia, etc.

In presenza di episodi infartuali è indispensabile conoscere la data dell'evento poiché è noto che interventi eseguiti nei primi sei mesi sono gravati da un'elevata incidenza di recidive. Tale rischio diminuisce con il passare del tempo per cui è consigliabile nei primi mesi procrastinare, se possibile, gli interventi non urgenti. Anche i disturbi della conduzione richiedono attenzione in quanto possono essere causa di gravi incidenti intraoperatori. È assolutamente necessario, in presenza di blocchi di conduzione, stabilire la condotta più adeguata, tenendo presente che alcuni blocchi richiedono l'impianto preoperatorio o la presenza intraoperatoria di un *pacemaker* (tab. VI).

Le malattie respiratorie sono le più frequenti patologie associate riscontrabili negli operandi. Alcune semplici manovre diagnostiche permettono di selezionare pazienti da sottoporre alle prove di esplorazione funzionale respiratoria e al controllo dei gas ematici: il tempo necessario per

TAB. VI. DISTURBI DI CONDUZIONE CHE RICHIEDONO L'IMPIANTO DI UNO STIMOLATORE

Disturbi di conduzione	Necessità di elettrostimolazione
BAV 1° grado	0
BAV 2° grado tipo Luciani-Wenckebach	0
BAV 2° grado tipo Mobitz II	+ +
BAV 3° grado	+ +
BBD o BBS	0
BBD + EAS	0
BBD + EPS	+
BB + BAV 1° grado	±
Alterazioni dell'attività sinusale	±
Malattia del nodo del seno	+

BAV = blocco atrioventricolare; BB = blocco di branca; BBD = blocco di branca destra; BBS = blocco di branca sinistra; EAS = emiblocco anteriore sinistro; EPS = emiblocco posteriore sinistro.

un'espirazione completa forzata (sospetto di ostruzione delle vie aeree se superiore ai 6 sec), il tempo di apnea (normalmente superiore ai 30 sec).

I bronchitici cronici con espettorato purulento devono essere trattati prima dell'intervento con antibioticoterapia mirata. I soggetti con broncostenosi si giovano della somministrazione di broncodilatatori. La fisioterapia respiratoria, meglio se praticata con spirometria incentivante o con un respiratore tipo Bird, ha il duplice scopo di migliorare la *performance* ventilatoria e di far familiarizzare il paziente con i metodi di assistenza respiratoria che talora sono necessari nel periodo postoperatorio.

L'obesità e la denutrizione sono cause frequenti di complicanze postoperatorie. Il paziente obeso presenta spesso patologie associate quali l'ipertensione, la cardiomegalia e il diabete. Esse aumentano notevolmente il rischio di complicanze respiratorie e tromboemboliche postoperatorie. In presenza di grave obesità è importante escludere l'esistenza della sindrome di Pickwick. Il paziente obeso si giova di un periodo di restrizione calorica e di fisioterapia respiratoria in grado di migliorare i parametri ventilatori. Non bisogna dimenticare inoltre che l'obesità modifica la captazione e il rilascio degli anestetici liposolubili.

Le conseguenze della denutrizione sono tanto più gravi quanto più rapidamente essa si è instaurata. Il paziente denutrito presenta frequentemente anemia, deficit proteico e ipovolemia; va incontro facilmente a complicanze infettive e a fistolizzazione nel periodo postoperatorio.

Non va dimenticato che l'ipoproteinemia condiziona una elevata sensibilità ai farmaci anestetici, attraverso la riduzione della quota inattiva, legata alle albumine, e il conseguente aumento della quota farmacologicamente attiva. Per questi motivi è necessario, in presenza di denutrizione grave, procrastinare l'intervento e attuare una rialimentazione orale o parenterale al fine di portare il paziente all'intervento in condizioni di equilibrio metabolico.

Preanestesia (I, 2057)

La preanestesia è la prima fase della narcosi e ne condiziona in maniera determinante il decorso. Gli scopi sono molteplici:

sedare l'ansia e la paura;

potenziare l'azione dei farmaci che verranno usati durante l'anestesia, al fine di diminuirne le dosi e, quindi, gli effetti collaterali indesiderati;

ridurre il metabolismo basale e quindi, la richiesta di ossigeno e di agenti anestetici;

diminuire la sensibilità al dolore e agli stimoli chirurgici;

deprimere i riflessi neurovegetativi che possono porre in pericolo la vita del paziente.

Nello scegliere i farmaci della preanestesia bisogna tener conto: *a*) delle necessità del paziente, in relazione, principalmente, al grado di ansietà, alla presenza di dolore, alla funzionalità degli emuntori; *b*) della tecnica di a. c. programmata; *c*) del tipo di intervento chirurgico.

Il giorno precedente l'intervento è buona norma prescrivere farmaci ansiolitici. È stato infatti dimostrato che i soggetti sottoposti alla «preanestesia della vigilia» hanno un livello di cortisolemia inferiore a quello dei pazienti non trattati. È, inoltre, osservazione clinica comune che i pazienti che hanno riposato bene la notte precedente l'intervento sono più calmi e sopportano meglio lo stress operatorio di quelli sottoposti a una lunga tensione emotiva. I farmaci più idonei a migliorare il confort e la sicurezza del paziente nella preanestesia della vigilia sono: le benzodiazepine e i barbiturici a media durata d'azione. Tra le benzodiazepine, più usato è il diazepam; somministrato per via orale o parenterale esplica un effetto ansiolitico ben tollerato associato a una lieve amnesia. Egualmente ben tollerato è, tra i barbiturici, il pentobarbitale (Nembutal®).

La preanestesia propriamente detta, precede di poco l'induzione dell'anestesia: 35-40 min prima se effettuata per via intramuscolare. Si ricorre di solito all'associazione di più farmaci, poiché gli scopi che essa si prefigge sono molteplici. Nessun farmaco, infatti, racchiude in sé tutte le proprietà necessarie che sono fornite, invece, dall'associazione di sostanze diverse dotate di attività differenti e complementari. I farmaci usati sono riunibili in 2 gruppi: 1) morfina e derivati; 2) sedativi e tranquillanti. Quelli impiegati per la profilassi degli effetti collaterali degli anestetici sono principalmente gli anticolinergici.

Gli oppiacei sono tuttora le sostanze più usate: essi riuniscono di fatto molte delle proprietà desiderabili in un preanestetico, in quanto oltre che analgesici sono sedativi ed euforizzanti, deprimono il riflesso della tosse (ciò facilita l'uso di anestetici volatili irritanti), rendono migliore il risveglio e completano l'azione di anestetici deboli, come il protossido d'azoto. Sono simili fra loro, variando solo nell'intensità relativa delle loro azioni e degli effetti collaterali, che sono soprattutto depressione respiratoria, nausea e vomito, spasmo dei muscoli bronchiali e delle vie biliari, inibizione della peristalsi, ipotensione.

A parte la morfina, gli oppioidi più usati in preanestesia sono la pentazocina, dotata di una potenza analgesica inferiore alla morfina, il fentanile, che produce un livello di analgesia superiore alla morfina ma di più breve durata, e la buprenorfina, farmaco la cui durata d'azione è notevolmente più lunga degli altri analgesici.

Dei sedativi non barbiturici più recentemente usati bisogna ricordare le benzodiazepine, fra le quali il diazepam si è dimostrato il più maneggevole: questo composto associa, spesso, alla sedazione, che può giungere sino al sonno senza inconvenienti, amnesia e diminuzione del tono muscolare.

Delle fenotiazine è oggi impiegata nella preanestesia, quasi esclusivamente, la prometazina, di cui si ricerca la azione sedativa (paragonabile a quella dei barbiturici), antiemetica e blandamente anticolinergica, più che quella antistaminica.

I butirrofenoni, e in particolare il deidrobenzoperidolo, dotati di azione depressiva centrale e antiemetica simile a quella delle fenotiazine, di queste conservano in parte e in misura ridotta le altre azioni.

Il droperidolo non possiede proprietà analgesiche né potenzia l'effetto analgesico del fentanile o della petidina, cui spesso è associato, mentre potenzia gli effetti ipnotici degli

anestetici generali. Presenta, inoltre, una modesta azione bloccante sui recettori α-adrenergici. Associato al fentanile è utilizzato come componente neurolettico della neuroleptoanalgesia.

I parasimpaticolitici trovano impiego quasi costante in premedicazione: il loro scopo è quello di antagonizzare gli effetti dei parasimpaticomimetici e degli anticolinesterasici. Aumentano il metabolismo basale, riducono le secrezioni e la contrazione delle fibre muscolari lisce, controbattono la bradicardia. Il farmaco più usato è l'atropina. La scopolamina è preferita da alcuni AA., poiché ha minor effetto tachicardizzante ed esplica un'azione sedativa e amnesizzante.

La riduzione del metabolismo o dell'attività riflessa, che già si ottiene in parte con l'associazione anticolinergico + oppiaceo, è il fine dichiarato di associazioni farmacologiche diverse proposte con impostazioni teoriche differenti (aloperidolo + meperidina; aloperidolo + fentanile; deidrobenzoperidolo + fentanile; deidrobenzoperidolo + fentanile + diazepam).

La scelta dei farmaci della preanestesia e il relativo dosaggio vengono decisi in base all'età, al peso, e, quindi, al metabolismo basale. Determinanti sono le condizioni generali del paziente, l'eventuale abitudine a sedativi o a narcotici, lo stato psicologico e l'entità dello stress indotto dall'intervento. In linea generale vanno bandite le associazioni farmacologiche standardizzate che possono risultare eccessive per alcuni pazienti e insufficienti per altri. La preanestesia, così come l'anestesia, va personalizzata.

Il rischio operatorio

Introduzione

Quando viene programmato un intervento chirurgico, il quesito più frequentemente posto all'anestesista è se il paziente sopravviverà e se insorgeranno complicanze. La risposta viene espressa in termini di «rischio», cioè di quantizzazione della probabilità che si verifichi, nel corso dell'intervento e nell'immediato postoperatorio, un evento dannoso in conseguenza dell'atto chirurgico e anestesiologico. È, quindi, necessario formulare un giudizio prognostico che deve tener conto non solo delle condizioni preoperatorie del paziente, ma anche del tipo di intervento chirurgico, delle conseguenze dell'anestesia e di quei fattori imprevedibili legati al caso (ad es. esplosioni, guasti di apparecchiature) o a errori umani (ad es. errori nella scelta e nella posologia di farmaci, impiego di tecniche non idonee). Le condizioni preoperatorie sono tra i fattori maggiormente responsabili della morbilità e mortalità intra- e postoperatorie. Per ciò che concerne le condizioni generali del paziente, la classificazione del rischio con riferimento allo stato clinico formulata dall'ASA (American Society of Anesthesiologists) è quella attualmente più usata. Essa raggruppa i pazienti in cinque classi funzionali:

classe I: soggetto normale in buono stato di salute;

classe II: paziente con interessamento sistemico modesto;

classe III: paziente che presenta malattie con interessamento sistemico notevole;

classe IV: paziente con malattie invalidanti che mettono costantemente in pericolo la vita;

classe V: estrema compromissione dello stato generale; la prognosi *quoad vitam* non supera generalmente le 24 h, indipendentemente dall'atto chirurgico.

La classificazione ASA si è dimostrata un efficace strumento probabilistico, come si evince dalla casistica di Lunn *et al.* (1982) che su 108.878 pazienti hanno trovato una stretta corrispondenza tra le classi ASA e la percentuale di mortalità (tab. VII).

TAB. VII. CORRISPONDENZA TRA CLASSI ASA E MORTALITÀ
(casistica di Lunn *et al.*, 1982)

Classe ASA	Pazienti %	Mortalità %
I	47,4	0,30
II	31,0	0,90
III	18,9	5,30
IV	2,6	25,90
V		57,80

La classificazione ASA è estremamente semplice, ma presenta due difetti fondamentali: è caratterizzata da un'eccessiva soggettività, prescinde dall'atto operatorio e dalle ripercussioni che esso può avere sull'organismo.

Numerosi ricercatori hanno cercato di raggruppare i diversi fattori di rischio correlando in un'unica tabella i fattori legati al paziente e all'intervento chirurgico. Ma anche questi ultimi metodi non possono essere considerati privi di soggettività, dal momento che i diversi fattori di rischio vengono quantizzati secondo punteggi arbitrari.

Conviene, quindi, esaminare separatamente i vari fattori di rischio per poter giungere a una prognosi il più possibile aderente alla realtà.

Fattori di rischio legati al paziente

1. *Età.* – È ormai statisticamente provato che la morbilità e la mortalità intra- e postoperatorie aumentano con il progredire dell'età (v. anche sotto, col. 411).

Il processo di invecchiamento si accompagna a modifiche della struttura corporea e a riduzione funzionale degli organi. Nel vecchio la massa magra diminuisce in rapporto al grasso, si riducono il contenuto di H_2O intracellulare e il potassio scambiabile, la gittata cardiaca e i meccanismi cardiaci di compenso si riducono, la funzione renale si altera ai diversi livelli (flusso plasmatico, filtrazione glomerulare), la capacità vitale si riduce mentre il volume respiratorio residuo raddoppia. Il vecchio «sano» ha quindi riserve ridotte con capacità di recupero nettamente diminuite. Con l'età, inoltre, aumenta la percentuale dei soggetti malati e degli interventi realizzati in condizioni d'urgenza.

2. *Stato nutrizionale.* – L'obeso va incontro a complicanze respiratorie e tromboemboliche, e presenta spesso tare associate quali l'ipertensione, il diabete e la cardiomegalia che ne aumentano il rischio operatorio. Egualmente il denutrito con perdita di peso tra il 10 e il 20% va incontro a complicanze metaboliche e infettive per lo scarso livello proteico e le basse difese immunitarie.

3. *Patologia cardiaca.* – L'esistenza di una cardiopatia provoca un aumento sia delle complicanze postoperatorie che della mortalità intraoperatoria. È importante diagnosticare con precisione il tipo di cardiopatia, stabilire il grado evolutivo e ricercare le relative ripercussioni sui diversi organi e apparati. È ovvio che il rischio è tanto più elevato quanto più le ripercussioni funzionali sono marcate. In questa ottica va interpretata la classificazione in 4 classi della New York Heart Association (NYHA):

classe I: soggetto portatore di una cardiopatia ma che non ha alcuna limitazione dell'attività fisica;

classe II: paziente con discreta limitazione dell'attività fisica; i segni funzionali compaiono solo sotto sforzo;

classe III: paziente con attività fisica notevolmente diminuita; comparsa della sintomatologia anche con gli sforzi dell'attività quotidiana;

classe IV: paziente incapace di qualsiasi attività fisica; la sintomatologia è presente anche a riposo.

Tale classificazione riflette il grado di riserva miocardica che diminuisce con l'aumentare delle classi sino a essere ai limiti delle sue possibilità nella IV classe.

In presenza di cardiopatie ischemiche il rischio operatorio aumenta con il diminuire del tempo intercorso dall'attacco ischemico acuto all'atto operatorio: la percentuale di recidive passa dal 37% nei primi mesi al 16% nel periodo compreso tra 3 e 6 mesi, al 5% dopo il 6° mese.

A rischio alto sono da considerarsi i pazienti che presentano *angor* a riposo o angina di Prinzmetal.

Nel paziente iperteso il rischio è condizionato dalla condotta terapeutica preoperatoria, dal tipo e dallo stadio dell'ipertensione oltre che dai danni provocati dall'ipertensione a carico di diversi organi quali il cuore, il cervello e il rene. La prognosi è buona nei pazienti con ipertensione incipiente, controllata con sedativi, e nei pazienti con lievi ripercussioni viscerali mentre peggiora quando si tratta di pazienti con ipertensione grave e complicata.

Come già detto a proposito della preparazione preoperatoria, non conviene sospendere un trattamento antipertensivo prima dell'intervento poiché le *poussées* ipertensive e le cadute tensionali intraoperatorie, responsabili di accidenti cerebrali o coronarici, sono molto più frequenti nei pazienti non trattati.

4. *Patologia respiratoria.* – L'influenza delle malattie respiratorie sulla mortalità perioperatoria è notevole, in quanto una patologia polmonare preesistente rende l'opera dell'anestesista più complessa e aumenta l'incidenza di complicanze respiratorie postoperatorie che passa dal 7% del paziente sano al 35% del paziente con malattie dell'apparato respiratorio.

Un indice attendibile dal punto di vista prognostico e anche semplice da ricercarsi è rappresentato dal valore preoperatorio della $PaCO_2$: quanto più spinta è l'ipercapnia, tanto più sfavorevole è la prognosi.

5. *Patologia epatica.* – La valutazione prognostica nel paziente epatopatico deve tener conto di alcuni dati clinici e laboratoristici. Attuale è la classificazione di Vickers che assegna un punteggio a un insieme di valori ben definiti (tab. VIII). Se il totale del punteggio è compreso tra 5 e 6 il rischio è minimo, tra 7 e 9 è moderato, al di sopra di 10 è elevato.

In definitiva, il rischio operatorio aumenta in presenza di ascite, di alti livelli di bilirubinemia e di bassi livelli di albuminemia e protrombinemia.

6. *Patologia renale.* – La presenza di un'insufficienza renale cronica riduce la capacità di escrezione di molti farmaci anestetici e ne prolunga gli effetti.

Valori di clearance della creatinina compresi tra 50 e 20 ml/min devono far sospettare un'importante riduzione della funzione renale, valori di clearance inferiori a 20 ml/min devono far preventivare il ricorso in fase pre- e postoperatoria a tecniche di epurazione extrarenale.

Fattori di rischio legati all'atto chirurgico

L'atto chirurgico è uno dei principali fattori da valutare nella determinazione del rischio operatorio. La morbilità e la mortalità crescono parallelamente all'importanza dell'intervento in relazione alla durata, all'entità delle perdite ematiche, all'organo sede dell'intervento, all'estensione dell'intervento stesso (resezioni estese, suture multiple, etc.). Da una valutazione statistica globale si può affermare che la chirurgia cardiaca e la neurochirurgia sono gravate da una maggiore mortalità, seguite dalla chirurgia vascolare e dalla chirurgia digestiva. Va però valutato, nell'ambito della stessa specialità, il tipo di intervento perché, ad es., la chirurgia delle varici non ha la stessa mortalità della chirurgia dell'aneurisma fissurato. L'incidenza delle complicanze è ovviamente più bassa negli interventi di elezione rispetto agli interventi eseguiti in emergenza ove raggiunge valori elevati.

TAB. VIII. CLASSIFICAZIONE DI VICKERS DEL RISCHIO NEL PAZIENTE EPATOPATICO

Sintomi	Punteggio		
	1	2	3
Encefalopatia	assente	confusione	coma
Ascite	assente	discreta	modesta
Bilirubina μmol/l	< 25	25-40	> 40
Albumina g/l	35	28-35	< 28
Tasso protrombina	> 50%	40-50%	< 40%

Fattori di rischio anestesiologici

La mortalità per cause anestesiologiche è legata da un lato alla tossicità dei farmaci utilizzati e dall'altra agli errori di tecnica, di indicazione o di posologia. Le più frequenti cause di morte sono l'ipotensione protratta e non trattata, l'inalazione di contenuto gastrico e le insufficienze respiratorie secondarie, spesso, a difficoltà di intubazione o all'effetto residuo dei farmaci anestetici.

In pratica è, però, molto difficile attribuire la responsabilità della morte a un solo fattore, poiché spesso diversi fattori interagiscono e sinergizzano tra loro. In definitiva, sebbene la determinazione del rischio operatorio risenta molto di una valutazione soggettiva, pur tuttavia essa rappresenta una tappa fondamentale, utile anche dal punto di vista medicolegale, che completa l'atto preoperatorio dell'anestesista. Non si può negare, infatti, che i fattori più importanti che hanno permesso di ridurre la mortalità e la morbilità chirurgiche negli ultimi decenni sono stati quelli relativi al giudizio di operabilità e alla preparazione corretta e accurata del paziente, sia in emergenza sia in elezione.

Bibliografia

Cuocolo R., Tufano R., *Anestesiologia e rianimazione*, 1987, UTET, Torino.
Du Bouchet N., Passelecq J., *Anestesia*, 1982, Marrapese, Roma.
Gray T. C., Nunn J. F., Utting J. E., *Anestesia generale*, 1981, Verduci, Roma.
Wylie W. D., Churchill-Davidson H. C., *Anestesia*, 1982, Ambrosiana, Milano.

ROSALBA TUFANO

ANESTESIA GENERALE

SOMMARIO

PRINCIPI GENERALI (I, 2093)

Stadi e segni clinici dell'anestesia generale

L'azione dei farmaci anestetici (v. ANESTETICI*) si svolge con un interessamento progressivo del sistema nervoso sfruttabile sul piano clinico per disporre di elementi di giudizio nella valutazione della profondità della narcosi. La depressione interessa prima i centri associativi della corteccia e poi i centri sensitivi e motori; successivamente la azione si estende ai gangli della base, al cervelletto, al midollo spinale e, per ultimo, al bulbo e quindi ai centri del respiro e del circolo. La progressiva depressione cellulare provoca modificazioni funzionali a carico dei vari organi, la cui intensità costituisce un'utile guida per misurare la profondità dell'anestesia. Numerosi tentativi sono stati fatti per inquadrare la sintomatologia evolutiva della narcosi. Benché una tale schematizzazione non sia facile e soprattutto non assoluta, in quanto esistono differenze nei segni clinici relative ai diversi agenti anestetici, pur tuttavia la possibilità di identificare differenti livelli di profondità risponde alle necessità cliniche e didattiche. Dei numerosi schemi proposti per suddividere il fenomeno della narcosi, la classificazione di Guedel, nonostante vecchia da oltre sessant'anni e basata sui segni clinici provocati dall'anestesia con etere etilico, è ancora oggi la più chiara e anche la più aderente alla realtà clinica.

Secondo Guedel la narcosi si svolge in 4 stadi (v. anche: ANESTESIA CHIRURGICA, I, 2099 con la fig. 15):

I stadio, o stadio dell'analgesia. Inizia quando comincia la somministrazione dell'anestetico e termina quando avviene la completa perdita di coscienza del paziente. Nel corso di esso si verifica la progressiva depressione dei centri corticali associativi, mentre i centri sottocorticali e quelli bulbari sono inalterati, il respiro è normale e mantenuto sotto controllo volontario, la funzionalità cardiocircolatoria non subisce modificazioni. Il tono muscolare è conservato, come pure i riflessi superficiali e profondi; le pupille hanno un diametro normale e reagiscono prontamente alla luce;

II stadio, o dell'eccitamento. Coincide con la perdita della coscienza e del controllo corticale ed è associato a eccitazione psicomotoria. La depressione dei centri corticali di controllo e la contemporanea prevalenza dei centri sottocorticali sono responsabili dei fenomeni di disinibizione con comportamenti anormali e manifestazioni deliranti, modulate dalla personalità del soggetto. Il riflesso corneale è presente, mentre quello palpebrale si attenua; i riflessi laringofaringei sono presenti, il tono muscolare è aumentato e la ventilazione è irregolare per frequenza e ampiezza; il sistema cardiocircolatorio mostra una tendenza alla tachicardia, all'ipertensione e all'aumento dell'eccitabilità miocardica.

Il I e il II stadio insieme formano il cosiddetto periodo di *induzione alla narcosi*. Con le metodiche attuali di anestesia chirurgica è difficile cogliere con precisione il momento del passaggio dal I al II stadio. La fase di eccitamento può, comunque, essere scatenata da manovre dolorose intempestive così come l'applicazione di una cannula orofaringea; le manovre di intubazione, esplicate in questa fase, possono stimolare per meccanismo riflesso tosse, spasmo laringeo, broncospasmo e vomito. Ovviamente, queste risposte a stimoli inappropriati non sono più evidenziabili allorquando si usano, in associazione ai farmaci anestetici, i curarizzanti;

III stadio, o stadio dell'a. c. Inizia con l'instaurarsi di un respiro regolare, libero dai controlli psichici (respirazione automatica) e termina con l'arresto della respirazione spontanea. Viene raggiunto, in tale stadio, quel complesso di fenomeni (costituiti da profonda depressione delle aree sensitive e motorie corticali, da moderata depressione dei centri sottocorticali e anche del midollo spinale) che è meglio conosciuto con il nome di *narcosi chirurgica*.

In tale III stadio Guedel ha iscritto 4 piani:

1° piano: dall'inizio della respirazione automatica alla cessazione dei movimenti oculari;

2° piano: dalla cessazione dei movimenti oculari all'inizio della paralisi dei muscoli intercostali;

3° piano: dall'inizio fino alla completa paralisi degli intercostali;

4° piano: dalla completa paralisi degli intercostali alla paralisi diaframmatica.

In questo III stadio i bulbi oculari sono fissi e le pupille non reagiscono alla luce. Nel 1° e 2° piano esse sono miotiche e nei piani successivi tendono alla midriasi fissa. Il riflesso corneale scompare nel 2° piano, così anche i riflessi faringolaringei. Il tono muscolare diminuisce fino a raggiungere il rilasciamento chirurgico al 3° piano e la flaccidità al 4° piano. Mentre la frequenza respiratoria diventa regolare, essendo governata dall'automatismo dei centri respiratori, il volume corrente si riduce per l'interessamento progressivo dei muscoli intercostali e del diaframma. Nel 4° piano iniziano i segni di una depressione cardiocircolatoria;

IV stadio, o del sovradosaggio. In questo stadio c'è paralisi bulbare con arresto respiratorio e paralisi dei centri vasomotori; l'attività cardiocircolatoria è molto compromessa con turbe del ritmo, ipotensione e, infine, arresto cardiocircolatorio. Il respiro prima diaframmatico diventa irregolare e poi cessa completamente. Le pupille sono midriatiche, areflessiche; la congiuntiva è secca e i globi oculari sono ipotonici.

La classificazione di Guedel ha oggi un valore relativo poiché i farmaci di cui l'anestesia generale dispone sono molteplici e ciascuno dotato di azioni periferiche. Basti pensare, ad es., come l'uso dei miorilassanti tolga ogni valore ai segni respiratori così come l'uso dei vagolitici e degli analgesici modifichi profondamente i segni oculari. Pur tuttavia, la ricerca di alcuni riflessi e di alcune funzioni conserva ancora oggi un significato. Basti pensare all'importanza, al fine di una diagnosi differenziale tra un livello superficiale di narcosi e un livello eccessivamente profondo, che offre la ricerca del diametro della pupilla, della secchezza della congiuntiva, del riflesso alla luce. Un alleggerimento eccessivo della narcosi è evidenziato da una midriasi reagente alla luce oltre che dalla risalita della pressione arteriosa e dall'aumento della frequenza del polso, e, se è presente un certo grado di respirazione spontanea, da una discreta tachipnea associata a sudorazione e lacrimazione.

In conclusione, la valutazione della profondità della narcosi, semplice e facile quando si usa un solo agente anestetico, può diventare incerta e difficile quando si ricorre alla somministrazione associata, contemporanea o successiva, di più anestetici, o analgesici o ipnotici (anestesia *bilanciata* o *mista*) e, soprattutto, allorquando si impiegano anche i miorilassanti.

La moderna a. c. infatti utilizza l'azione combinata di più farmaci: 1) gli anestetici endovenosi, che consentono il raggiungimento rapido e non sgradevole della narcosi; 2) gli anestetici inalatori (v. sotto, col. 392; v. anche: ANESTETICI*), che potenziano l'induzione e mantengono il piano narcotico; 3) i miorilassanti (v. sotto, col. 403) che impediscono le risposte muscolari riflesse; 4) i farmaci preanestetici (v. sopra, col. 381) che contribuiscono a modificare i segni oculari e le secrezioni. Risulta, perciò, difficile stabilire un criterio classificativo preciso, unico e valido per tutti i farmaci anestetici. Inoltre, non bisogna dimenticare che oggi l'a. c. si è arricchita di tecniche speciali quali l'ipotensione controllata (v. sotto, col. 430) e l'ipotermia (v. sotto, col. 432), in grado di modificare alcuni segni che caratterizzano gli stadi della narcosi. Per questi

motivi, la valutazione della profondità della narcosi richiede metodi più obiettivi. Essa si può attuare, ovviamente non in maniera routinaria, attraverso lo studio delle modifiche elettroencefalografiche che accompagnano la narcosi e la ricerca dei potenziali evocati.

Azione degli anestetici generali sulla funzione cellulare

Gli agenti anestetici, per poter esercitare la loro caratteristica azione sulle cellule del S.N.C., debbono possedere una determinata struttura molecolare: si ritiene, infatti, che la fissazione degli anestetici sulle cellule nervose — e, quindi, la loro tipica attività farmacologica — sia dovuta al fatto che alcuni raggruppamenti chimici presenti nella molecola dell'anestetico stesso, posseggono una precisa, specifica affinità per determinati *recettori*, anch'essi specifici, situati probabilmente a livello della membrana cellulare; affinità specifica che consente loro di legarsi temporaneamente ai recettori stessi, deprimendo in modo reversibile l'attività e la funzione della cellula stessa. Pertanto, perché si verifichi il fenomeno della narcosi, è necessario che l'anestetico raggiunga il sangue circolante (assorbito attraverso la superficie alveolare nell'anestesia per inalazione; o attraverso la mucosa del retto nell'anestesia rettale; o immesso direttamente in circolo nell'anestesia endovenosa), che dal sangue passi nello spazio interstiziale e che, da questo, raggiunga le cellule cerebrali e vi si *fissi*, infine, determinandovi la caratteristica depressione. Tali spostamenti, dall'esterno al sangue, dal sangue al settore extracellulare e da questo alle cellule nervose, presuppongono, peraltro, che l'anestetico possieda determinate caratteristiche chimiche e fisiche che ne condizionino l'assorbimento, il trasporto ematico, l'arrivo e la fissazione alla membrana cellulare.

Requisito fondamentale è una discreta solubilità nell'acqua e nei lipidi: un certo grado di idrosolubilità è indispensabile per consentire il trasporto dell'anestetico, in soluzione, nel sangue (che contiene il 79% di acqua) e attraverso gli spazi interstiziali (che ne contengono oltre il 90%). È importante, ancora, è il requisito di liposolubilità, sia perché tale proprietà condiziona la *fissazione* dell'anestetico sulla membrana cellulare, che è assai ricca in lipidi, sia perché essa contribuisce al trasporto di alcuni anestetici nel sangue (che contiene il 2,60% di lipidi), e nello spazio intercellulare (costituito per lo 0,7% da lipidi).

L'importanza della liposolubilità fu evidenziata già da Overton e Meyer che enunciarono la teoria per cui tutte le sostanze liposolubili sono narcotiche. La legge di Overton e Meyer, valida per la maggior parte degli anestetici, presenta non poche e importanti eccezioni (la morfina, ad es., non è praticamente solubile nei grassi).

Altro requisito fisico, che quasi tutti gli anestetici generali possiedono, è la proprietà di abbassare, in misura proporzionale, in genere, alla loro potenza, la tensione superficiale, e cioè quella forza intermolecolare che, in un liquido, attrae fra di loro e verso l'interno le molecole che si trovano sulla superficie del liquido stesso, perché in tal modo si verifica un più intimo contatto con le cellule e un effetto farmacologico più intenso sulle cellule.

Numerosi studi sono stati fatti allo scopo di stabilire i meccanismi d'azione degli anestetici e la natura fisica delle aree in cui essi agiscono.

Le numerose teorie si sono indirizzate verso i meccanismi neurofisiologici e l'identificazione di siti molecolari e cellulari ove si svolge l'azione anestetica. È stata, così, evidenziata l'importanza della solubilità in fase acquosa (teoria degli idrati = l'anestesia è in rapporto alla capacità degli anestetici di formare idrati nelle aree cerebrali idrofiliche) e della solubilità lipidica (teoria dell'idrofobicità = i punti anestetici sono regioni cellulari con elevata concentrazione lipidica). Gli studi fisicochimici dimostrano che gli anestetici sono in grado di interagire con gli strati lipidici e con le proteine. L'interazione avviene a livello dei siti idrofobici e di varie macromolecole biologiche.

Elenchiamo brevemente l'influenza degli anestetici sulla struttura e sulla funzione dei diversi costituenti cellulari, ricordando che alcuni effetti descritti si osservano solo in presenza di concentrazioni elevate di anestetici, non equivalenti a quelle raggiunte nel sangue e nei tessuti durante l'anestesia clinica. Mentre le prime teorie ponevano in relazione gli effetti degli anestetici e le alterazioni del trasporto cationico attraverso le membrane biologiche in genere, oggi si sa che solo gli anestetici locali agiscono mediante la riduzione della permeabilità cationica delle membrane nervose mentre gli anestetici generali, alle concentrazioni usate in clinica, non hanno effetto o, comunque, hanno un effetto molto blando sul movimento dei cationi attraverso la membrana e, quindi, sulla trasmissione assonale. Oggi si sa che la rigidità, la viscosità e la motilità del citoplasma sono mediate dalla presenza di strutture fibrose, i microtubuli e i microfilamenti. Gli studi effettuati principalmente con l'alotano hanno evidenziato una riduzione della motilità, reversibile, probabilmente dovuta alla dispersione dei microtubuli per azione dell'anestetico sui gruppi non polari delle relative proteine. Ciò spiegherebbe la diminuzione della viscosità citoplasmatica, del movimento e l'arresto della mitosi osservata da Östergren nel 1944. Esistono, inoltre, alcune prove a favore della partecipazione microtubulare nel trasporto assonale, nel rilascio di neurotrasmettitori e nel mantenimento della normale configurazione neuronale.

Interessanti sono anche gli studi sul metabolismo ossidativo mitocondriale. Numerosi gruppi di studiosi hanno riscontrato che il consumo di O_2, in individui sotto anestesia, risulta ridotto anche se in grado variabile in rapporto al tipo di farmaco. La maggiore depressione (circa 50%) si osserva con l'anestesia barbiturica. La mancata variazione, però, dei livelli cerebrali dei composti ad alto contenuto energetico rende incerta l'interpretazione dell'interferenza degli anestetici con le reazioni concernenti la produzione o l'utilizzazione dell'energia. A eccezione dell'anestesia da barbiturici, la lieve depressione del consumo di O_2 riscontrata potrebbe essere conseguenza, più che dell'azione su cellule specifiche, di un'alterazione dell'attività metabolica.

A livello mitocondriale è stata studiata anche l'influenza degli anestetici sulla pompa del calcio. Canali specifici che permettono l'ingresso del Ca^{2+} nel citoplasma sono ubiquitari. È noto da tempo che questo ione è indispensabile per il rilascio dei neurotrasmettitori. Durham (1974) ha dimostrato che l'attività ritmica osservabile in molti sistemi biologici è dovuta a variazioni cicliche della permeabilità della membrana al Ca^{2+}. Questo concetto potrebbe essere esteso all'attività ritmica del S.N.C., responsabile dello stato di veglia.

Se ciò fosse valido, piccole variazioni della permeabilità al Ca^{2+} potrebbero essere responsabili dell'anestesia. Gli effetti sulla disponibilità degli ioni Ca^{2+} potrebbero rappresentare il comune denominatore dell'azione esercitata dagli anestetici sulle numerose funzioni cellulari.

V. anche ANESTETICI*.

Effetti collaterali degli anestetici generali

Benché gli anestetici generali esercitino prevalentemente la loro attività inibitrice sul S.N.C., tuttavia il fenomeno bio-

logico della narcosi investe e interessa sia pure con minore intensità, anche altre cellule, altri parenchimi, altri organi la cui attività funzionale viene, anch'essa, transitorialmente alterata. Tutti gli anestetici generali più potenti e attualmente più diffusi posseggono, in grado maggiore o minore, effetti collaterali dannosi che si cerca di ridurre al minimo, sia sintetizzando sempre nuovi anestetici generali che alterino il meno possibile la fisiologia organismica, sia mantenendo il livello (la profondità della narcosi) il più possibile leggero (compatibilmente con le esigenze chirurgiche), sia, infine, cercando di ottenere il necessario grado di anestesia generale mediante l'impiego di più agenti anestetici, somministrati contemporaneamente o successivamente in dosi o concentrazioni poco elevate, e, quindi, relativamente atossiche, associati eventualmente ai miorilassanti, risultandone così una narcosi *mista* o *bilanciata* (v. ANESTESIA CHIRURGICA, I, 2156; v. anche sotto, col. 399).

I più comuni e importanti *effetti collaterali* dell'anestesia generale, indipendentemente dal tipo e dalla qualità dell'agente farmacologico impiegato si esplicano su:

a) l'*apparato cardiovascolare*, ove la narcosi esercita non trascurabili effetti, parzialmente corretti dai mezzi omeostatici dell'organismo; tutti gli anestetici generali di uso corrente, infatti, esercitano in via diretta un chiaro effetto inotropo negativo. L'apparente benignità, caratteristica di alcune sostanze, è bilanciata da un aumento del consumo specifico di O_2 a livello cardiaco, che può non essere ben tollerato in caso di ridotta riserva coronarica.

Anche la periferia vascolare risente in maniera rilevante degli effetti dell'anestesia generale: infatti, in narcosi chirurgica leggera, compare una vasodilatazione del distretto sottocutaneo e muscolare che comporta un aumento di 3-4 volte il flusso ematico di questo territorio (e infatti notevolmente accresciuto è, in narcosi, il sanguinamento delle incisioni cutaneomuscolari), ma la pressione arteriosa non si modifica né diminuisce perché, nel contempo, compare una parallela vasocostrizione a carico di tutto il territorio splancnico (il flusso ematico attraverso il fegato e il rene può diminuire fino al 30%), mentre invariato rimane il flusso ematico destinato al miocardio e all'encefalo. Il fegato subisce una riduzione del proprio apporto ematico che è già notevole nei piani leggeri di anestesia (circa il 25%) e peggiora in presenza di vasocostrittori e di caduta della pressione arteriosa. La vasocostrizione splancnica — che è del resto perfettamente reversibile — si accentua progressivamente con l'approfondirsi della narcosi, tanto che, in narcosi molto profonda, il flusso ematico degli organi può raggiungere livelli pericolosamente ridotti e tali da determinare ischemia e ipossia parenchimali.

La diminuita produzione di urina è dovuta, in parte, a una ridotta filtrazione di preurina (a causa della vasocostrizione distrettuale) e, in parte, a un aumentato riassorbimento tubulare, secondario a un'accresciuta increzione di ormone antidiuretico.

b) Anche l'*apparato respiratorio* è depresso, sia nei suoi meccanismi regolatori (la sensibilità del centro respiratorio alla CO_2 è quasi sempre diminuita) sia nei suoi effettori periferici: infatti, in narcosi leggera, non si contraggono più i muscoli respiratori accessori (il cui funzionamento è importante soprattutto in presenza di stenosi delle vie aeree), mentre in anestesia profonda o a seguito della somministrazione di miorilassanti viene progressivamente a mancare anche la contrazione dei muscoli respiratori fondamentali, quali gli intercostali e il diaframma, così che, se non si assicura artificialmente una sufficiente ventilazione alveolare, insorgono ipossia e ipercapnia rapidamente ingravescenti. Inoltre, durante l'anestesia generale, a livello del circolo polmonare si aprono numerosi *shunts* fra il settore arterioso e quello venoso, che sono chiusi in condizioni normali, in maniera che aumenta notevolmente (fino a raggiungere il 2-4% dell'intera portata) la quantità del sangue che passa direttamente nel territorio arterializzato.

c) Il tono e la peristalsi del *tubo gastroenterico* sono diminuiti o assenti (il che contribuisce a determinare il frequente ileo paralitico postoperatorio) e analoghi effetti deprimenti si verificano a carico dell'utero gravido.

d) Costanti sono, infine, le *alterazioni metaboliche*, di solito transitorie (iperglicemia, acidosi metabolica, etc.), la cui entità e la cui durata sono, ancora una volta, proporzionali alla profondità dell'anestesia generale stessa, essendo in genere espressione dell'azione più o meno protettiva esplicata dalla narcosi nei confronti dell'aggressione chirurgica.

Bibliografia

Cuocolo R., Tufano R., *Anestesiologia e rianimazione*, 1987, UTET, Torino.
Du Bouchet N., Passaleco J., *Anestesia*, 1982, Marrapese, Roma.
Goodman L. S., Gilman A., *Le basi farmacologiche della terapia*, 1987, Zanichelli, Bologna.

ROSALBA TUFANO

ANESTESIA PER INALAZIONE

Anestetici per inalazione

L'anestesia generale richiede l'abolizione dello stato di coscienza, la protezione analgesica, e una miorisoluzione adeguata alle manovre chirurgiche; gli anestetici inalatori consentono di ottenere tutti questi aspetti dell'anestesia con estrema maneggevolezza nella somministrazione e rapidità nell'adeguatezza della profondità del piano di anestesia.

Per esprimere la potenza degli anestetici inalatori si utilizza il MAC (*Minimal Alveolar Concentration*); tale parametro viene definito come la minima concentrazione alveolare di anestetico inalatorio in grado di abolire, nel 50% dei soggetti, la risposta a uno stimolo doloroso standardizzato. Gli effetti sistemici di un anestetico generale sono legati alla sua pressione parziale a livello cerebrale; la corrispondenza tra pressione parziale cerebrale e pressione alveolare di un anestetico è il presupposto teorico su cui si basa il concetto di MAC (v. anche: ANESTETICI*).

La velocità con cui viene raggiunto il MAC, è indice della velocità di assorbimento dell'anestetico e della velocità di distribuzione nei tessuti; maggiore è la distribuzione del farmaco nei tessuti, minore è la velocità di raggiungimento del MAC, e più lenta è la comparsa degli effetti.

Da quanto detto si evidenzia che la potenza di un anestetico inalatorio è inversamente proporzionale al valore del MAC, ovvero più è piccolo il valore del MAC, maggiore è la potenza del farmaco. Il MAC dei principali anestetici inalatori è: protossido d'azoto 102%; enflurano 1,68%; isoflurano 1,28%; alotano 0,78%.

Dal momento che lo scopo dell'anestesia clinica è quello di assicurare che tutti i pazienti non rispondano allo stimolo chirurgico, in pratica viene utilizzata una concentrazione di anestetico maggiore del MAC, in genere 1,2-1,3 volte il MAC.

Il valore del MAC può subire delle variazioni in rapporto a diversi fattori:

il MAC diminuisce con l'età, con l'ipotermia, con l'ipocapnia, con l'ipotensione e con l'associazione, all'anestetico inalatorio, di alcuni farmaci (protossido d'azoto, barbiturici, narcotici);

il valore del MAC aumenta nell'alcolismo, nell'ipertermia, nell'ipertiroidismo e in associazione alle catecolamine.

Gli anestetici inalatori si distinguono in volatili e gassosi in base allo stato fisico in cui si presentano a temperatura ambiente (tab. IX). Molti degli anestetici inalatori prodotti e utilizzati in passato (etere, cloroformio, ciclopropano, metossiflurano, etc.) oggi rivestono solo un interesse storico, mentre i farmaci utilizzati negli ultimi anni sono rap-

TAB. IX. PRINCIPALI ANESTETICI PER INALAZIONE

Anestetici per inalazione	Anestetici volatili	Non alogenati	Etere etilico
			Etere divinilico
		Alogenati	Cloroformio
			Cloruro di etile
			Tricloroetilene
			Fluroxene
			Alopropano
			Metossiflurano
			Alotano
			Enflurano
			Isoflurano
	Anestetici gassosi	Inorganici	*Protossido d'azoto*
		Organici	Etilene
			Ciclopropano

Il protossido d'azoto, l'alotano, l'enflurano e l'isoflurano sono gli anestetici inalatori maggiormente utilizzati (*indicati in corsivo*); il cloruro di etile viene utilizzato solo per anestesie topiche (per refrigerazione); tutti gli altri hanno solo un interesse storico.

presentati prevalentemente da protossido d'azoto (N_2O) (troppo poco potente per esser utilizzato come unico agente anestetico), alotano (Fluothane®), enflurano (Ethrane®) e, recentemente, anche isoflurano (Forane®).

Degli anestetici descritti, l'isoflurano, ultimo introdotto nell'uso clinico, oltre a essere potente e sicuro, presenta dei sensibili vantaggi rispetto agli altri, tra cui un'elevata resistenza alla biodegradazione, che lo rende il meno metabolizzato e quindi, potenzialmente, il meno tossico degli anestetici inalatori. A eccezione del protossido d'azoto che si presenta allo stato gassoso, gli altri anestetici inalatori vengono definiti *volatili* poiché, a pressione e temperatura ambiente, si presentano allo stato liquido, e pertanto richiedono, per la loro somministrazione, l'uso di vaporizzatori con i quali vengono formate delle miscele anestetiche costituite da vapori di alotano, o di enflurano, o di isoflurano, veicolati da un flusso gassoso costituito da protossido-ossigeno od ossigeno puro. Gli anestetici in uso attualmente presentano, rispetto ai loro predecessori, una notevole potenza anestetica, l'assenza di irritazione delle vie aeree, una pronta induzione e un rapido risveglio, la non infiammabilità e una bassa incidenza di effetti collaterali.

V. anche: ANESTETICI*.

Respiratori automatici

In seguito all'uso, in anestesia generale, di farmaci miorilassanti che causano la paralisi anche della muscolatura respiratoria, si è reso necessario provvedere, fino alla ripresa dell'attività muscolare, al mantenimento di un'adeguata ventilazione polmonare.

Lo scambio dei gas alveolari viene ottenuto mediante una ventilazione controllata, cioè interamente sotto il nostro controllo, che può essere manuale, se realizzata direttamente dall'anestesista con compressioni di un apposito pallone inserito sul circuito respiratorio, oppure meccanica se viene realizzata con l'impiego di respiratori automatici (fig. 1). In anestesia si utilizzano in genere respiratori di tipo volumetrico, nei quali viene prestabilito il volume di gas da insufflare per ogni atto respiratorio. La pressione che verrà raggiunta nelle vie aeree in seguito a tale insufflazione dipenderà dalla *compliance* toracopolmonare del paziente, ovvero da quanto il complesso parete toracica-parenchima polmonare si distenderà durante la fase inspiratoria. Il tipo di ventilazione automatica che si utilizza in corso di anestesia generale è definito IPPV (ventilazione a pressione positiva intermittente) e consiste nella ritmica insufflazione nei polmoni di un adeguato volume corrente (costituito da una miscela regolabile di O_2/N_2O e anestetici inalatori), e nel suo successivo allontanamento, che però avviene passivamente in quanto l'energia accumulata al termine dell'insufflazione è sufficiente a vincere le resistenze espiratorie.

Fig. 1. Particolare di un respiratore automatico annesso al carrello di anestesia.

I valori dei parametri respiratori (volume, flusso, frequenza respiratoria, rapporto I/E, etc.) vengono scelti sulla base dei valori fisiologici legati all'età, al peso e al sesso.

Le caratteristiche che vengono richieste a un respiratore per anestesia sono diverse da quelle dei respiratori utilizzati nella terapia intensiva: deve avere un minimo ingombro oltre alla possibilità di poter sostituire facilmente i vari circuiti respiratori utilizzati in anestesia (va' e vieni, semichiuso, chiuso) e di poter ventilare il paziente con miscele variabili di ossigeno, protossido d'azoto e anestetici inalatori. È in genere prevista l'opportunità di utilizzare l'aria ambiente, e ciò può risultare utile soprattutto in condizioni di emergenza in cui venga a mancare l'ossigeno. In tal caso, questo dispositivo permette di continuare a ventilare il pa-

ziente evitando condizioni di ipossia. Inoltre, prevede il collegamento con sistemi di evacuazione dei gas espiratori allo scopo di ridurre l'inquinamento delle sale operatorie con i gas anestetici.

Tale apparecchio è dotato di dispositivi di sicurezza e di allarmi acustici e visivi in grado di prevenire incidenti secondari a mancanza di alimentazione del respiratore (che può essere pneumatica o elettrica), distacco accidentale del paziente dal respiratore, e anche bruschi aumenti o improvvise cadute di pressione che si verificassero nel circuito respiratorio.

Specie nei respiratori più moderni vengono visualizzati, su appositi strumenti o su piccoli monitor, tutta una serie di parametri respiratori particolarmente utili, come il volume corrente, il volume/minuto, la frequenza respiratoria, la curva di pressione che si realizza nel ciclo respiratorio, le pressioni di picco e medie raggiunte nelle vie aeree, oltre alle percentuali di O_2 somministrate e al contenuto espiratorio di anidride carbonica.

Rischio professionale per esposizione ad anestetici inalatori

Per molti anni gli anestetici inalatori sono stati considerati farmaci inerti dal punto di vista biochimico. Attualmente, essendo il metabolismo *in vivo* di questi farmaci meglio conosciuto, vengono attribuite ai loro metaboliti la tossicità e la possibile patologia professionale legate all'esposizione protratta ad anestetici inalatori. L'origine di questa patologia deriva dal progressivo accumulo di anestetici nei tessuti adiposi; questi, essendo poco perfusi, sono caratterizzati da una lenta eliminazione del farmaco che tende ad accumularsi.

È stato infatti dimostrato un aumento progressivamente crescente del tasso di anestetico nel sangue del personale di sala operatoria esposto a concentrazioni inquinanti di alotano per 8 h/*die* e per 5 giorni settimanali. È da notare che l'eliminazione dei metaboliti urinari dell'alotano (ac. tricloroacetico) persiste per circa 12 giorni dall'esposizione, per cui il riposo settimanale non è sufficiente allo smaltimento completo dell'anestetico accumulato. Pertanto, nel personale professionalmente esposto si verifica un progressivo accumulo di alotano, enflurano e anche di protossido di azoto.

Studi condotti su anestesisti e personale di sala operatoria hanno evidenziato disturbi interessanti vari apparati. A carico del sistema nervoso sono di facile riscontro: cefalea, indebolimento della memoria, riduzione dell'attenzione e dei riflessi, insonnia; il metabolismo degli anestetici accumulati nel tessuto adiposo espone continuamente il fegato agli effetti lesivi di alcuni metaboliti con conseguente epatomegalia, insufficienza funzionale, induzione enzimatica, colelitiasi, epatopatia; l'eliminazione renale del fluoro proveniente dal metabolismo degli anestetici alogenati può portare a insufficienza tubulare e litiasi renale; la depressione di tutte le attività cellulari, e in particolare della produzione di ATP e dell'attività mitotica, può produrre disturbi immunologici e del sistema emopoietico, dei quali la depressione midollare sembra dovuta all'esposizione al protossido d'azoto.

Il protossido d'azoto determina l'ossidazione della Vit. B_{12}, rendendola inattiva in numerose reazioni biochimiche (Chanarim, 1980). Ciò ha importanti conseguenze biochimiche che comportano una ridotta sintesi di tiamina e, di conseguenza, una diminuita produzione di ac. desossiribonucleico (DNA), la quale, associata alla ridotta sintesi di metionina, è causa di effetti tossici e inibizione della mitosi cellulare. Di questi effetti sull'attività mitotica risentono maggiormente i tessuti con *turnover* cellulare più elevato, e in particolare i sistemi ematopoietico, immunitario, riproduttivo e nervoso.

L'esposizione prolungata al protossido d'azoto determina una depressione midollare con alterazioni ematologiche e leucopenia periferica, simili a quelle riscontrate nell'anemia perniciosa, conseguenti all'inattivazione della Vit. B_{12}, essenziale per la sintesi del DNA durante la produzione delle cellule midollari. Le alterazioni neurologiche riscontrate nell'esposizione cronica al N_2O sono simili alla neuropatia che può accompagnare l'anemia perniciosa, e si presentano come una polineuropatia sensitiva e motoria con segni di interessamento del midollo spinale. L'enzima metionina-sintetasi, Vit. B_{12}-dipendente, è essenziale per il mantenimento del DNA e per la biosintesi della mielina nel tessuto nervoso (Scott *et al.*, 1981).

Mentre sembrano esclusi effetti teratogeni, c'è da rilevare che studi approfonditi hanno evidenziato, nel personale femminile esposto cronicamente ad anestetici inalatori, un'incidenza di aborto spontaneo superiore del 30%.

La patologia professionale da anestetici inalatori è legata alla loro tossicità da esposizione cronica; la somministrazione acuta ai fini dell'a. c. presenta una tossicità molto bassa. L'osservanza di alcune norme di buon senso e l'adozione di adeguati sistemi per la decontaminazione degli ambienti di lavoro possono migliorare la sicurezza dell'anestesista e di quanti lavorano quotidianamente nelle sale operatorie.

Il primo obiettivo da perseguire è la realizzazione di un adeguato condizionamento del reparto operatorio, ovvero è necessario provvedere questi ambienti di un sufficiente ricambio d'aria per h. Da uno studio di Whitcher *et al.* (1971), risulta che nelle sale operatorie in cui si effettuavano 8 ricambi d'aria/h, la concentrazione di alotano nel-

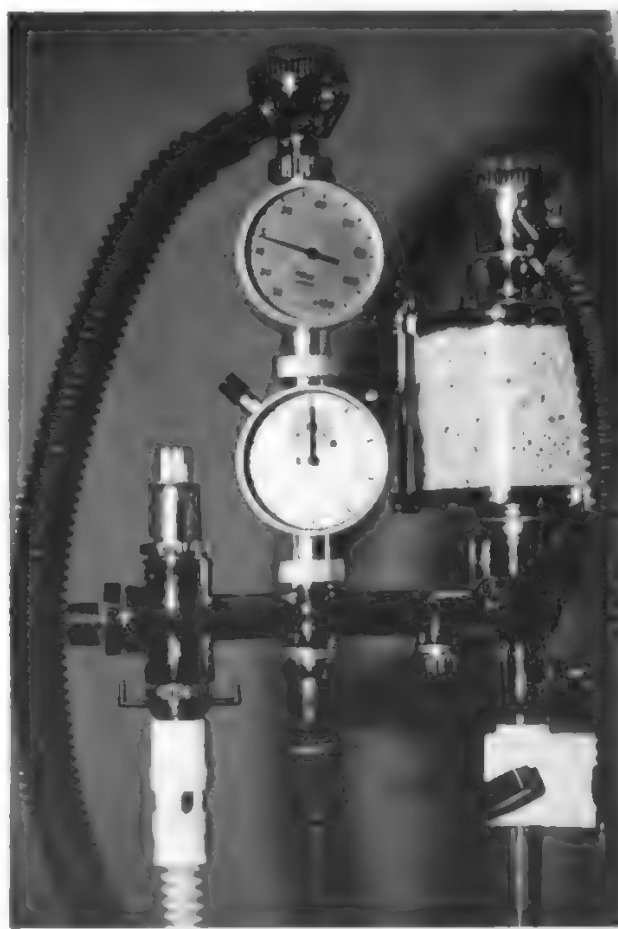



Fig. 2. Dispositivo di collegamento tra il carrello di anestesia e il sistema di aspirazione dei gas espiratori.

Fig. 3. Presa a muro per aspirazione dei gas espiratori e per l'aria compressa che alimenta il respiratore automatico.

l'aria alveolare del personale esposto era di 0,79 ppm (parti per milione), contro le 8,69 ppm degli ambienti senza ricambi d'aria. A tale proposito, Novelli (1982) indica in 15-20 il numero dei ricambi d'aria/h adeguato per minimizzare l'inquinamento dei reparti operatori.

Il ricambio di aria viene realizzato mediante l'aspirazione dell'aria ambiente dal basso, e l'immissione di un pari volume di aria fresca da apposite grate situate nella parte alta delle sale operatorie. Anche il circuito di anestesia utilizzato riveste la sua importanza ai fini dell'inquinamento ambientale; l'adozione di circuiti chiusi o semichiusi rispetto ai circuiti aperti riduce notevolmente la dispersione di anestetici nell'ambiente, realizzando un dimezzamento dell'inquinamento ambientale.

Un notevole apporto alla diminuzione del tasso di inquinamento si realizza con l'adozione di un sistema di aspirazione, che, collegato al carrello di anestesia, consente di portare all'esterno i gas espiratori del paziente (figg. 2 e 3). La connessione del tubo di aspirazione sulla branca espiratoria del circuito di anestesia si realizza mediante l'adozione di un dispositivo con fori che evitano, durante l'aspirazione dei gas, il crearsi di depressioni sul circuito di anestesia.

Bibliografia

Buding J. E., *et al.*, *Anesthesiology*, 1985, **62**, 325.
Cahalan M. K., Johnson B. H., Eger E. I., *Anesthesiology*, 1981, **54**, 3.
Cattaneo A. D., *et al.*, *Acta Anaesthesiol. Ital.*, 1985, **36**, 673.
Caverley R. K., Smith N. T. *et al.*, *Anesth. Analg.*, 1979, **57**, 610.
Chanarim I., *J. Clin. Pathol.*, 1980, **33**, 909.
Coon R. L., Kampine J. P., *Anesthesiology*, 1975, **43**, 635.
Fargas-Babjak A., Forrest J. B., *Can. Anaesth. Soc. J.*, 1979, **26**, 6.
Goodman L. S., Gilman A., *Le basi farmacologiche della terapia*, 1987, Zanichelli, Bologna.
Grodin W. K., Epstein M. A. F., Epstein R. A., *Br. J. Anaesth.*, 1982, **54**, 561.
Grodin W. K., Epstein R. A., *Br. J. Anaesth.*, 1982, **54**, 555.
Marshall C., Lindgren L., Marshall B. E., *Anesthesiology*, 1984, **60**, 304.
Mazze R. I., Lecky J. H., *Anesthesiology*, 1985, **62**, 226.
Miller R. D., *Anesthesia*, 1986, 2 ed., Churchill Livingstone, New York, Edinburgh.
Novelli G. P., *Fondamenti di anestesia e rianimazione*, 1982, Idelson, Napoli.
O'Callaghan A. C. *et al.*, *Br. J. Anaesth.*, 1983, **55**, 1061.
Ottolenghi R., *Appunti di fisica per l'anestesista*, 1983, Ed. Scientifiche Italiane, Napoli.
Peduto A. V., *Metabolismo e tossicità degli anestetici inalatori*, 1980, Ed. Anestesia e Rianimazione, Milano.
Rice S. A., Talcott R. E., *Drug Metab. Dispos.*, 1979, **7**, 260.
Rice S. A., Sbordone L., Mazze R. I., *Anesthesiology*, 1980, **53**, 489.
Ross J. A. S., Wloch R. T. *et al.*, *Br. J. Anaesth.*, 1983, **55**, 1053.
Scott J. M., Dinn J. J. *et al.*, *Lancet*, 1981, **2**, 334.
Shapiro H. M., Yoachim J., Marshall L. F., *Anesth. Analg.*, 1982, **61**, 304.
Whitcher C. E., Cohen E. N., Trundel J. R., *Anesthesiology*, 1971, **35**, 345.

LUDOVICA SARCINELLI, PAOLO PIETROPAOLI, SERGIO PIERDOMINICI E CINZIA GIOVANNINI

ANESTESIA PER VIA ENDOVENOSA

Premessa

Per *anestesia endovenosa* si intende l'immissione nel circolo venoso di un paziente di sostanze dotate di effetti anestetici, opportunamente diluite in adatto veicolo.

Dopo che i primi tentativi di anestesia endovenosa monofarmacologica, effettuati con barbiturici, sortirono tali insuccessi da indurre Halford (1943) a definirla una «forma ideale di eutanasia», la successiva scoperta di farmaci ipnoinducenti e di sostanze complementari (miorilassanti, analgesici, neurolettici) sempre più affidabili ha fatto sì che oggi l'anestesia endovenosa plurifarmacologica venga a occupare un posto di assoluto risalto nella moderna anestesiologia, godendo di particolare favore sia da parte degli specialisti, che dei malati per alcuni motivi, soprattutto:

la semplicità attuativa e la notevole maneggevolezza, almeno in mani esperte;

la rapidità con cui promuove nell'operando la perdita del contatto ambientale, evitandogli le angoscianti sensazioni dell'induzione con agenti anestetici inalabili tramite maschera oronasale;

l'assoluta mancanza di inquinamento del luogo di lavoro.

Inoltre, le migliorate conoscenze di farmacocinetica e i nuovi mezzi di indagine e di somministrazione hanno conferito basi scientifiche all'impiego clinico degli anestetici endovenosi [AE], consentendone l'uso anche per interventi prolungati con accettabilissimi margini di sicurezza.

Cenni di farmacocinetica degli anestetici endovenosi

Fatta eccezione per il più rapido raggiungimento iniziale di elevati livelli plasmatici e per l'inevitabile processo di metabolizzazione, gli AE presentano un profilo farmacocinetico simile a quello degli anestetici per inalazione [AI].

Le peculiarità degli AE consistono invece nel fatto che:

raggiungono i siti d'azione più celermente degli AI, talché sono provvisti di un minor tempo di latenza;

a differenza degli AI, per gran parte eliminati in forma immodificata attraverso il filtro polmonare, tramite il quale vengono assunti, gli AE non possono essere rimossi dall'organismo attraverso la stessa via di somministrazione: sicché la loro concentrazione nel sistema nervoso è funzione della loro ridistribuzione, del loro metabolismo e della loro escrezione.

L'inizio dell'attività dipende, naturalmente, dall'adeguata concentrazione di farmaco attivo raggiunta a livello delle cellule cerebrali.

Si distinguono quindi, fra gli AE, *farmaci a rapido esordio di azione*, dotati, in genere, di elevata liposolubilità, o che non risentono dell'effetto di barriera ematoencefalica, e *farmaci a lento inizio d'azione*, riconducibile al grado di dissociazione, che ne ritarda il passaggio attraverso la barriera suddetta, o a ostacoli occorsi nel processo di distribuzione organismica. La rapidità d'azione di un AE appare, altresì, dipendere dalla temperatura corporea.

Inoltre, tutti gli AE possiedono affinità chimicofisiche per le proteine plasmatiche, l'albumina in particolare, che fungono da recettori atipici nei loro confronti, comportando in tal modo la presenza nel plasma degli agenti anestetici in forma libera o legata: ne deriva che, in caso di scarsità di proteine circolanti, la quantità legata di farmaco sarà minore e maggiore diventerà la sua concentrazione libera, in grado cioè di esercitare in pieno la propria azione, sia terapeutica che tossica. Anche la maggior celerità di iniezione, l'età avanzata e il sesso femminile incidono sulla potenza degli AE, che in questi casi risulta più marcata.

La distribuzione degli AE può essere, all'ingrosso, interpretata secondo la proposizione ormai classica, fornita da Price (1960) per il tiopentale.

Dopo immissione in circolo, buona parte del farmaco iniettato viene rapidamente neutralizzata per fissazione all'albumina e agli elementi ematici figurati; la frazione rimasta libera diffonde celermente nei distretti a elevata vascolarizzazione (cervello, cuore, fegato, reni); in un tempo successivo, grazie anche ai nuovi gradienti ematotessutali venutisi a instaurare, il farmaco lascia gli organi riccamente vascolarizzati per trasferirsi prima nei tessuti acquosi e, in seguito, nei depositi adiposi.

Tutti i fattori capaci di alterare il suddetto profilo distributivo o l'equilibrio dinamico fra i diversi distretti sono in grado di interferire sull'espressività clinica degli AE: ipovolemia, ipotensione, adiposità, squilibri acidobasici costituiscono alcuni tra questi fattori, probabilmente i più importanti.

Comunque, verificatasi una sufficiente combinazione farmacorecettore, anche le modalità di azione degli AE sono con tutta verosimiglianza riconducibili a meccanismi molecolari, a effetti metabolici e a modificazioni neurofisiologiche, tutti contraddistinti dal requisito della reversibilità, pena l'estrinsecazione di fenomeni tossici.

La regressione delle manifestazioni cliniche di anestesia è riconducibile al *metabolismo* (modificazione di una sostanza, la quale viene così resa farmacologicamente inattiva) e all'*escrezione* (eliminazione dall'organismo, di solito attraverso l'urina o la bile) degli agenti anestetici impiegati e/o dei loro metaboliti.

Eccezioni allo schema suesposto di effetti clinicamente apprezzabili possono derivare dalla diffusione degli AE ad altre entità organismiche (passaggio transplacentare) o da una loro anormale biotrasformazione (auto- ed eteroinduzione enzimatica).

Anestesia bilanciata

Con tale termine generalmente oggi si intende la realizzazione di un procedimento nel quale le tre diverse componenti dell'a. c. (sonno, analgesia e/o depressione dei riflessi, miorisoluzione) sono perseguite mediante somministrazione di farmaci (endovenosi o inalatori) a diversa modalità di azione. Tale soluzione consente di limitare eventuali effetti tossici derivanti da dosaggi troppo elevati di un singolo farmaco. In particolare, gli AE vengono impiegati principalmente per produrre la perdita della coscienza, mentre l'analgesia è ottenuta mediante somministrazione di oppioidi, spesso in associazione con agenti anestetici inalatori. La miorisoluzione è invece ottenuta mediante farmaci di blocco neuromuscolare (v. sotto col. 403), la cui scelta è legata fondamentalmente alla durata dell'atto chirurgico per il quale è richiesta la anestesia.

Anestetici endovenosi di impiego clinico più comune

Tratteremo qui gli AE di impiego clinico più comune, tralasciando quelli cui attualmente viene riconosciuto solo un interesse storico; ci soffermeremo comunque brevemente su alcuni agenti (Althesin® e propanidide [cfr. col. 401]), il cui uso è stato abbandonato da qualche anno in Italia, tenuto conto della possibilità di una loro prossima reintroduzione in commercio.

Barbiturici

L'unico barbiturico ancora impiegato come anestetico per via endovenosa è il tiopentale (Pentothal®; Farmotal®) che fa parte dei *tiobarbiturici*, ottenuti dalla sostituzione dell'urea con la tiourea; il tiopentale induce un sonno celere e tranquillo, assicurando altresì un rapido risveglio.

Il tiopentale viene fornito sotto forma di polvere giallastra, di odore agliaceo, conservata sotto vuoto in flaconi da 0,5-1 g. La soluzione all'1,25-2,5-5% ha un pH superiore a 10; da ciò derivano la sua precipitazione, se miscelata a prodotti acidi, e il suo potere irritante per l'endotelio vasale; la soluzione non può essere conservata per più di 24-48 h.

La posologia abituale oscilla attorno ai 4-5 $mg \cdot kg^{-1}$ di peso corporeo.

Dal punto di vista farmacodinamico, i barbiturici esercitano sul S.N.C. un'azione depressiva, che aumenta con la posologia. A bassi dosaggi, determinano un'azione facilitatrice, che può tradursi in fenomeni eccitatori.

La somministrazione in circa 20 sec di 4-5 $mg \cdot kg^{-1}$ comporta la pronta perdita di coscienza. La massima profondità di sonno si ha 45 sec più tardi.

A dosi subnarcotiche si esalta la sensibilità, soprattutto nella sua componente somatica; nello stadio di narcosi, la analgesia è apprezzabile, mentre la miorisoluzione è mediocre e, comunque, insufficiente per la chirurgia addominale.

L'EEG risulta profondamente modificato.

Si ha riduzione della circolazione cerebrale, compensata dalla diminuzione delle resistenze locali nella misura in cui l'autoregolazione non risulta perturbata da fattori patologici (processi espansivi, ipossia, ipercapnia). Tutto ciò si accompagna a riduzione del volume ematico distrettuale, della pressione endocranica e del liquor, nonché del tono oculare.

Il sistema ortosimpatico appare depresso dai barbiturici, i quali interferiscono meno sul sistema parasimpatico; di qui la relativa prevalenza vagale, sulla cui base si possono verificare incresciosi episodi di compromissione cardiorespiratoria acuta. Nell'induzione si assiste, comunque, a depressione della ventilazione, che può arrivare alla transitoria apnea.

Ad alti dosaggi e per somministrazione rapida, anche il circolo viene depresso: vari, probabilmente, sono i meccanismi ipotensivi, dalla diminuzione della gittata cardiaca alla liberazione di istamina, alla riduzione — almeno in una prima fase — del tono dei centri vasomotori.

Alle posologie correnti, i barbiturici non risultano epato- o nefrotossici; spesso si osservano iperglicemia e diminuita tolleranza al glicoso; di solito si assiste ad aumento incretorio di noradrenalina, cortisolo e STH, a riprova della scarsa protettività di questi farmaci nei confronti dello stress chirurgico.

I segni della narcoipnosi barbiturica non sono sovrapponibili a quelli dell'anestesia per inalazione, classicamente descritti da Guedel. A un piano di anestesia sufficientemente approfondito i muscoli masseteri risultano rilasciati e la maggior parte dei riflessi midollari depressa. Un approfondimento eccessivo comporta una depressione estrema della ventilazione sino all'arresto respiratorio, associato a collasso cardiocircolatorio.

Anestetici endovenosi non barbiturici

1. *Chetamina*. – Farmaco narcoanalgesico, utilizzabile per via i. m. oltre che e. v., procura un'anestesia cosiddetta «dissociativa», caratterizzata da catalessia, debole sedazione, amnesia e analgesia marcata; tale condizione è stata attribuita da Corssen (1968) alla sopravvenuta dissociazione fra struttura limbica e sistemi neocorticali.

Il prodotto del commercio (Ketalar®) è presentato in soluzione acida (pH 3-5,5), alle concentrazioni di 10-50 $mg \cdot ml^{-1}$; per via e. v., vengono utilizzate dosi di 2-

4 mg · kg^{-1} per l'induzione, seguite da dosi ridotte refratte o da perfusione continua per il mantenimento.

Gli effetti psicomimetici della sostanza possono essere ridotti associando una benzodiazepina.

2. *Composti imidazolici.* – L'etomidato è un derivato carbossilato dell'imidazolo, potente agente ipnoinducente, praticamente sprovvisto di effetti cardiovascolari. Non ha invece proprietà analgesiche convincenti. La dose consigliata per l'induzione è di 0.3 mg · kg^{-1}; la durata di effetti è di 7-10 min, seguita da rapida ripresa. Induce, però, dolore nella sede di iniezione e movimenti involontari.

Il farmaco non è attualmente disponibile in Italia.

3. *Alchilfenoli stericamente frenati.* – Il propofol, (Diprivan®), introdotto nella pratica clinica nel 1977, veniva inizialmente solubilizzato con Cremophor EL; stanti i numerosi effetti collaterali riferiti a tale solvente, il propofol viene attualmente presentato in emulsione acquosa.

La dose consigliata per l'induzione è di 2-2,5 mg · kg^{-1}. La breve durata d'azione è verosimilmente il risultato della ridistribuzione e del rapido metabolismo della sostanza, che non sembra dare fenomeni di accumulo: di qui il risveglio abbastanza celere e completo.

4. *Agenti steroidei.* – Era noto sin da Selye (1941) che molte sostanze steroidee possiedono proprietà ipnotiche; per altro, solo negli anni '60 sono state introdotte in anestesia clinica sostanze come l'idrossidione e il minaloxone, di interesse ormai unicamente storico.

Da qualche anno è stato abbandonato anche l'uso del farmaco più conosciuto di questa categoria, l'Althesin® (miscela steroidea di alfaxolone e alfadolone in soluzione al 20% di Cremophor EL), a causa degli effetti collaterali legati prevalentemente al solvente.

5. *Eugenoli.* – La propanidide (Epontol®, Fabontal®) è l'unico derivato eugenolico ad aver trovato applicazione clinica; il suo impiego è stato però abbandonato da qualche anno a causa degli effetti collaterali, legati soprattutto al solvente (Cremophor EL) e consistenti in reazioni anafilattoidi, a volte particolarmente gravi. Altri svantaggi del farmaco erano rappresentati dagli effetti eccitatori e cardiovascolari, dall'elevata incidenza di vomito e dal prolungamento operato nei confronti dell'azione miorilassante della succinilcolina.

6. *Benzodiazepine.* – Sin dagli anni '60 queste sostanze hanno trovato impiego nella realizzazione di diverse tecniche di anestesia endovenosa.

Tutte le benzodiazepine condividono, infatti, le stesse proprietà farmacologiche di ansiolisi, sedazione, ipnosi, ipotonia muscolare, amnesia, effetti anticonvulsivanti.

Le differenze farmacodinamiche quantitative tra i diversi farmaci, intese come inizio e durata d'azione, nonché come effetti postumi, in parte dipendono dalla farmacocinetica di ognuno di essi, i quali possono essere così suddivisi in 3 gruppi:

1) a lunga durata d'azione, con emivita superiore alle 24 h (diazepam, flunitrazepam);

2) a media durata, con emivita di 6-24 h (lorazepam);

3) ad azione breve, con emivita inferiore a 5 h (midazolam).

L'eventuale depressione da benzodiazepine può essere trattata con antagonisti aspecifici (fisostigmina) o specifici (imidazobenzodiazepina o flumazenil [Anexate®]).

7. *Oppioidi.* – Fin dall'introduzione della petidina come supplemento dell'anestesia con protossido d'azoto, gli oppioidi hanno rappresentato un elemento importante nella pratica anestesiologica. Oggi, per altro, la realizzazione dell'anestesia generale prevede il ricorso abituale ad agenti diversi e in particolare, per l'analgesia, agli oppioidi il cui impiego offre vantaggi molteplici. Se impiegati in sede di premedicazione o, a piccole dosi, nella comedicazione, l'induzione endovenosa dell'anestesia risulta più dolce, richiede dosi ridotte di ipnotico, mentre la risposta cardiovascolare risulta smorzata o del tutto abolita. Il ricorso agli oppioidi in corso di anestesia riduce le fluttuazioni emodinamiche, consentendo nel contempo di limitare i dosaggi degli agenti ipnotici endovenosi o inalatori necessari al mantenimento dell'anestesia stessa. Infine, si sta guardando con sempre maggiore interesse al ruolo svolto dagli oppioidi nel limitare la concentrazione plasmatica dei cosiddetti ormoni e metaboliti dello stress, aumentata in seguito all'aggressione chirurgica.

Nell'ambito dell'anestesia endovenosa gli oppioidi possono essere impiegati, come anestetici supplementari o totali, soprattutto nella realizzazione di tecniche di anestesia particolari quali l'ataralgesia, l'ipnoanalgesia, l'anestesia sequenziale, la sinaptoanalgesia, etc.

L'*ataralgesia* sta a indicare lo stato indotto dall'associazione di un oppioide (originariamente la fenoperidina o il fentanile, attualmente anche l'anfentanile o il sufentanile) e di un neurolettico (aloperidolo e deidrobenzoperidolo). Tale condizione è caratterizzata da analgesia, indifferenza all'ambiente circostante, assenza di reattività motoria, soppressione dei riflessi autonomici e mantenimento della stabilità cardiovascolare. Fra le tecniche più diffuse di ataralgesia ricordiamo la *neuroleptoanalgesia* (NLA) di tipo *vigile*, nella quale la ventilazione spontanea è conservata e la componente analgesica è sufficiente a consentire atti diagnostici o di piccola chirurgia espletati in anestesia locoregionale, o *nonvigile* (narcoataralgesia) a dominanza analgesica, ottenuta con oppioidi ad alti dosaggi. In quest'ultimo caso le proprietà sedative dell'oppioide somministrato a posologie elevate possono essere sfruttate per ottenere anche l'effetto narcotico. Le dosi di farmaci necessarie all'attuazione della NLA sono assai diverse a seconda dell'obiettivo perseguito, del tipo e, soprattutto, della durata dell'intervento (per quelle impiegate in pediatria, v. col. 424). Per una più comoda realizzazione delle tecniche di NLA è disponibile una miscela di deidrobenzoperidolo e fentanile (Leptofen®, Innovar®) contenente 50 µg di fentanile e 2,5 mg di deidrobenzoperidolo per ml. Alcuni effetti collaterali residui delle tecniche di ataralgesia possono essere neutralizzati mediante somministrazione di farmaci antimorfinici (naloxone: Narcan®).

Nell'*anestesia analgesica* o *sequenziale* vengono sfruttate le proprietà sedative degli oppioidi (fentanile o sufentanile) somministrati a dosaggi elevati senza associare alcun farmaco neurolettico. Con questa tecnica le condizioni anestetiche sono ottenute a scapito di una profonda depressione respiratoria, la quale alla fine dell'intervento può essere antagonizzata mediante oppioidi del tipo agonista-antagonista (pentazocina, buprenorfina, nalbufina). La tecnica in oggetto impone, eventualmente, il ricorso all'intubazione tracheale e alla ventilazione artificiale previa curarizzazione del paziente.

La *sinaptoanalgesia* prevede la somministrazione di oppioidi in associazione ad alte dosi di Vit. B_1 o cloridrato di tiamina (50 mg · kg^{-1}), la quale blocca i recettori sinaptici centrali e periferici con conseguente moderata depressione delle risposte neurovegetative e discreta miorisoluzione.

Reazioni indesiderate da anestetici endovenosi

Possono essere distinte in *prevedibili*, e perciò potenzialmente evitabili, e in *casuali*, in genere dovute a ipersensibilità. Più particolarmente, possono essere ricondotte a:

1) sovradosaggio, assoluto o relativo, dovuto, quest'ultimo, alla coesistenza di ipovolemia, cardiopatie, insufficienza renale o epatica;

2) incompatibilità o potenziamento con altri farmaci;

3) intolleranza del probando o idiosincrasia da alterazioni determinate geneticamente a livello metabolico o del sito di azione (porfiria, ipertermia maligna, deficit qualiquantitativi di pseudocolinesterasi, etc.);

4) contaminazione batterica;

5) effetti collaterali (ipotensione, broncospasmo, disturbi gastrointestinali, etc.).

Futuro dell'anestesia endovenosa

Nonostante le possibili complicanze sopraenumerate, la anestesia endovenosa non riconosce controindicazioni diverse da quelle di ogni altro tipo di anestesia generale (mancata disponibilità del materiale necessario per assistere la ventilazione, preesistenti interferenze meccaniche con la pervietà delle vie aeree, difficoltà di accesso alle stesse).

Sta di fatto che le varie tecniche di anestesia endovenosa vanno sempre più diffondendosi e le ragioni di questa crescente popolarità vanno ricercate, oltre che nella recente disponibilità di nuovi farmaci forniti di ottime credenziali, anche nel buon margine di sicurezza di queste metodiche, nella facilità di somministrazione degli AE, nel gradimento da parte dei pazienti e, infine, nell'eliminazione di qualsiasi problema di inquinamento ambientale.

Per più ampie informazioni sugli AE, v. ANESTETICI*.

Bibliografia

Aldrete J. A., Stanley T. H., *Trends in Intravenous Anesthesia*, in *Symposia Specialists*, Miami, 1980.
Corssen G. *et al.*, *Anesthesia and Analgesia*, in *Current Researches*, 1968, **47**, 746.
Dundee J. W., Wyant G. M., *Intravenous Anaesthesia*, 1988, Churchill Livingstone, Edinburgh, London.
Freye E., *Opioid Agonists Antagonists and Mixed Narcotic Analgesics*, 1987, Springer, Berlin Heidelberg.
Halford F. J., *Anesthesiology*, 1943, **4**, 67.
Prince H. L., *Anesthesiology*, 1960, **21**, 40.
Selye H., *Proceedings of the Society of Experimental Biology and Medicine*, 1941, **46**, 116.

ALESSANDRO GASPARETTO E ROBERTO FAVARO

FARMACI DI BLOCCO NEUROMUSCOLARE IMPIEGATI IN ANESTESIA GENERALE (I, 2141)

Lo studio della trasmissione neuromuscolare

Il metodo migliore per studiare la trasmissione neuromuscolare durante anestesia è di stimolare un nervo motore periferico facilmente accessibile e di misurare la risposta (elettrica o meccanica) dei muscoli tributari del nervo stimolato. Lo stimolo deve essere sopramassimale, in modo da determinare sempre la contrazione di tutte le fibre muscolari interessate.

Il nervo può essere stimolato utilizzando, fondamentalmente, le tre tecniche (Ali e Savarese, 1976) seguenti.

1. *Stimolo singolo* o *single twitch* (ST): viene erogato un impulso singolo sopramassimale, a intervalli superiori a 10 sec, e si registra la risposta del muscolo. Gli svantaggi di questa tecnica sono due: *a*) è necessario uno stimolo di riferimento per valutare il grado di blocco neuromuscolare; *b*) la presenza di una risposta normale non garantisce assolutamente il recupero pieno della trasmissione neuromuscolare.

2. *Stimolazione tetanica*, o *tetanic stimulation* (TET), che consiste nell'invio di impulsi elettrici a elevata frequenza (ad es., 30-200 Hz). Quanto più elevata è la frequenza, tanto maggiori sono le informazioni che si ottengono. Tuttavia esistono numerosi inconvenienti: *a*) la TET induce la comparsa del fenomeno di potenziamento post-tetanico, che altera la risposta a stimoli inviati successivamente; *b*) è impraticabile nel malato sveglio, perché dolorosa; *c*) frequenze di stimolazione comprese tra 100-200 Hz determinano la comparsa di *fade* in presenza di anestetici volatili (ad es., etrano, isoflurano), anche in assenza di miorilassanti.

3. *Successione-di-quattro*, o *train-of-four* (TOF): è oggi ritenuta la migliore forma (di compromesso) di stimolazione neuromuscolare. Infatti il fenomeno del *fade* compare a frequenze superiori a 0,1 Hz, e rimane costante per frequenze comprese tra 2-50 Hz. A una frequenza di stimolazione di 2 Hz il *fade* raggiunge il picco massimo. Pertanto una stimolazione eseguita a 2 Hz, a intervalli superiori a 10 sec (in genere, ogni 20 sec) consente di ottenere risultati sovrapponibili a quelli che si osservano con stimolazione TET di 30-50 Hz.

La sede di stimolazione più adatta è costituita dal nervo ulnare, a livello del polso. La posizione degli elettrodi esplorativi viene di solito fatta coincidere con l'eminenza ipotenar, che è costituita dai seguenti muscoli: abduttore del mignolo, flessore breve del mignolo, opponente del mignolo, tutti tributari del ramo profondo del nervo ulnare. Il risultato della stimolazione del nervo ulnare al polso è una flessione palmare del 5° dito.

Gli scopi del monitoraggio neuromuscolare sono molteplici.

a) Stabilire l'intensità del blocco neuromuscolare, e quindi la correttezza della dose di curaro somministrata, e gli intervalli più idonei per la somministrazione delle dosi di richiamo.

b) Identificare la natura del blocco, ovvero il suo carattere depolarizzante (ad es., succinilcolina), o competitivo (ad es., D-tubocurarina, pancuronio, vecuronio, atracurio), o duplice (ad es., somministrazioni multiple di succinilcolina).

c) Stabilire il momento più opportuno per la somministrazione dell'anticolinesterasico, in modo da ottenere il completo ripristino dell'attività muscolare nel minor tempo possibile.

d) Giudicare il grado di recupero della funzione neuromuscolare, e quindi il livello di autonomia ventilatoria del paziente.

e) Porre una diagnosi differenziale tra apnea di tipo centrale e periferico (ad es., apnea da succinilcolina, in pazienti con pseudocolinesterasi atipiche).

Vecuronio

Il bromuro di vecuronio (Norcuron®), definito chimicamente come diacetossi-3α, 17β, piperidino-2β 5α-androstanil-16β-1metil-1piperidinio bromuro (Reilly e Nimmo, 1987; Miller e Savarese, 1986), è un *miorilassante di tipo competitivo* a durata d'azione breve-intermedia derivato dal pancuronio (v. ANESTESIA CHIRURGICA, I, 2152) che, a causa della sua instabilità in soluzione acquosa, si presenta in confezione liofilizzata. In tale forma si conserva per 2 anni; dopo la ricostituzione, il preparato è stabile per un massimo di 24 h.

In confronto ad altri curarici, il bromuro di vecuronio è 1,1-1,7 volte meno potente del pancuronio; 4,4-5,0 volte più potente dell'atracurio; 8,4 volte più potente della D-tubocurarina. La velocità di comparsa del blocco è minore rispetto a quella del pancuronio, maggiore rispetto a quella dell'atracurio. La durata d'azione, infine, è il 75% di quella dell'atracurio, il 34% di quella del pancuronio e il 26% di quella della D-tubocurarina.

Il rilasciamento muscolare, misurato come riduzione della risposta muscolare alla stimolazione singola (*single twitch*), si ottiene nel 90% dei casi (DE_{90}) con una dose media di 0,057 mg/kg (intervallo di valori: 0,048-0,064 mg/kg). Nella pratica clinica, una dose iniziale di 0,08-0,10 mg/kg provoca paralisi muscolare in 3-5 min. Il blocco neuromuscolare si protrae per un tempo medio di 25-40 min. Dosi ripetute di bromuro di vecuronio, a titolo di richiamo, non presentano alcun effetto cumulativo, cosicché è possibile ottenere effetti neuromuscolari prevedibili con l'uso ripetuto a intervalli fissi.

L'effetto del bromuro di vecuronio è completamente antagonizzabile con gli usuali farmaci anticolinesterasici (ad es., neostigmina), associati a un vagolitico (ad es., atropina, glicopirrolato): non si hanno fenomeni di ricurarizzazione.

Alle usuali dosi cliniche, il bromuro di vecuronio è legato alle proteine plasmatiche per il 60-80%. L'emivita della fase di distribuzione ($T_{1/2}\alpha$) è di 4 min, e quella della fase di eliminazione ($T_{1/2}\beta$) di 65-75 min. Il volume di distribuzione, in condizioni di stazionarietà, è di 300-400 ml/kg e la clearance di 3-4,5 ml/kg/min. Il farmaco viene metabolizzato in larga misura dal fegato; l'escre-

zione biliare dei metaboliti (3-idrossi-, 17-idrossi- e 3,17-diidrossi-vecuronio) rende conto di circa il 50% della dose di farmaco iniettata; circa il 15-20% del farmaco compare immodificato nelle urine.

Gli effetti cardiovascolari del bromuro di vecuronio sono alquanto modesti. A differenza del pancuronio, non esercita alcun effetto vagolitico, nemmeno a dosi elevate; le pressioni sistolica e diastolica sono assolutamente stabili, così come la gettata cardiaca e le resistenze vascolari sistemiche. Anche i flussi d'organo, esaminati nell'animale con la tecnica delle microsfere, sono risultati invariati. Dunque la stabilità cardiovascolare offerta dal bromuro di vecuronio è eccezionale. Si può dire che il bromuro di vecuronio è privo di azione istaminoliberatrice. L'attraversamento della placenta è trascurabile, per cui non esiste alcun effetto sul neonato. Il bromuro di vecuronio non altera la pressione oculare né quella intracranica.

Le applicazioni cliniche del bromuro di vecuronio sono assai ampie, e il farmaco ha trovato impiego in tutte le classi di età e in tutti i campi della chirurgia. La breve durata d'azione ne consente l'uso nella chirurgia ambulatoriale, in forma di dose unica; nella chirurgia di media durata, in dosi ripetute; nella chirurgia maggiore anche in forma di infusione continua. Il bromuro di vecuronio può essere utilizzato, senza alterazione degli usuali schemi posologici, nel paziente con insufficienza renale; al contrario il suo impiego nel paziente con insufficienza epatica dev'essere alquanto cauto, se non addirittura sconsigliato. Le eccezionali proprietà di stabilità cardiovascolare presentate dal bromuro di vecuronio ne hanno consigliato l'impiego nel paziente cardiopatico, sia in cardiochirurgia che nella chirurgia non cardiaca. Dosi ridotte di bromuro di vecuronio sono state utilizzate con successo nel paziente con *myasthenia gravis*.

Analogamente a quanto accade con altri miorilassanti, il bromuro di vecuronio è potenziato dall'impiego di anestetici volatili (ad es., alotano, etrano, isoflurano), ma anche e. v. (ad es., etomidato, chetamina, tiobarbiturici e propofol). È descritto un potenziamento dell'azione di questo curarico da parte di farmaci calcioantagonisti (ad es., verapamile, nifedipina e bepridile). Anche gli antibiotici, della classe degli aminoglicosidi, potenziano l'azione del bromuro di vecuronio. La presomministrazione di succinilcolina (ad es., per l'intubazione tracheale) esalta l'effetto del bromuro di vecuronio, che può essere dunque somministrato a dose ridotta. L'impiego contemporaneo di bromuro di vecuronio e D-tubocurarina produce un'azione miorilassante additiva. Sono stati descritti casi di interazione tra bromuro di vecuronio, dantrolene e solfato di magnesio. Non risulta che il bromuro di vecuronio sia in grado di scatenare ipertermia maligna.

In conclusione, il bromuro di vecuronio è un miorilassante competitivo di notevole maneggevolezza, privo di effetti cardiovascolari e istaminoliberatori, dalle vaste applicazioni cliniche (con l'unica eccezione per il malato con insufficienza epatica grave). La dose iniziale è compresa tra 0,08 e 0,10 mg/kg, con dosi di richiamo di 0,03-0,05 mg/kg somministrate a intervalli di 20-30 min. Per infusione e.v. continua si utilizza una dose di carico di 0,075-0,01 mg/kg, seguita da un mantenimento di 0,075-0,083 mg/kg/h.

Atracurio

Il besilato di atracurio (Tracrium®), che risponde al nome chimico di 2,2-(3,11-diossi-4,10-diossatridecametilene)-bis-2-metil-1,2,3,4-tetraidropapaverinobenzensulfonato) (Reilly e Nimmo, 1987; Miller e Savarese, 1986), è anch'esso un *miorilassante di tipo competitivo* a durata di azione breve-intermedia, la cui sintesi ha percorso una strada completamente diversa da quella descritta per il vecuronio. Nel corso di ricerche del tutto estranee al campo dei curarici era stato dimostrato, infatti, che la petalina (un composto azotato delle piante) possedeva delle caratteristiche strutturali simili a quelle della tubocurarina e, soprattutto, andava incontro a degradazione spontanea in ambiente alcalino (reazione di Hofmann): da questo punto di partenza furono sintetizzati prodotti strutturalmente sempre più complessi, i quali possedevano proprietà di blocco neuromuscolare specifico pur conservando la caratteristica della degradazione spontanea di Hofmann.

Le caratteristiche farmacocinetiche dell'atracurio besilato sono le seguenti: $T_{1/2}\alpha$ di 1,8-3,4 min; $T_{1/2}\beta$ di17-21 min; volume di distribuzione all'equilibrio 180 ml/kg. L'atracurio besilato, oltre a essere degradato mediante reazione di Hofmann (che rappresenta la via metabolica principale nell'uomo), viene demolito da esterasi non specifiche presenti nel sangue (idrolisi esterica). I prodotti della reazione di Hofmann, che derivano dalla demolizione del legame $C\text{-}N^+$, sono rappresentati dal laudanosine e da monoacrilato quaternario; l'idrolisi esterica porta alla sintesi di un alcol e, rispettivamente, un acido quaternario: le proprietà di blocco neuromuscolare di questi quattro metaboliti sono clinicamente trascurabili. Anche se il laudanosine è capace di provocare convulsioni nell'animale da esperimento, le concentrazioni plasmatiche di questo metabolita sono assai inferiori a quelle epilettogene (≈ 10 mg/l) quando si usa l'atracurio besilato alle usuali dosi paralizzanti.

La comparsa dell'effetto paralizzante richiede 1,5-3,0 min, quando si utilizzano dosi di atracurio besilato di 0,3-0,6 mg/kg; la durata d'azione (intesa come intervallo di tempo che intercorre per il recupero dell'altezza del *single twitch* dal 25 al 75%) è compresa tra 10-16 min e sembra indipendente dalla dose. Viceversa, il recupero di un *single twitch* del 90% è dose-dipendente e richiede circa 40 min per una dose di 0,3 mg/kg e 80 min per una dose di 0,6 mg/kg. Le curve dose-risposta per l'atracurio portano a dosi efficaci 50 e 95 (DE_{50} e DE_{95}) molto variabili, probabilmente per l'ampia varietà di tecniche anestesiologiche utilizzate. In corso di anestesia con protossido d'azoto e fentanile, le dosi da noi calcolate sono state (Romano *et al.*, 1986): DE_{50} = 0,19 mg/kg e DE_{95} = 0,46 mg/kg (con il metodo di Litchfield-Wilcoxon) e di DE_{50} = 0,16 mg/kg e DE_{95} = 0,41 mg/kg (con la tecnica della regressione lineare). In letteratura la DE_{50} è compresa tra 0,068 e 0,147 mg/kg, in soggetti tuttavia premedicati con benzodiazepine, analgesici, talora in corso di anestesia con anestetici volatili (ad es., alotano).

L'antagonismo del blocco neuromuscolare da atracurio besilato si ottiene con i normali farmaci anticolinesterasici; si può consentire la ripresa spontanea della funzione neuromuscolare, anche se questa pratica dev'essere riservata ai soli casi in cui si dispone di un monitoraggio continuo della funzione neuromuscolare (ad es., tecnica del *train-of-four*).

Alle usuali dosi cliniche gli effetti cardiovascolari dell'atracurio besilato sono alquanto modesti: si possono osservare modificazioni modeste (≈ 5%) di frequenza cardiaca, pressione arteriosa sistolica e diastolica, pressione venosa centrale e pressione capillare polmonare. Per dosi di farmaco > 0,6 mg/kg si può avere ipotensione, probabilmente per un effetto istaminoliberatore; a queste dosi si è talora osservata la comparsa di broncospasmo. In corso di anestesia per taglio cesareo, l'impiego di atracurio besilato non si accompagna a effetti neuromuscolari sul neonato; l'atracurio besilato non modifica la pressione intraoculare né quella endocranica. L'indipendenza del metabolismo dell'atracurio besilato dal fegato e dal rene ne fa il miorilassante di scelta nei pazienti con insufficienza renale e/o epatica. È stato utilizzato con successo anche in corso di *myasthenia gravis* e di distrofia miotonica.

Gli agenti anestetici volatili potenziano l'atracurio besilato; altrettanto non accade per anestetici e. v. e adiuvanti

(ad es., diazepam, morfina, petidina [meperidina], chetamina, tiobarbiturici, aminoglicosidi, lidocaina). Come già ricordato, l'atracurio besilato può condurre alla liberazione di istamina, con effetti per lo più localizzati (*flushing* cutaneo): ipotensione e broncospasmo sono caratteristici di dosi elevate (0,6-1,0 mg/kg). L'uso di atracurio besilato in bolo rapido può provocare bradicardia.

In conclusione, l'atracurio besilato è un miorilassante competitivo ad azione breve, di ampie applicazioni cliniche (compresa l'insufficienza renale ed epatica), che può essere utilizzato alla dose iniziale di 0,3-0,6 mg/kg, seguita da dosi di mantenimento di 0,1-0,2 mg/kg. Ne è stato proposto anche l'impiego in infusione continua, alle dosi di 0,005-0,01 mg/kg/min (≈ 0,3-0,6 mg/kg/h).

Bibliografia

Ali H. H., Savarese J. J., *Anesthesiology*, 1976, **45**, 216.
Miller R. D., Savarese J. J., in R. D. Miller ed., *Anesthesia*, 1986, Churchill Livingstone, New York, Edinburgh.
Reilly C. S., Nimmo W. S., *Drugs*, 1987, **34**, 98.
Romano E., Molassi M., Gullo A., *Min. Anest.*, 1986, **52**, 247.

GIUSEPPE MOCAVERO E EZIO ROMANO

COMPLICAZIONI E SEQUELE DELL'ANESTESIA GENERALE (1, 2161)

Le complicazioni dell'anestesia generale incidono pesantemente sulla morbilità e mortalità del paziente chirurgico. Riconoscono come causa diretta sia l'agente anestetico che la tecnica di somministrazione, mentre il tipo di paziente e di chirurgia svolge un ruolo facilitante (cfr. a tal proposito: *scelta dell'anestesia e degli anestetici*, col. 410).

L'errore umano da parte dell'anestesiologo interviene nel 66-76% dei casi: fretta (8-15%), apparecchi non controllati (6-16%), non familiarità con gli stessi (5-13%), esperienza clinica inadeguata (4-20%), affaticamento (3-7%) (Cascorbi e Redford, 1983).

Le principali complicazioni sistemiche dell'anestesia generale sono qui di seguito riportate.

Complicazioni respiratorie

Si manifestano fino al 70% dei pazienti, secondo se è considerata complicazione una semplice anormalità del radiogramma dei polmoni oppure una patologia più massiccia, come l'atelettasia lobare. Gli pneumopatici, gli obesi, i vecchi, i fumatori accaniti, i candidati alla chirurgia dell'addome superiore e del torace costituiscono il gruppo a rischio più elevato.

Il 43% dei portatori di broncopatie ostruttive croniche, non specificatamente preparati, presenta una complicazione di questo tipo nel periodo postoperatorio, mentre ne viene a soffrire soltanto il 24% di quelli preparati.

Tra gli obesi, il 95% mostra anormalità radiografiche dei polmoni dopo l'intervento e il 42% anche anormalità dei test di funzionalità, rispetto al 19% dei non obesi. Queste complicazioni compaiono inoltre nel 17% degli individui con più di 80 anni e soltanto nell'8% di quelli nella 5ª e 6ª decade di vita, ma se l'età costituisca di per sé un fattore di rischio oppure se debba essere chiamata in causa anche la maggiore frequenza di disfunzioni polmonari nei vecchi, resta questione aperta.

Altri fattori favorenti sono il dolore, la distensione intestinale, i bendaggi compressivi e gli spasmi muscolari. Una leggenda da sfatare è che le anestesie spinali siano meno rischiose per quanto concerne le complicazioni polmonari. Tutt'al più, i benefici sono di breve durata. Infatti, tutti i pazienti, dopo un intervento sull'addome alto o sul torace presentano almeno le seguenti anormalità: *a*) riduzione del volume corrente (*Tidal Volume*: TV), compensata da una respirazione rapida e superficiale; *b*) riduzione di circa il 60% della capacità vitale (CV), cioè di inspirare profondamente; *c*) analoga riduzione del volume espiratorio massimo (*Forced Expiratory Volume*: FEV), cioè di tossire ed espellere le secrezioni; *d*) riduzione della capacità funzionale residua (*Functional Residual Capacity*: FRC) soltanto del 20%, ma ugualmente preoccupante perché può arrivare al valore del *closing volume*, in corrispondenza del quale alcuni alveoli si collassano, aumentando così lo *shunt* intrapolmonare di sangue non ossigenato.

Complicazioni cardiocircolatorie

Le complicanze cardiocircolatorie dell'anestesia generale di più frequente riscontro sono costituite dall'ipotensione, e dalle aritmie gravi.

Con la probabile eccezione del protossido d'azoto, tutti gli anestetici volatili infatti deprimono miocardio e sistema di conduzione e vasodilatano le arterie periferiche. La depressione del miocardio si manifesta: a) clinicamente, con la riduzione della portata circolatoria e della pressione arteriosa e con l'aumento della pressione venosa centrale; *b*) elettrocardiograficamente, con l'abbassamento di QRS, l'allungamento di S-T e l'appiattimento di T. Per il sistema di conduzione vale la regola generale che quanto più l'anestesia è profonda tanto più il *pacemaker* è spostato in basso.

Le aritmie sopraventricolari sono frequenti ma non preoccupanti, mentre quelle ventricolari indicano generalmente superdosaggio di anestetici o ipossiemia o entrambi.

Una situazione di particolare pericolo è l'incompatibilità dell'adrenalina con l'alotano e il ciclopropano che sensibilizzano il miocardio a questa catecolamina.

Per quanto riguarda il letto vascolare periferico, la vasodilatazione provoca ipotensione arteriosa.

Complicazioni neurologiche

Le complicanze neurologiche sono costituite soprattutto dal delirio e dall'incoscienza prolungata.

A concentrazioni cliniche la maggioranza degli anestetici alterano il metabolismo dei carboidrati e il profilo bioenergetico del cervello, di modo che le concentrazioni cellulari di glicoso e glicogeno e i depositi energetici (ATP, ADP, fosfocreatina) aumentano mentre il lattato diminuisce. La anestesia non è perciò la conseguenza di un'insufficienza energetica cerebrale. Infine, mentre gli anestetici provocano diverse modificazioni a carico dei neurotrasmettitori, non è dimostrato che l'anestesia sia la conseguenza di una mancanza di messaggeri sinaptici.

Il protossido d'azoto provoca aumento del flusso cerebrale (CBF: *Cerebral Blood Flow*) e perciò anche della pressione intracranica.

L'alotano è, tra tutti gli anestetici, il più potente vasodilatatore cerebrale. Provoca infatti aumento dose-dipendente del CBF, analogamente all'enflurano e all'isoflurano, che deprimono anche il metabolismo cerebrale (CMR: *Cerebral Metabolic Rate*) allo stesso modo. Con enflurano 3% si ha riduzione del consumo di ossigeno ($CMR-O_2$) del 50%, che tuttavia con l'inizio dell'attività convulsiva torna normale così come il CBF, cosicché non si hanno deficit metabolici né danni neurologici residui.

I barbiturici riducono CBF e CMR, ma sia l'autoregolazione del circolo cerebrale che la sua reattività alla CO_2 restano intatte. Quando l'EEG diventa isoelettrico, CBF e CMR sono ridotti di circa il 50% e ulteriori dosi di barbiturico restano senza effetto.

Morfina, meperidina e fentanile, anche a grandi dosi, causano soltanto una depressione modesta di CBF e CMR, mentre mancano dati sull'uomo a proposito del droperidolo. Quest'ultimo, in associazione con il fentanile, non provoca comunque modificazioni

significative di CBF e CMR-O_2 mentre causa una riduzione modesta della pressione intracranica.

Le benzodiazepine fanno invece diminuire CBF e CMR, mentre la chetamina è l'unico agente ad attivare le funzioni cerebrali. Infatti, fa aumentare del 50% il CBF, e quindi anche la pressione intracranica, e meno del 20% il CMR.

I curarici, pur non avendo effetti diretti sulla circolazione cerebrale, riducono la pressione intracranica in seguito all'abbassamento della pressione venosa centrale, conseguente al rilassamento muscolare. È stato affermato che la succinilcolina eleva la pressione intracranica, ma probabilmente queste osservazioni sono dovute a errori di tecnica anestesiologica.

In merito alla comparsa di convulsioni è noto che la maggioranza degli anestetici volatili ha effetti epilettogeni e la cosa non sorprende data la notevole similarità strutturale con i farmaci convulsivanti. Il potenziale epilettogeno degli anestetici alogenati sembra comunque essere proporzionale al numero di molecole di alogeni sostituite.

Complicazioni epatiche

L'epatotossicità degli anestetici, problema vecchio quanto il cloroformio, al momento è circoscritta quasi esclusivamente all'alotano. Gli anestetici volatili sono escreti soprattutto dai polmoni, ma sono anche biotrasformati e nel corso di questo processo si vengono a formare prodotti intermedi che possono essere tossici. La demolizione metabolica dell'alotano è un processo riduttivo indipendente dall'ossigeno che porta alla formazione di composti estremamente attivi, chiamati *radicali liberi*. Essi si legano aggressivamente con le lipoproteine e con altre strutture della membrana cellulare, portando così alla perossidazione lipidica autocatalitica, che è un processo distruttivo. Però, sono stati chiamati in causa anche l'ipoafflusso arterioso, l'ipossia, il digiuno, l'obesità e le endotossine. La epatotossicità da alotano, anche se rara, è comunque una realtà.

Complicazioni renali

Dopo un'anestesia generale tutte le funzioni renali misurabili risultano depresse, sia pure in modo reversibile. La depressione è multifattoriale (effetti diretti sul trasporto tubulare e indiretti sui sistemi circolatorio, simpatico ed endocrino) e i suoi segni più evidenti, che possono durare alcuni giorni, sono l'incapacità a eliminare un carico idrico e a concentrare l'urina. Le anestesie spinali provocano le stesse alterazioni che in genere sono meno gravi e, comunque, proporzionali al grado del blocco simpatico.

Il problema della nefrotossicità concerne soprattutto il metossiflurano ed è centrato sullo ione fluoro che inibisce il trasporto dei cloruri nel tubulo prossimale del rene. Il tasso di fluoro inorganico dopo metossiflurano è tale che questo agente anestetico è stato praticamente abbandonato. La nefrotossicità è molto più modesta con l'enflurano ed è praticamente inesistente con l'isoflurano.

Complicazioni da curarici

Il necrologio della succinilcolina (SCh), bloccante depolarizzante è stato scritto molte volte ma ciononostante la SCh continua a essere largamente usata nelle anestesie. Le complicazioni della SCh sono le seguenti.

1. *Fascicolazioni generalizzate*. – Provocano dolori e, insieme con le contrazioni incoordinate che seguono alla depolarizzazione, possono portare all'aumento dei costituenti intramuscolari (potassio, mioglobina, creatinfosfochinasi). Nell'individuo normale, il potassio plasmatico aumenta di circa 0,5 mEq/l, ma incrementi molto maggiori, tali da causare aritmie preoccupanti, si osservano nei pazienti ustionati, politraumatizzati, neurologici e nei bambini.

2. *Aumento della pressione intragastrica*. – Il rischio di rigurgito e broncoaspirazione del contenuto gastrico è però legato all'integrità della giunzione gastroesofagea.

3. *Aumento della pressione intraoculare*. – Costituisce un pericolo gravissimo per i portatori di glaucoma.

4. *Passaggio dal blocco di fase I a quello di fase II*. – La biosintesi della colinesterasi plasmatica, deputata alla demolizione della SCh, avviene nel fegato ed è sotto il controllo di due geni allelici. L'attività di questa colinesterasi può essere ridotta a causa di condizioni fisiologiche (gravidanza), malattie debilitanti (cancro, uremia), farmaci (anticoncezionali, propranololo), alterazioni ereditarie (negli omozigoti per E_1^u o E_1^a la paralisi muscolare dopo dose singola di SCh dura 2-3 ore).

5. *Ipertermia maligna*. – È la complicazione più grave ma, fortunatamente, è rara (1 ogni 50.000 adulti, 1 ogni 15.000 bambini). Come è noto si tratta di una malattia con eredità di tipo autosomico dominante. La mortalità ai giorni nostri, dopo che è stato introdotto il dantrolene (Dantrium®), è del 7%, rispetto al precedente catastrofico 70% (v. IPERPIRESSIA FULMINANTE*; DANTROLENE*).

Le complicazioni dei bloccanti competitivi o rilassanti non depolarizzanti (NDR) sono le seguenti. *a*) Apnea prolungata. Somministrazioni ripetute di NDR prolungano progressivamente i loro effetti, con l'eccezione dell'atracurio. Il prolungamento è però anche in rapporto con la dose somministrata, tanto che posologie molto elevate possono provocare un blocco temporaneamente irreversibile. *b*) Complicazioni cardiocircolatorie. Sono le più frequenti. Infatti i NDR, in quanto strutturalmente simili all'acetilcolina, si comportano da agonisti e antagonisti di questa, ma essendo anche basi organiche, possono liberare istamina dai mastociti. Si spiegano così sia l'ipotensione arteriosa provocata dalla D-tubocurarina e, in grado molto minore, dall'atracurio, che l'ipertensione e la tachicardia provocate dal pancuronio. Tuttavia, con i nuovi NDR, vecuronio e atracurio, le complicazioni cardiocircolatorie sono virtualmente assenti.

Per quanto concerne il rischio operatorio nelle varie classi di malati (classificazione ASA), si rinvia a quanto detto a col. 383.

Bibliografia

Bevan D. R., Donati F., *Neuromuscular Relaxants: Complications*, in *Seminars in Anesthesia*, 1985, **4**, 65.
Bishop M. J., Cheney F. W., *Respiratory Complications of Anesthesia and Surgery*, in *Seminars in Anesthesia*, 1983, **2**, 91.
Cascorbi H. F., Redford J. E., *Toxicity of Inhalational Anesthetics*, in *Seminars in Anesthesia*, 1983, **2**, 135.
Eger E. I., *Nitrous Oxide/N₂O*, 1985, Arnold, London.
Herr G. P., *Anesthesia Mishaps: Occurrence and Prevention*, in *Seminars in Anesthesia*, 1983, **2**, 213.
Miller R. D. ed., *Anesthesia*, 2 ed., 1986, Churchill Livingstone, New York, Edinburg.

ANGELO D. CATTANEO E SILVIA FRIXIONE

SCELTA DELL'ANESTESIA E DEGLI ANESTETICI

SOMMARIO

Premessa

Gli elementi che vengono presi in considerazione nella scelta dell'anestesia e degli anestetici generali riguardano essenzialmente lo stato del paziente e il tipo di intervento.

La scelta della tecnica anestesiologica e degli agenti anestetici presuppone un'attenta valutazione preoperatoria del paziente al fine di stabilire la tecnica anestesiologica più

sicura e l'entità del rischio chirurgico. Le tecniche attuali di a. c. comprendono l'anestesia locoregionale e l'anestesia generale, a sua volta distinta in anestesia inalatoria, anestesia endovenosa o intramuscolare e anestesia mista o bilanciata. Trovare argomentazioni valide per preferire una tecnica di anestesia a un'altra non è sempre facile. In linea generale si può dire che quando le condizioni generali del paziente sono buone la scelta della metodica anestesiologica rimane subordinata al tipo e alla sede dell'intervento.

Allorquando, invece, una malattia di un organo importante coesiste con la malattia chirurgica, la scelta della tecnica anestesiologica è condizionata, oltre che dalle necessità proprie dell'atto chirurgico, dalla malattia associata, potendo quest'ultima causare specifiche controindicazioni all'uso di determinati farmaci anestetici. Un altro fattore determinante nella scelta dei farmaci e della tecnica anestesiologica è rappresentato dall'età, in rapporto al grado di evoluzione o di involuzione di alcune funzioni fondamentali.

Stato del paziente

Età

Il *bambino*, il cui organismo è in corso di strutturazione con caratteristiche anatomiche e fisiologiche proprie che variano con l'età, ha bisogno di apparecchiature non solo di dimensioni ridotte; ma con caratteristiche di funzionamento adatte; analogamente, i farmaci devono essere impiegati in dosi idonee. Si può dire che nessuna delle tecniche anestesiologiche impiegate con successo negli adulti sia controindicata nei bambini purché si tengano presenti alcune peculiari caratteristiche anatomiche e fisiologiche a carico degli apparati respiratorio, cardiocircolatorio e metabolico.

Nel *neonato* la *compliance* toracica è elevata mentre la *compliance* polmonare e la capacità funzionale residua sono ridotte; quest'ultima condiziona il rapido raggiungimento di concentrazioni ematiche elevate allorquando si utilizzano anestetici inalatori.

È presente un certo grado di immaturità anatomica e funzionale dell'emuntorio renale (ridotto potere di concentrazione e bassa soglia di riassorbimento del sodio e dei bicarbonati) e del fegato (ridotto potere di coniugazione, bassi livelli di colinesterasi e di glicuroniltransferasi), il che condiziona la velocità di metabolizzazione dei farmaci anestetici e la facile insorgenza di un blocco duplice allorquando si somministrano miorilassanti depolarizzanti in dosi refratte. L'elevato valore del liquido extracellulare (35% del peso corporeo) e del volume della massa circolante (9% del peso corporeo) condiziona la rapidità con la quale si manifestano l'ipovolemia, la disidratazione e l'acidosi metabolica per cui è necessaria la sostituzione, peso per peso, del sangue perso e, nei più piccoli, l'adozione di provvedimenti atti a evitare un'eccessiva perdita di calore.

In questi pazienti si sono dimostrati della massima utilità gli anestetici inalatori e la tecnica endotracheale; si possono usare con sicurezza i miorilassanti purché si tenga presente la fisiologia della placca motrice nel primo periodo di vita e può essere indicato l'impiego dell'anestesia dissociativa, metodica che si avvale dell'impiego della chetamina, somministrabile anche per via i. m.

Per più ampie informazioni, v. sotto col. 422, *anestesia in pediatria*.

Il *vecchio* risente della somma delle conseguenze di tutte le aggressioni che ha superato nel corso della vita (malattie, traumi, eccesso di attività, abitudini incongrue), per cui non solo ha meno riserve, ma funziona peggio. Ciò si traduce sul piano fisico nella comparsa dei segni di senescenza. Si assiste nell'anziano a una modifica delle funzioni cardiaca, respiratoria, renale, della forza muscolare e della prontezza psichica.

Con il progredire dell'età il cuore va incontro a una fibrosi miocardica progressiva con ispessimento dell'endocardio, rigidità e calcificazione delle valvole, restringimento delle coronarie. La riduzione della riserva miocardica comporta una particolare sensibilità a eventuali sovraccarichi del circolo mentre la riduzione della frequenza cardiaca e delle possibilità di accelerazione del cuore condiziona la risposta a particolari situazioni cliniche, come la *sindrome del seno carotideo* che può scatenarsi al momento dell'intubazione.

Difetti di conduzione, dovuti soprattutto a processi di fibrosi da aterosclerosi coronarica, possono dar luogo a basse frequenze ventricolari associate a fibrillazione atriale.

L'apparato vascolare presenta un'iperplasia della parete e un'ateromatosi con perdita dell'elasticità. Ciò rende l'albero arterioso meno distensibile e riduce le capacità di adattamento a variazioni della volemia o all'azione di farmaci che influenzano il tono vasale. A questo si aggiunge un'alterazione dei meccanismi di regolazione a livello dei barocettori e dei gangli simpatici per cui frequente è l'ipertensione arteriosa sistolica, mentre l'occlusione dei vasi e, quindi, l'aumento delle resistenze periferiche, sono responsabili dell'ipertensione diastolica.

Anche l'apparato respiratorio presenta alterazioni più o meno fisiologiche. È costante un certo grado di riduzione dell'elasticità della gabbia toracica, che provoca una riduzione della capacità vitale e una dispnea da sforzo.

A riposo non vi sono grosse modifiche del volume corrente, ma il volume espiratorio massimo/sec e la ventilazione massima/min sono diminuiti mentre sono aumentati i rapporti volume residuo/capacità totale e capacità funzionale residua/capacità totale. La funzione dell'ematosi, proprio a causa della riduzione dei volumi, subisce delle alterazioni anche perché, specie nelle aree declivi, si accentua la disomogeneità del rapporto ventilazione/perfusione.

Di queste modifiche si deve tener conto nel posizionamento sul tavolo operatorio e nella regolazione dei parametri ventilatori. Le posizioni più pericolose sono la litotomica e la posizione di Trendelenburg.

La perdita dell'efficienza dell'apparato ciliare provoca l'accumulo di secrezioni, che diventa particolarmente pericoloso nel periodo postoperatorio allorquando il dolore limita la tosse e l'espettorazione.

Le più marcate modifiche della funzione renale riguardano la filtrazione glomerulare, che diminuisce dal 10 al 50% (passando quindi dai 120 ai 60 ml/min nei casi estremi) e il flusso plasmatico renale, che diminuisce del 40-50%.

La capacità di concentrazione subisce delle alterazioni, il che obbliga il rene a eliminare una maggiore quantità di acqua per allontanare le scorie, nel mentre che la riduzione dei nefroni funzionanti comporta un difetto nell'eliminazione renale dei farmaci.

In generale, la funzionalità renale è ridotta a quasi la metà; ciò rende il paziente anziano particolarmente sensibile al sovraccarico idrico.

Le contratture e la rigidità articolare sono facilmente riscontrabili a causa della fibrosi del tessuto elastico. Questi disturbi rendono di difficile realizzazione alcune manovre anestesiologiche come l'intubazione tracheale e l'esecuzione di un'anestesia rachidea.

La sostituzione di tessuto attivo con tessuto relativamente inerte, come quello fibroso e connettivo, provoca una diminuzione del metabolismo basale e quindi anche della temperatura corporea.

In condizioni di normale idratazione, il volume ematico e

dei liquidi extracellulari mostra solo piccole modificazioni. Diminuisce, invece, la percentuale totale dell'acqua, per la perdita dell'acqua endocellulare.

Ai fini anestesiologici, è importante tener conto della diminuzione dei livelli di albumina, che condiziona la riduzione della quota inattiva dei farmaci anestetici e l'aumento della quota attiva.

La velocità di metabolizzazione e di escrezione dei farmaci è diminuita per la compromissione delle funzioni epatica e renale. Infatti, le modifiche subite dai diversi organi e apparati influenzano la dinamica dei farmaci ritardandone l'assorbimento, la distribuzione e l'eliminazione. Ad es., la scarsa presenza del tessuto adiposo prolunga gli effetti clinici del tiopentale (Pentothal®); la riduzione della funzione renale rischia di provocare un blocco neuromuscolare prolungato dopo uso di gallamina, farmaco a eliminazione esclusivamente renale, etc.

In definitiva, i fattori che concorrono a rendere i vecchi più sensibili agli agenti anestetici sono: la precarietà dell'equilibrio emodinamico, la carenza proteica, la riduzione del metabolismo basale, la riduzione delle funzioni escretrici.

Alle alterazioni proprie della vecchiaia si sovrappongono con grande frequenza stati di malnutrizione e processi patologici propriamente detti, che colpiscono soprattutto i sistemi respiratorio, circolatorio e urinario.

Tutte le volte che la natura dell'intervento e lo stato psichico del paziente lo permettono è dunque da preferire una tecnica periferica di analgesia, purché dia garanzia di non diminuire la ventilazione polmonare e di non provocare cadute pressorie. Altrimenti, tutte le tecniche di anestesia generale attualmente in uso, se si esclude l'anestesia dissociativa (v. sopra, *anestesia per via endovenosa*, col. 400), hanno dato buoni risultati quando l'anestesia è stata mantenuta il più possibile leggera, procedendo per via venosa con cautela, ricordando di non avere fretta di vederne l'effetto perché si tratta di pazienti con circolo lento.

Della massima importanza sono la buona ossigenazione e la stabilità di circolo durante l'intervento, nonché l'assenza di depressione respiratoria e di sedazione psichica spinta dopo l'intervento.

Patologia specifica

Particolare attenzione nella scelta dei farmaci anestetici meritano i pazienti portatori di insufficienza epatica. Il *fegato*, infatti, interviene nel metabolismo di numerosi anestetici. Uno stato di insufficienza epatica aumenta la tossicità di questi anestetici attraverso due meccanismi: 1) il rallentamento del metabolismo con conseguente allungamento dell'emivita del farmaco; 2) la riduzione del numero di proteine circolanti che legano una parte dell'anestetico, la cosiddetta quota inattiva, con conseguente aumento della quota attiva. Per alcuni anestetici, comunque, esistono vie di escrezione alternative che vengono esaltate quando la escrezione epatica è depressa. In condizioni di insufficienza epatica l'emivita delle benzodiazepine risulta raddoppiata, dal momento che quasi nessuno di questi prodotti viene escreto immodificato a livello renale. Allo stesso modo, si comportano gli anestetici locali; comunque, il fatto che la emivita della lidocaina risulti triplicata, diventa rilevante solo quando viene impiegata ad alti dosaggi, ad es. come antiaritmico. Anche il tiopentale va usato con estrema cautela a causa del potenziamento della sua azione farmacologica, dovuto sia alla diminuzione del legame con le proteine, sia al ridotto metabolismo epatico. La D-tubocurarina e il pancuronio sono in massima parte eliminati immodificati a livello renale e solo una quota minima viene escreta per via biliare.

Per quanto concerne la biotrasformazione degli anestetici inalatori, un tempo si riteneva che essi fossero eliminati esclusivamente attraverso la ventilazione polmonare. Dati recenti, invece, hanno evidenziato che tutti gli idrocarburi alogenati sono metabolizzati dal fegato attraverso le monossigenasi microsomali. La frazione metabolizzata è del 25% per il metossiflurano, del 10-15% per il fluorano, del 2,5% per l'enflurano e inferiore all'1% per l'isoflurano. Per alcuni di essi, ad es. il cloroformio e l'alotano, è stata dimostrata anche una tossicità diretta epatocellulare. Non sono ancora noti i meccanismi che portano alla cosiddetta *epatite da alotano*. La positività, in alcuni casi di presunta epatite da alotano, dei test di stimolazione linfocitaria e la presenza di anticorpi antimitocondriali suggeriscono una genesi autoimmune. Si tratterebbe, cioè, di una risposta immunologica a un complesso formato da un metabolita dell'alotano e da una proteina epatica.

Dallo stesso studio è emerso che la percentuale di mortalità è più elevata se il paziente è esposto ripetutamente alla somministrazione di questi farmaci in breve lasso di tempo. Sempre a livello epatico avviene la biotrasformazione del metossiflurano, in grado di provocare un danno epatico difficilmente distinguibile da quello conseguente a epatite virale.

Precedenti esposizioni ad anestetici alogenati o preesistenti malattie epatiche non sembrano, al momento attuale, dover essere considerate controindicazioni all'uso dell'isoflurano. Questo anestetico, infatti, a causa della minima biotrasformazione e della notevole stabilità molecolare, non appare epatotossico.

In conclusione, tutti i fenomeni di biotrasformazione rivestono una minore importanza nell'eliminazione degli agenti inalatori se confrontati agli anestetici somministrati per via parenterale; da ciò ne deriva che un'alterazione della funzionalità epatica non eserciterà alcuna influenza sul livello e sulla durata dell'anestesia indotta con tali prodotti.

Poiché molte variabili influenzano l'attività e l'escrezione dei farmaci anestetici nei soggetti con una funzionalità epatica compromessa bisogna maneggiare ciascun farmaco con estrema cautela per ottenere gli effetti desiderati. Nella scelta dell'anestetico (v. anche: ANESTETICI*), l'anestesista deve avere presenti i seguenti elementi:

a) il ruolo del fegato nella detossificazione del farmaco;

b) l'effetto del farmaco sul fegato (epatotossicità e azione sulla perfusione epatica);

c) la gravità della compromissione epatica;

d) la durata dell'intervento e gli eventuali accidenti a esso legati, che potrebbero peggiorare la situazione epatica, come, ad es., la possibilità di un'imponente emorragia che comprometterebbe ulteriormente la nutrizione del fegato e quindi la funzione escretrice.

L'azione dell'anestesia sul *rene* può manifestarsi attraverso molteplici meccanismi in grado di influenzare la funzionalità renale. A parte l'azione diretta dei farmaci, l'anestesia può agire attraverso le variazioni della volemia, dell'efficienza della pompa cardiaca e della distribuzione del flusso ematico regionale, attraverso l'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone e l'increzione di ADH. In linea generale si può dire che l'anestesia riduce il flusso renale e la velocità di filtrazione glomerulare, con un'intensità proporzionale alla profondità della narcosi, diminuisce le resistenze vascolari renali mentre aumenta la frazione di filtrazione. Tutti gli anestetici generali riducono, quindi, la funzione renale. Questa azione è però limitata nel tempo.

Un discorso a parte meritano alcuni agenti anestetici che sono di per se stessi dotati di azione nefrotossica, indipen-

dentemente dalle modificazioni della circolazione renale che inducono. Il metossiflurano può provocare un'insufficienza renale di tipo poliurico. Essa si evidenzia nel periodo postoperatorio attraverso una poliuria, presente anche in pazienti con bilancio idrico negativo, un'osmolarità urinaria vicina a quella plasmatica, un aumento della sodiemia e dell'azotemia. Le sostanze nefrotossiche, formate dalla degradazione metabolica dell'anestetico, sono il fluoruro e l'ac. ossalico, la cui azione è potenziata dalla somministrazione degli antibiotici aminoglicosidici e dalle tetracicline.

Per quanto riguarda l'enflurano si ritiene che il suo uso in pazienti già affetti da insufficienza renale possa determinare un accumulo di fluoruri. Sebbene di recente sia stato ipotizzato un aumento della clearance extrarenale di questi metaboliti, è buona norma evitare l'uso di tale farmaco in questi soggetti al fine di non compromettere ulteriormente la funzionalità renale.

L'isoflurano, rispetto ai precedenti alogenati, sembra produrre un minor tasso di fluoruri e, quindi, una minore nefrotossicità.

Per quanto concerne gli effetti della disfunzione renale sul metabolismo dei farmaci anestetici, bisogna ricordare che i farmaci liposolubili e scarsamente ionizzati vengono prima metabolizzati a livello epatico e successivamente eliminati attraverso il rene; pertanto, la loro azione farmacologica non è strettamente correlata a una funzionalità renale integra. Fra queste sostanze rientrano le benzodiazepine, i barbiturici ad azione media e breve, le fenotiazine, i butirrofenoni, la chetamina e gli anestetici locali. Al contrario, tutti quei farmaci che a pH fisiologico si presentano in forma altamente ionizzata tendono a essere eliminati immodificati dal rene, per cui, in presenza di disfunzione renale, si avrà un prolungamento della loro durata di azione. Fra questi farmaci ricordiamo i miorilassanti non depolarizzanti.

Non scevro da pericoli è in pazienti con funzione renale ridotta l'uso dei miorilassanti depolarizzanti.

Nei pazienti uremici, infatti, l'uso della succinilcolina può aggravare l'iperkaliemia generando turbe del ritmo e, talvolta, arresto cardiaco. In questi pazienti, durante l'anestesia, particolare attenzione deve essere posta a:

1) scegliere anestetici non nefrotossici;
2) mantenere una buona pressione di perfusione renale, al fine di promuovere la filtrazione glomerulare;
3) infondere appropriate quantità di liquidi, sulla scorta della misurazione della pressione venosa centrale (PVC), dell'Ht, dell'elettrolitemia e dell'equilibrio acido-base;
4) monitorare la funzionalità cardiaca al fine di conoscere eventuali turbe del ritmo.

Il *paziente asmatico, bronchitico cronico, enfisematoso*, con pareti toraciche scarsamente mobili, sottoposto ad anestesia generale corre due rischi principali: quello dell'acidosi respiratoria durante l'intervento, e quello dell'insufficienza respiratoria grave, complicata o non dal riacutizzarsi di fatti flogistici o da atelettasie, nel periodo postoperatorio.

L'intubazione tracheale e la respirazione controllata o assistita sono efficaci contro il primo rischio, mentre contro il secondo è importante che l'estubazione venga effettuata quando il paziente è ben sveglio e l'attività muscolare ripristinata.

Si deve dare la preferenza a una preanestesia con sedativi leggeri e a un'anestesia con anestetici di rapida eliminazione e non irritanti.

Si sono rivelati utili gli anestetici inalatori e tra essi l'alotano, non irritante, con azione broncodilatatrice, e rapidamente eliminato. I farmaci endovenosi sono utili solo per l'induzione, nelle dosi minime necessarie.

Tra i miorilassanti sono da preferire l'atracurio e il vecuronio, ad azione rapida, che non sempre necessitano della somministrazione di antagonisti. Gli anticolinesterasici, infatti, vanno evitati per il rischio di broncospasmo. Quando è possibile, sono indicate le tecniche periferiche di anestesia.

Il paziente con *diatesi allergica* presenta un elevato rischio di laringospasmo e broncospasmo durante anestesia. È buona norma, pertanto, prevenire tali situazioni evitando farmaci istaminoliberatori in grado di indurre broncospasmo, quali barbiturici, morfina, D-tubocurarina, neostigmina e mantenere un livello di anestesia sufficientemente profondo. L'alotano, grazie alla sua azione broncodilatatrice, può rivelarsi utile per il mantenimento della narcosi.

Il *paziente obeso* presenta due ordini di problemi, l'uno dovuto alla grande massa di grasso in cui possono sciogliersi gli anestetici, l'altro legato alle alterazioni della funzione respiratoria, per cui egli si trova a oscillare fra l'anestesia insufficiente e un lungo periodo di depressione postoperatoria, per il primo motivo, e a essere perennemente sull'orlo dell'insufficienza respiratoria, durante e dopo l'intervento, per il secondo.

L'anestesia locoregionale, allorquando l'intervento chirurgico lo consente, rappresenta in questi casi una valida alternativa all'anestesia generale.

L'anestesia generale può turbare l'equilibrio di un *paziente cardiopatico* per depressione diretta sul miocardio, o diminuendo il tono vascolare periferico (ipotensione, diminuito ritorno venoso), o favorendo la comparsa di ipossia.

Nessuno dei farmaci attualmente usati ha un'azione tossica diretta sul cuore; l'unica preoccupazione nel trattare questi pazienti deve essere quella di ridurre al minimo necessario le dosi degli anestetici che si desiderano usare, somministrarle in modo da evitare brusche variazioni pressorie ma, contemporaneamente, provvedendo a una valida protezione nei confronti della «tempesta neuroendocrina» che accompagna l'intervento chirurgico. Ciò è specialmente importante quando si somministrano farmaci per via e. v. poiché, essendo il circolo spesso molto lento, gli effetti tardano a comparire e vi può essere la tentazione di ripetere troppo presto la dose.

L'importanza della buona ossigenazione porta a un'adozione estesa della tecnica endotracheale con impiego di miorilassanti e respirazione controllata. Tra i miorilassanti è consigliabile evitare i farmaci depolarizzanti, per il pericolo di eccessiva bradicardia o di aritmie; tra i competitivi bisogna scegliere quelli che, come il bromuro di pancuronio, provocano scarse modificazioni circolatorie. Il mantenimento dell'anestesia va affidato ad anestetici inalatori quali l'isoflurano, che mantiene una buona stabilità emodinamica e non facilita l'insorgenza di aritmie. Importante è anche provvedere alla sostituzione delle perdite ematiche, nella quantità e nel momento in cui avvengono ed evitare, sempre, l'ipossia.

Particolare attenzione merita la scelta del tipo di anestesia nel paziente che versa in *stato di shock* o che sia stato appena rianimato da una tale situazione. Gli agenti anestetici, infatti, possono interrompere i meccanismi di compenso di tipo simpatico ed esercitare un'azione depressiva diretta sul cuore. Il paziente in stato di shock tende a iperventilare e i flussi ematici polmonari rimuovono meno rapidamente i gas anestetici dagli alveoli a causa della diminuita gittata cardiaca; tutto ciò conduce a un aumento rapido della concentrazione alveolare degli anestetici inalatori che vanno, pertanto, erogati, in percentuale inferiore. Analoghe modificazioni si riscontrano con gli agenti endovenosi i cui effetti depressivi risultano accentuati, dal momento

che il farmaco viene iniettato in un volume circolante relativamente più piccolo. Qualunque tecnica di anestesia può essere utilizzata purché venga eseguita con estrema cautela, potendo far precipitare il labile compenso emodinamico del paziente.

Problemi anestesiologici specifici presentano pazienti affetti da alcune patologie.

La *miastenia*, nelle varie forme conclamate o clinicamente mute, controindica formalmente i miorilassanti non depolarizzanti e sconsiglia l'uso dei depolarizzanti. La preferenza va data ai nuovi curarizzanti, l'atracurio e il vecuronio, o a una tecnica mista endovenosa e inalatoria priva di curarizzanti. La *distrofia muscolare progressiva* e, in particolare, la distrofia di Duchenne comportano una debolezza dei muscoli respiratori e, talvolta, un interessamento anche del muscolo cardiaco (aritmie e insufficienza cardiaca). Il trattamento anestesiologico di tali pazienti esclude l'uso dell'atropina e dei farmaci che deprimono il miocardio. Non sembra vi siano controindicazioni alla somministrazione di piccole dosi di tiopentale. Alla succinilcolina vanno preferiti i miorilassanti competitivi.

La *paralisi familiare periodica*, che presenta una variante iperpotassiemica e una ipopotassiemica, condiziona, sovente, l'insorgenza di aritmie e di una ipotonia muscolare prolungata dopo anestesia generale. È, pertanto, consigliabile, ove possibile, un'anestesia periferica. La *sindrome miotonica*, associata a debolezza dei muscoli respiratori e a cardiomiopatia con difetti di conduzione, comporta una maggiore sensibilità ai farmaci ad azione depressiva sul miocardio quali tiopentale e alotano. Una miotonia generalizzata è stata descritta dopo somministrazione di succinilcolina. Imperativo in questi pazienti è il controllo della temperatura, potendo la miopatia associarsi a iperpiressia maligna. Anche per questo motivo vanno evitati i farmaci *trigger* (cioè in grado di scatenare la sindrome) quali l'alotano e la succinilcolina.

I pazienti portatori di *tumori carcinoidi* possono sviluppare una sindrome dovuta alla liberazione di serotonina, istamina, callicreina, bradikinine e probabilmente altre sostanze quali la calcitonina, le prostaglandine, etc. Essa si manifesta con broncospasmo, instabilità pressoria e prolungata sonnolenza postoperatoria.

Qualora si ricorra a un'anestesia generale andrebbero evitati i farmaci che possono liberare istamina, come la morfina, la D-tubocurarina e l'alfadolone + alfaxolone (Althesin®). Alquanto sicuri in tali pazienti sono farmaci quali il pancuronio e la neuroleptoanalgesia. L'anestesia regionale non è consigliabile per il pericolo di un'eccessiva ipotensione.

La *porfiria* controindica formalmente l'uso dei barbiturici, dell'alfadolone e del metoexital. In pazienti affetti da tale malattia sono stati usati senza problemi la morfina, la chetamina, il droperidolo, le fenotiazine, il protossido di azoto, i miorilassanti, gli anestetici volatili, l'atropina e la neostigmina.

Tipo di chirurgia

In linea generale, è consigliabile adottare la tecnica endotracheale in tutti gli interventi di lunga durata o che richiedono un buon rilasciamento muscolare. Negli interventi d'urgenza è consigliabile, quando possibile, ricorrere alle tecniche periferiche; altrimenti è buona regola premunirsi contro il rischio di inalazione del contenuto gastrico, impiegando anche qui l'intubazione tracheale con tubo a tenuta.

Gli interventi sul *capo*, se eseguiti in anestesia generale, esigono l'impiego dell'intubazione tracheale, a meno che non si tratti di interventi di breve durata che permettono il controllo delle vie aeree. Il rischio maggiore degli interventi endocranici, vale a dire l'edema cerebrale acuto, è allontanato con l'iperventilazione mediante respiratore automatico e l'impiego di diuretici osmotici (urea e mannitolo) e non (furosemide).

In chirurgia *plastica* e *maxillofacciale* le tecniche di analgesia periferica trovano molte indicazioni. Se si usa l'anestesia generale, l'intubazione tracheale è d'obbligo. Nel caso in cui sia difficile o impossibile utilizzare la via orale, offre i rischi minori il ricorso all'intubazione nasale cieca a paziente sveglio, in analgesia di superficie: è la tecnica che dà le migliori garanzie di successo ed evita ogni rischio di ipossia.

In *oculistica*, quando non si opera in anestesia locale, trova indicazione l'anestesia generale o la neuroleptoanalgesia, associate a ipotensione controllata per gli interventi con camera anteriore aperta.

Per la chirurgia del *collo* valgono considerazioni analoghe a quelle fatte per il capo: respirazione controllata e miorilassanti, o respirazione spontanea. Quest'ultima tecnica è da preferirsi quando si vuole avere la possibilità di controllare l'integrità del nervo facciale (operazione radicale per otite media, tumori della parotide).

Gli interventi sul *torace* possono essere endocavitari o non; in quest'ultimo caso possono trovare indicazione tutte le tecniche di anestesia. Quando il paziente è prono o in decubito laterale è d'obbligo l'intubazione endotracheale. L'intervento endocavitario richiede tecniche particolari che sono descritte nella chirurgia per le specialità (v. POLMONE, XII, 534).

Gli interventi sull'*addome alto* (settore sopramesocolico), sulle regioni lombari e renale e sul rachide lombare costituiscono una precisa indicazione all'anestesia generale, a meno che non si tratti di piccoli interventi superficiali. Una buona curarizzazione e l'impiego dell'intubazione tracheale sono pressoché indispensabili. Gli interventi sull'*addome basso*, sulle regioni glutee e sacrale, sul perineo e sulle regioni sottomesocoliche e del bacino permettono la scelta, di volta in volta, fra analgesia locoregionale, subaracnoidea e peridurale, epidurale sacrale e generale; di solito viene preferita l'anestesia generale con l'impiego di miorilassanti e l'intubazione tracheale negli interventi di maggiore durata, e con posizioni operatorie diverse da quella supina.

Gli interventi sull'*arto superiore* si prestano bene a tutte le tecniche di anestesia periferica; risultati particolarmente buoni si ottengono con il blocco del plesso brachiale.

Gli interventi sull'*arto inferiore* possono essere praticati, se localizzati, utilizzando l'analgesia tronculare del nervo sciatico, del nervo femorale, del nervo femorocutaneo e del nervo otturatorio, ma di solito si preferisce un'analgesia rachidea bassa o, più comunemente, l'anestesia generale. Buoni risultati danno, nella chirurgia delle dita, le anestesie tronculari alla radice.

Bibliografia

Atkinson R. S., Adams A. P., *Recent Advances in Anaesthesia and Analgesia*, 1985, Churchill Livingstone, New York, Edinburgh.
Cuocolo R., *Anestesia-Rianimazione*, in Zannini G., *Chirurgia generale*, 1985, USES, Firenze.
Cuocolo R., Tufano R., *Anestesiologia e rianimazione*, 1987, UTET, Torino.
Dundee J. W., Wyant G. M., *Intravenous Anaesthesia*, 1988, Churchill Livingstone, New York, Edinburgh.
Kaplan S. A., *Anestesia cardiaca*, 1986, Delfino, Roma.
Sumfer E., Hatch D. J., *Clin. Anaesthesiol.*, 1985, 3, 3.
Wood Smith F. G., *et al.*, *Drugs in Anaesthetic Practice*, 1984, Butterworths, London.

ROSALBA TUFANO

TECNICHE SPECIALI DI ANESTESIA CHIRURGICA [I, 2170]

SOMMARIO

Anestesia in neurochirurgia

Negli anni più recenti la problematica dell'anestesia in neurochirurgia si è sviluppata a seguito dell'aumento della complessità degli interventi operatori e al miglioramento delle conoscenze sulla fisiofarmacologia dell'encefalo durante l'azione dei diversi anestetici generali.

La ventilazione polmonare spontanea è stata praticamente abbandonata perché incapace di garantire quel corretto scambio di gas senza ostacolo emodinamico che si ottiene con i ventilatori polmonari moderni. Anche l'impiego dei ganglioplegici e del metossiflurano è da considerarsi superato.

L'assistenza postchirurgica in reparto di terapia intensiva si è rivelata estremamente utile nel ridurre la morbilità e nel migliorare i risultati finali perché la sorveglianza continua e la monitorizzazione di molti parametri fisiologici (temperatura, pressione intracranica, attività elettrica cerebrale, etc.) permettono di identificare e correggere precocemente quegli squilibri che potrebbero avere conseguenze irrimediabili.

Per quanto riguarda gli anestetici si è riconosciuto che esistono sostanziali differenze nella loro azione sul circolo cerebrale e sulla pressione intracranica (tab. X).

TAB. X. EFFETTI CEREBRALI DEI PRINCIPALI ANESTETICI IMPIEGATI IN NEUROCHIRURGIA
(da Messick *et al.*, 1985)

	FEC	$CMRO_2$	PIC
Isoflurano	(↑)	↓	↑
Alotano	↑ ↑	↓	↑ ↑
Enflurano	↑	↓	↑
Fentanile	↓	↓	↓

FEC = flusso ematico cerebrale.
$CMRO_2$ = *Cerebral Metabolic Rate* O_2 (consumo cerebrale d'ossigeno).
PIC = pressione intracranica.

La pressione intracranica è diminuita da quasi tutti gli anestetici e. v. (a esclusione della chetamina) e dai narcotici, per azione sull'apporto ematico. Ciò è molto importante quando si deve indurre l'anestesia in pazienti affetti da ipertensione endocranica. La maggior parte degli anestetici e. v. e, in particolare, il tiopentale riduce il consumo di ossigeno cerebrale più di quanto riduca la perfusione cerebrale.

Al contrario, la pressione endocranica è aumentata da tutti gli anestetici inalatori (soprattutto in presenza di preesistente ipertensione endocranica) per una turba dell'autoregolazione distrettuale. Il fenomeno è accentuato soprattutto durante l'anestesia con alotano ed è praticamente assente durante l'anestesia con isoflurano che, inoltre, riduce molto il consumo di ossigeno cerebrale dimostrandosi così assai utile per l'anestesia in neurochirurgia.

Il protossido d'azoto può aumentare per diffusione la pressione nelle cavità ventricolari se queste sono distese da aria.

Nella tecnica di ipotensione controllata in neurochirurgia non si impiegano più i ganglioplegici ma ora soprattutto il nitroprussiato di sodio (v. sotto: *ipotensione controllata*, col. 430).

Anestesia in cardiochirurgia

Negli anni intercorsi dalla prima ed. dell'EMI l'anestesia per la cardiochirurgia ha subito uno sviluppo enorme. I principi generali rimangono, ovviamente, validi, ma sono stati sviluppati i metodi di studio e di controllo dell'emodinamica, è stata sviluppata l'assistenza intensiva postoperatoria e sono divenuti disponibili farmaci che deprimono poco la contrattilità miocardica.

La disponibilità di una sofisticata tecnologia per il controllo delle pressioni intracavitarie e della gittata cardiaca rende oggi possibile ottimizzare il trattamento farmacologico e fluidoterapico, con possibilità di scegliere e dosare sulla base di parametri obiettivi le azioni sul precarico e sul postcarico.

Tutto ciò ha rilevanza, non soltanto durante l'anestesia e l'intervento, ma anche e soprattutto durante il periodo postoperatorio immediato, che, di norma, si svolge in un ambiente di terapia intensiva, mantenendo la costanza della ventilazione artificiale.

Nel caso di impiego di curarici, si ricorda che la D-tubocuranina è stata sostituita dal pancuronio e più recentemente dal vecuronio e dall'atracurio (v. sopra, col. 404).

Nella scelta degli agenti anestetici si tende a privilegiare i narcotici e. v. (fentanile, alfentanile o morfina) che deprimono poco la contrattilità miocardica, non ne aumentano l'eccitabilità e, soprattutto la morfina, provocano dilatazione arteriolare e venulare, così da ridurre il lavoro cardiaco e aumentare la perfusione tessutale.

Si ottiene così un'analgesia profonda che non scompare durante la circolazione extracorporea (CEC) e che può essere prolungata facilmente per coprire le esigenze del periodo di cura intensiva.

Per aumentare la perfusione tessutale si utilizzano le tecniche di emodiluizione, soprattutto durante la circolazione extracorporea.

L'anestesia in *chirurgia vascolare* deve tenere in considerazione le condizioni dei pazienti (quasi sempre anziani e con manifestazioni diffuse di sclerosi vasale) e la necessità di mantenere la perfusione tessutale.

Le cautele da adottare riguardano il mantenimento dell'ossigenazione e dell'eucapnia (evitando iperossia e ipocapnia), il mantenimento del normale regime emodinamico e della perfusione tessutale.

Per quanto attiene al controllo emodinamico è importante utilizzare un'idonea strumentazione di monitoraggio per gli interventi maggiori.

I problemi di perfusione devono essere considerati con molta attenzione in rapporto al tipo di chirurgia messo in atto e alla patologia preesistente. Infatti, il chirurgo agisce sui grossi vasi, ma nulla può fare sui vasi di piccolo calibro, rispetto ai quali si può agire prevenendo, nei limiti del possibile, i fenomeni vasocostrittivi (farmacologici e/o da raffreddamento), favorendo la dilatazione vasale (blocco continuo del simpatico per via peridurale, elettrostimolazione dei cordoni spinali posteriori) e facilitando il flusso ematico

transcapillare (riduzione della viscosità ematica mediante emoriduzione normovolemica).

Nella scelta dell'anestesia i suddetti principi possono essere soddisfatti mediante anestesie locoregionali (ove possibili) oppure mediante narcotici e. v. o anche mediante isoflurano che non influisce sulla microcircolazione; si tenga presente che il protossido d'azoto riduce drasticamente il flusso ematico transcapillare.

V. anche: CARDIOCHIRURGIA*.

Anestesia in chirurgia polmonare

L'esperienza acquisita negli anni recenti ha dimostrato che l'adeguata preparazione preoperatoria riduce drasticamente l'insorgenza di complicanze cardiorespiratorie: occorre ottimizzare le condizioni dell'apparato respiratorio (β-stimolanti, broncodilatatori, antibiotici, mucolitici e soprattutto fisioterapia) e dell'apparato cardiocircolatorio (però la digitalizzazione non sempre è opportuna). Le complicanze postoperatorie diminuiscono anche come risultato di adeguata terapia e fisioterapia postoperatorie, con mobilizzazione precoce.

Il paziente sottoposto a interventi toracochirurgici (soprattutto se anziano e compromesso, come molto spesso accade) deve essere attentamente monitorizzato così da controllare non soltanto il tracciato elettrocardiografico ma anche la pressione arteriosa cruenta, la pressione nell'arteria polmonare, i gas nel sangue, l'anidride carbonica nell'aria espirata e, possibilmente, anche la gittata cardiaca.

Nella premedicazione taluni AA. consigliano di ridurre la dose di atropina per impedire l'aumento di viscosità del muco. L'anestesia deve essere effettuata con ventilazione controllata attraverso intubazione tracheale; molto spesso è utile utilizzare la intubazione bronchiale mediante tubi a doppio lume che permettono di separare i due emisistemi respiratori (soprattutto in presenza di secrezioni infette) e di ventilarli separatamente (v. POLMONE, XII, 536). La ventilazione di un solo emisistema bronchiale determina un certo grado di ipossia per aumento dello *shunt* intrapolmonare. Aumento della quota di *shunt* può derivare anche dalla maldistribuzione della massa ematica intrapolmonare nella posizione laterale sul letto operatorio.

Tecniche particolari di ventilazione polmonare che si possono utilizzare in particolari condizioni sono la ventilazione differenziata dei due polmoni, la ventilazione ad alta frequenza e la *jet-ventilation*, utili per diminuire le pressioni di insufflazione, per risolvere i problemi degli interventi di demolizione tracheale e per mantenere immobile il polmone operato.

La scelta degli anestetici non pone particolari problemi. L'alotano è da eliminare perché, pur provocando broncodilatazione, riduce la risposta vasocostrittiva polmonare e, quindi, aumenta la quota di *shunt*.

Attualmente la preferenza è da dare all'isoflurano che non turba l'emodinamica polmonare. Gli analgesici endovenosi devono essere usati con oculatezza in modo da evitare depressione postoperatoria che favorirebbe la comparsa di complicanze (atelettasie parcellari).

L'analgesia postoperatoria è sempre molto importante perché il dolore dopo interventi sul torace è di solito molto intenso (in quanto suscitato dai movimenti della respirazione): la presenza del dolore può essere causa di ipoventilazione antalgica riflessa e, quindi, di ipossiemia e di atelettasie. Per ottenere l'analgesia senza il rischio di depressione sono state molto usate le tecniche di blocco degli intercostali, la elettrostimolazione transcutanea e l'analgesia peridurale ma si possono usare anche gli analgesici convenzionali.

Anche nel decorso postoperatorio è molto importante la fisioterapia, come mezzo per contenere le complicanze.

Anestesia per il parto e per il taglio cesareo

L'anestesia generale non trova più indicazione nell'espletamento del parto, essendo preferibili le tecniche di antalgoanalgesia. Inoltre negli anni recenti il γ-idrossibutirrato non è più disponibile così come non lo sono più la propanidide e l'Althesin®; per un'eventuale anestesia e. v. ci si indirizza verso i tiobarbiturici associati a protossido di azoto. La soluzione ideale e meno pericolosa per il neonato si identifica nell'anestesia locoregionale.

Per quanto concerne il taglio cesareo, non vi sono state evoluzioni particolari in questo settore negli anni recenti se non quelle derivanti dall'impiego dei nuovi anestetici alogenati (enflurano; isoflurano) che hanno totalmente sostituito l'alotano, e dei nuovi miorilassanti (atracurio).

Anestesia per tecniche diagnostiche e per chirurgia ambulatoriale

L'evoluzione nel campo della broncoscopia e della endoscopia digestiva ha comportato l'abbandono di alcuni anestetici e, soprattutto, il sempre più largo uso di anestesie locoregionali o di anestesie di superficie. L'impiego di queste ultime per la broncoscopia, per la broncografia e per l'endoscopia digestiva è stato reso possibile dalla disponibilità di strumenti sottili e flessibili (endoscopi a fibre ottiche).

In epoca recente si stanno sviluppando molte attività chirurgiche (comprese le interruzioni volontarie di gravidanza) in regime di *day hospital* o ambulatoriale. La dimissione precoce, malgrado la scarsa rilevanza degli interventi effettuati, impone l'adozione di ogni cautela e, preferibilmente, l'utilizzazione di un metodo obiettivo e documentabile di rilievo del completo ripristino della lucidità prima della dimissione.

I farmaci a breve durata d'azione sono sempre da preferire. Gli anestetici inalatori, come l'alotano e il metossiflurano, non sono più in uso e a essi sono stati sostituiti il protossido d'azoto e l'isoflurano.

Anche la propanidide non è più disponibile: per assicurare un pronto ripristino della lucidità si sta prospettando il propofol. Fra i miorilassanti si scelgono quelli di ultima generazione (vecuronio e atracurio) per l'anestesia ambulatoriale limitando o, meglio, escludendo la succinilcolina per il timore dei dolori muscolari e, soprattutto, delle apnee prolungate e dell'ipertermia.

Bibliografia

Cottrel J. E., Turndorf H., *Anesthesia and Neurosurgery*, 1980, Mosby, St. Louis.
Kaplan J. A., *Cardiac Anesthesia*, 1979, Grune & Stratton, New York.
Kaplan J. A., *Anestesia toracica*, 1987, Delfino, Roma.
Miller R. D., *Anesthesia*, voll. 1-3, 1986, Churchill Livingstone, New York, Edinburgh.
Messick J. *et al.*, *Anesth. Analg.*, 1985, **64**, 143.
Novelli G. P., *Anestesia e rianimazione*, 1988, Idelson, Napoli.
Thomas S. J., *Manual of Cardiac Anesthesia*, 1984, Churchill Livingstone, New York, Edinburgh.
Wylie W. D., Churchill-Davidson H. C., *Anestesia*, 1982, Ambrosiana, Milano.

GIAN PAOLO NOVELLI

Anestesia in pediatria

La recente sintesi di composti dotati, oltre che di peculiari proprietà farmacodinamiche e biochimiche, anche di un basso indice di tossicità, e l'ormai consolidata introduzione nella pratica clinica di farmaci dalla potente azione anal-

goanestetica, hanno certamente aperto nuovi e più vasti orizzonti all'anestesia pediatrica e neonatale in questi ultimi anni. Al progresso hanno contribuito inoltre la messa a punto di moderni protocolli di trattamento pre-, intra- e postoperatori, l'attuazione di tecniche e di metodiche sempre più rispondenti alle esigenze dei piccoli pazienti (ventilazione meccanica, tecniche speciali di anestesia), l'impiego di sofisticati sistemi di monitoraggio in grado di documentare lo stato di equilibrio o di sofferenza dei principali parametri vitali (attività e frequenza cardiaca, attività e frequenza respiratoria, temperatura corporea, pressione arteriosa sistemica e pressione venosa centrale, flusso ematico cerebrale con rilevamento dell'indice di pulsatilità, controllo della P_ACO_2 e della P_AO_2 transcutanea, etc.).

Preanestesia

Abitualmente il neonato e il lattante non necessitano di particolari sedazioni. A essi sarà sufficiente somministrare la sola atropina, circa 40 min prima dell'intervento, per via i. m.

Nei bambini portatori di cardiopatie, e in quelli con gravi problemi di natura psicologica, può rivelarsi estremamente utile l'impiego della morfina, ai dosaggi indicati, avendo cura di assicurare loro un'adeguata assistenza nelle fasi che precedono l'intervento (tab. XI).

È da ricordare che i pazienti cardiopatici, sempre notevolmente ansiosi, possono necessitare di una profonda sedazione anche nel postoperatorio.

TAB. XI. FARMACI DELLA PREANESTESIA DI MAGGIORE IMPIEGO IN PEDIATRIA

Farmaco	Dose
Atropina solfato	mg 0,01/kg
Morfina	mg 0,10-0,15/kg
Meperidina	mg 1/kg
Fentanile	mg 0,01/kg
Diazepam	mg 0,2/kg/*os*
Flunitrazepam	mg 0,05-1/kg/*os*
Prometazina	mg 0,5-1/kg
Deidrobenzoperidolo	mg 0,1-0,2/kg

Anestesia dissociativa

Tale tecnica suscitò molti entusiasmi all'epoca della sua introduzione nella pratica clinica (seconda metà degli anni '60), e il farmaco impiegato, la chetamina, fu a lungo ritenuto tra i più indicati in anestesia pediatrica.

La chetamina può essere indifferentemente introdotta nell'organismo per via e. v. (1-3 mg/kg) e per via i. m. (5-8 mg/kg).

L'effetto analgoanestetico si manifesta rapidamente (entro 2 min) dal momento della sua somministrazione e perdura per circa 40 min.

In caso di superficializzazione dei piani di anestesia o nel corso di interventi prolungati, è possibile ricorrere a dosi aggiuntive, condizioni cliniche consentendolo, riducendo il dosaggio a 1/3-1/2 di quello iniziale.

Tra le principali caratteristiche del farmaco sono da ricordare quella deprimente il sistema talamocorticale e quella stimolante la sostanza reticolare bulbomesencefalica e il sistema limbico, mentre, tra gli effetti da esso svolti, è da mettere in rilievo quello vasodilatativo, a livello cerebrale, con conseguente notevole aumento del flusso ematico e della pressione arteriosa.

A tali manifestazioni si associa sempre un aumento della pressione liquorale con interessamento del sistema simpatico (tachicardia, ipertensione) e di quello parasimpatico (aumento delle secrezioni sudorali, salivari, gastriche, tracheobronchiali).

Soprattutto nelle somministrazioni effettuate per via e. v. è possibile riscontrare un rapido aumento della frequenza cardiaca (di circa il 20-30%), della pressione arteriosa sistemica (20-25%), di quella venosa centrale (30%).

A causa di questi suoi effetti, la chetamina è quindi senz'altro controindicata in tutti gli interventi interessanti l'encefalo, in quelli interessanti il bulbo oculare (determina ipertono, rigidità, nistagmo) e nei pazienti ipertesi.

Il farmaco può essere, invece, impiegato in preanestesia grazie al suo meccanismo d'azione specifico e differenziato a livello talamocorticale, reticolare e limbico (marcata riduzione dello stato di coscienza senza che si manifestino depressioni importanti delle altre funzioni vitali).

Sia che la chetamina venga utilizzata come farmaco della preanestesia, sia che venga impiegata per l'espletamento di anestesia monofarmacologica o mista, sarà sempre raccomandabile ricorrere alla somministrazione di un vagolitico a dosi piene (atropina solfato) al fine di mitigare gli effetti delle aumentate secrezioni salivari e tracheobronchiali.

Tra le sequele dell'anestesia chetaminica, da valutare e da considerare sempre attentamente, sono da ricordare: il lento recupero, le crisi di ipertono e di transitoria compromissione del sistema extrapiramidale, gli incubi persistenti (soprattutto nel paziente adulto), il disorientamento della coscienza con manifestazioni deliranti che si protraggono nel tempo.

Neuroleptoanalgesia (NLA)

È una tecnica che richiede, in particolar modo nel bambino, estrema cura nei dosaggi, il ricorso a metodiche ventilatorie adeguate, l'attenta compensazione delle perdite caloriche (da vasoplegia).

Essa consente di conseguire, con un'induzione sufficientemente rapida e progressiva, una buona stabilità cardiocircolatoria e un'efficiente perfusione periferica.

La tecnica, come noto, prevede l'impiego combinato di farmaci ad azione neurolettica e ad azione analgesica.

I primi (deidrobenzoperidolo, aloperidolo) determinano una discreta sedazione e una certa forma di apatia che rende i pazienti indifferenti agli eventi del mondo esterno.

I secondi (fentanile, fenoperidina) provocano una profonda analgesia, sufficiente per l'esecuzione di numerose procedure chirurgiche, senza peraltro interessare in maniera importante il circolo.

Il farmaco preferenzialmente impiegato, il fentanile, risulta essere 80-100 volte più potente ed efficace della morfina, ma induce un'intensa depressione respiratoria, peraltro di breve durata.

Induzione: fentanile µg 5/kg, deidrobenzoperidolo mg 0,1-0,3/kg. *Mantenimento*: dosi supplementari dei farmaci possono essere somministrate, in corso di intervento, in misura opportunamente ridotta rispetto a quelle iniziali (1/10 per il fentanile, 1/3-1/4 per il deidrobenzoperidolo).

La tecnica può rivelarsi di notevole utilità nell'espletamento di numerose procedure chirurgiche interessanti il bambino, può essere integrata con l'impiego di altri farmaci anestetici e miorilassanti (avendo cura di ridurne convenientemente le concentrazioni e i dosaggi), può essere considerata una valida alternativa all'impiego di altre metodiche in caso di anestesie «ripetute» o in particolari situazioni cliniche. V. anche col. 402.

Tra gli effetti esercitati dall'associazione analgoanestetica sono da ricordare la possibile comparsa di crisi extrapiramidali (deidrobenzoperidolo) a distanza anche di 24 h e

oltre dalla somministrazione del farmaco, e la precoce e intensa depressione della funzione ventilatoria indotta, come abbiamo già osservato, dall'analgesico (fentanile), e tale da richiedere, pressoché sistematicamente, il ricorso alla ventilazione meccanica in corso di intervento.

In alcuni casi, la depressione respiratoria può protrarsi nel tempo e, talvolta, può manifestarsi, in maniera più insidiosa, tardivamente.

Per spiegare l'origine del fenomeno è stato invocato l'intervento di meccanismi, peraltro ancora non sufficientemente chiariti, come quelli che stimolano la reimmissione in circolo di una quota del farmaco rimasta legata ai recettori specifici, o della quota trattenuta nello stomaco, dal succo gastrico, per un processo di captazione ionica.

Al fine di annullare o mitigare gli effetti abnormemente esercitati dall'analgesico, può rivelarsi necessario l'impiego del naloxone (Narcan®) quale farmaco antagonista (0.01 mg/kg), tenendo però presente che la sua durata di azione risulta essere notevolmente inferiore a quella che caratterizza la maggior parte degli analgesici oppiacei e che il rischio di depressioni a distanza, dopo una apparente e fugace ripresa della funzionalità respiratoria, è una evenienza da temere sempre.

Anestesia inalatoria

È da considerare, ancor oggi, la tecnica più diffusa e più indicata in pediatria. La sua incidenza, rispetto all'impiego di altre metodiche, è estremamente elevata (95% circa).

Tra le cause che determinano tuttora tale preferenza sono da mettere in risalto le caratteristiche farmacodinamiche e le possibilità cliniche offerte dalla maggior parte degli anestetici utilizzati per conseguirla.

Trattasi, difatti, di farmaci considerati «non reattivi» o solo «parzialmente reattivi» in quanto assunti ed eliminati pressoché immodificati attraverso i polmoni.

È da ritenere che l'alotano, entrato nella routine anestesiologica a partire dall'inizio degli anni '60, rappresenti tuttora l'anestetico di scelta per l'espletamento di qualsiasi tipo di procedura chirurgica nel bambino e che l'isoflurano (alogenato della nuova generazione) ne costituisca l'alternativa più valida ed efficace.

In aggiunta a tali considerazioni, va anche ricordato che l'anestesia inalatoria, potendo sfruttare come superficie di scambio l'intero distretto alveolocapillare, è in grado di determinare una rapida induzione e un risveglio altrettanto rapido.

Ovviamente queste caratteristiche rendono la tecnica estremamente maneggevole in quanto la reversibilità degli effetti esercitati dagli anestetici inalatori può essere prontamente ed efficacemente conseguita, in caso di sovradosaggio, con la sola sospensione o con la sola riduzione delle concentrazioni erogate.

Altrettanto non può invece dirsi per gran parte degli anestetici endovenosi a causa dell'intensa e duratura azione da essi svolta, azione resa ancor più evidente e marcata dallo stato di immaturità funzionale dei meccanismi ossidativi ed enzimatici deputati al loro metabolismo, soprattutto nel neonato e nel bambino di età inferiore all'anno.

In tale contesto si inserisce un'altra importante considerazione: la presenza pressoché costante dell'ittero fisiologico rende il neonato ipoalbuminemico e, quindi, particolarmente sensibile ed esposto agli effetti svolti dai farmaci somministrati per via e. v., in maniera più marcata se dotati di spiccato tropismo proteico (possibile comparsa di gravi quadri da iperdosaggio o di effetti riferibili a una protratta azione dei farmaci utilizzati).

Per ciò che concerne le possibilità offerte dall'*anestesia isofluranica*, ormai largamente utilizzata in campo pediatrico (tab. XII), sono da formulare le seguenti osservazioni.

TAB. XII. VANTAGGI DELLA ANESTESIA INALATORIA ISOFLURANICA

rapida induzione
moderato effetto ipotensivo con significativa riduzione del sanguinamento a livello del campo operatorio
azione di tipo miorilassante che consente di ridurre in misura notevole gli abituali dosaggi dei farmaci curarizzanti o di evitarne l'impiego
elevata stabilità cardiocircolatoria, miocardio non sensibilizzato all'azione delle catecolamine
pronta reversibilità degli effetti
rapido risveglio
bassissimo indice di biotrasformazione

a) L'isoflurano, veicolato in ossigeno, presenta nei bambini, un tempo di induzione abbastanza simile a quello dell'alotano, ma, rispetto a quest'ultimo, necessita di un tempo notevolmente più lungo per l'esecuzione dell'intubazione tracheale senza impiego di miorilassanti.

b) Il farmaco possiede la caratteristica di svolgere una moderata e costante azione ipotensiva (con una diminuzione dei valori pressori arteriosi del 10-15% rispetto a quelli basali) tale da indurre una significativa riduzione del sanguinamento a livello del campo operatorio.

Questa peculiarità consente, soprattutto nel corso di interventi di microchirurgia auricolare, di chirurgia plastica riparatrice (labiopalatoschisi, angiomatosi, preparazione di lembi cutanei, etc.), in quelli di microchirurgia vascolare e in numerose altre specialità, di evitare o di ridurre in maniera notevole l'impiego di farmaci ad azione ganglioplegica, bloccante adrenergica, vasodilatativa.

c) L'effetto di tipo miorilassante esercitato dall'isoflurano, oltre a rendere il più delle volte non necessaria l'utilizzazione di farmaci curarizzanti, offre la possibilità, ogni qualvolta se ne renda egualmente indicato il loro impiego, di ridurne i dosaggi a circa 1/3 di quelli abituali.

d) Di notevole interesse clinico è da considerare l'elevata stabilità cardiocircolatoria conseguibile in anestesia isofluranica. La non sensibilizzazione del miocardio all'azione delle catecolamine e la completa assenza di turbe del ritmo rendono l'anestetico particolarmente indicato anche nei cardiopazienti.

È stato dimostrato, sulla base di studi sperimentali eseguiti da Johnstone, che la quantità di adrenalina necessaria a provocare 3 extrasistoli consecutive in anestesia isofluranica è praticamente tripla rispetto a quella richiesta per determinare lo stesso effetto in anestesia alotanica.

e) Il bassissimo indice di biotrasformazione (0.17%) di cui è dotata la molecola isofluranica pone certamente questo anestetico ai vertici del bagaglio farmacologico oggi a disposizione dell'anestesista-rianimatore. Per meglio comprendere l'importanza di tale dato è sufficiente eseguire un rapido confronto con gli indici relativi ad altri composti alogenati: metossiflurano (57%), alotano (20%), enflurano (2.4%).

Da quanto fin qui detto, appare chiaro come sia proprio quest'ultima caratteristica a rendere l'isoflurano l'anestetico a minor indice di rischio in senso assoluto, almeno allo stato attuale (la modestissima quota del composto sottoposta a trasformazione metabolica esclude, difatti, un importante coinvolgimento dei sistemi enzimatici epatici devoluti a tale compito).

Come abbiamo già avuto modo di osservare, l'isoflurano è particolarmente indicato nella specialità pediatrica, soprattutto nei bambini che necessitano di interventi chirurgici tra loro ravvicinati (per la correzione di complessi quadri malformativi congeniti o per altre esigenze chirurgiche) e in tutti quei pazienti che presentano segni di sofferenza epatica con importanti alterazioni dell'assetto enzimatico.

L'esperienza clinica maturata dal 1984 a tutt'oggi e gli studi condotti sul comportamento del sistema immunitario in corso di anestesia isofluranica e successivamente a essa, hanno messo in rilievo le caratteristiche di bassa tossicità dell'anestetico anche in caso di interventi protratti (stabilità dei valori enzimatici basali nell'immediato periodo post-operatorio e nei controlli effettuati a distanza).

Tra gli aspetti «meno vantaggiosi» del suo impiego sono da ricordare: l'odore poco gradevole, l'azione irritante svolta a livello delle vie aeree che ne sconsiglia l'utilizzazione in caso di flogosi recenti dell'apparato respiratorio (è un etere, isomero dell'enflurano), il più lungo tempo di induzione richiesto per l'esecuzione dell'intubazione tracheale senza impiego di miorilassanti rispetto a quello necessario in anestesia alotanica, l'azione deprimente l'attività respiratoria (può spesso rivelarsi indicato il ricorso alla ventilazione meccanica in corso di intervento), lo scarso o nullo effetto broncoplegico.

A prescindere da queste considerazioni, l'indiscusso valore del farmaco rimane, però, del tutto inalterato.

Farmaci di blocco neuromuscolare

L'impiego, in anestesia pediatrica, di farmaci ad azione curarica di tipo competitivo, per quanto limitato all'esecuzione di un numero relativamente esiguo di interventi nella chirurgia di routine, si è sempre rivelato efficace e ben tollerato dai pazienti, anche da quelli di basso peso e di piccola età (tab. XIII).

TAB. XIII. DOSAGGIO DEI CURARICI AD AZIONE COMPETITIVA IN ANESTESIA PEDIATRICA

D-tubocurarina	mg 0,25-0,5/kg
pancuronio bromuro	mg 0,04-0,1/kg
atracurio besilato	mg 0,3-0,6/kg
vecuronio bromuro	mg 0,06-0,1/kg

L'utilizzazione di tali farmaci, soprattutto di quelli della terza generazione (atracurio besilato, vecuronio bromuro), oltre a non sollevare particolari problemi né nel neonato né nel bambino rientrante nelle fasce d'età della 1ª e della 2ª infanzia, si rivela particolarmente utile per l'espletamento di numerose procedure anestesiologico-rianimative (tab. XIV).

Le remore e i timori sorti in passato circa il reale grado di sensibilità dei neonati ai curarici non depolarizzanti sono stati oggi in gran parte superati grazie al più corretto impiego dei farmaci e grazie alla più attenta valutazione delle possibili interferenze che ogni sostanza e ogni anestetico (tra quelli utilizzati in corso di intervento) sono in grado di esercitare.

TAB. XIV. PRINCIPALI INDICAZIONI ALLA CURARIZZAZIONE IN ANESTESIA PEDIATRICA E NEONATALE

- chirurgia toracica (ernia diaframmatica, atresia esofagea, etc.)
- chirurgia addominale maggiore
- cardiochirurgia
- neurochirurgia
- chirurgia ortopedica (correttiva della colonna, riduzioni cruente di fratture, etc.)
- anestesia endovenosa e interventi che richiedono, comunque, l'impiego della ventilazione meccanica

Rimangono comunque tuttora valide molte delle ipotesi fin qui formulate per spiegare il ruolo condizionante svolto, in particolar modo nel neonato e nel lattante, dallo stato di immaturità funzionale di organi e di sistemi nel determinare la risposta dell'organismo alla curarizzazione: incompleto sviluppo dei muscoli, dei nervi e delle placche neuromuscolari, ridotta funzionalità renale (sia a livello di filtrazione che di riassorbimento tubulare), immaturità dei sistemi enzimatici deputati al metabolismo dei farmaci e alla formazione delle sintesi protettive, elevato contenuto idrico del settore extracellulare, alterazioni qualitative e quantitative della concentrazione delle proteine plasmatiche e dei legami da esse contratti.

Se la D-tubocurarina e il pancuronio bromuro figurano ancor oggi tra i miorilassanti più largamente utilizzati in campo anestesiologico-rianimativo, è da osservare che l'avvento dei moderni curarici (atracurio e vecuronio) comincia a costituire un'importante e valida alternativa al loro impiego.

Il maggiore interesse rivolto oggi ai miorilassanti dell'ultima generazione è giustificato da motivi di ordine clinico e farmacocinetico: effetto miorilassante di breve durata (più adeguato alle esigenze della chirurgia pediatrica), elevata potenza di azione, destino metabolico, scarsa incidenza di effetti collaterali (v. sopra, col. 404).

1. *Pancuronio bromuro*. – Miorilassante della 2ª generazione, agisce con un blocco di tipo non depolarizzante ed è privo di attività steroidea.

Non esplica importanti effetti sul sistema cardiovascolare (soltanto dosaggi elevati possono determinare azione vagolitica).

La mancanza di effetti istaminoliberatori (rarissime le reazioni allergiche), che spiega anche l'assenza di fenomeni ipotensivi e di broncospasmo, ha fatto e fa tuttora preferire questo farmaco alla D-tubocurarina, della quale è 5 volte più potente.

È da ritenere che il pancuronio esplichi un moderato effetto ipertensivo e tachicardizzante per stimolazione simpatica.

Il suo impiego, ottimamente tollerato dal bambino, è particolarmente indicato nei pazienti con instabilità cardiovascolare e in quelli che possono andare incontro a sindromi da bassa gittata.

Viene escreto, in massima parte immodificato, con le urine e può essere degradato, per il metabolismo del gruppo acetilico del farmaco primitivo, in composti inattivi o meno attivi.

In caso di alterata funzionalità renale, considerevoli quantità del miorilassante possono essere ritrovate nella bile.

La sua durata d'azione, a dosaggi clinici, è di circa 30-40 min.

2. *Vecuronio bromuro*. – Miorilassante steroideo, di tipo non depolarizzante, caratterizzato da una breve durata di azione (circa 1/2, 1/3 rispetto al pancuronio da cui deriva).

Di rilevante interesse è da considerare la pressoché totale assenza di effetti collaterali derivanti dal suo impiego come: interessamento del circolo e del cuore, liberazione di istamina, fenomeni di accumulo.

La metabolizzazione avviene, a livello epatico, grazie all'intervento di meccanismi enzimatici di deacetilazione e di idrossilazione.

La quota del farmaco eliminata per via biliare è notevolmente elevata rispetto a quella escreta per via renale (18-20%).

Va ricordato che l'anestesia inalatoria, con impiego di composti alogenati (alotano, isoflurano), ne potenzia marcatamente l'azione.

3. *Atracurio besilato*. – Miorilassante a base steroidea, di tipo non depolarizzante, di struttura simile alla D-tubocurarina.

La sua durata d'azione è, come per il vecuronio, estremamente breve e intensa, ma, a differenza di quest'ultimo, manifesta effetti istaminoliberatori e anche di modesto accumulo (in caso di dosi ripetute). Buona, invece, la stabilità cardiocircolatoria.

La biotrasformazione del farmaco avviene in tempi brevissimi per idrolisi chimica spontanea (incrementata dall'aumento di temperatura e del pH).

I principali cataboliti sono rappresentati dalla laudanosina (che può risultare pericolosa — effetti convulsivi — soltanto in caso di dosaggi notevolmente elevati e di somministrazioni prolungate) e dal monoacrilato quaternario.

L'eliminazione è verosimilmente indipendente dallo stato di funzionalità epatorenale. Nelle urine e nella bile si ritrovano i soli cataboliti, ma è lecito ritenere, sulla base degli studi finora condotti, che l'eliminazione del farmaco avvenga, in altissima percentuale, entro 20-30 min dalla sua somministrazione.

L'effetto miorilassante indotto da entrambi i farmaci (vecuronio, atracurio) presenta, nei bambini, un tempo di latenza notevolmente più breve (circa 2 min) rispetto a quanto si verifica nel paziente adulto.

Tale peculiarità è da mettere forse in rapporto alla grande rapidità con cui i farmaci raggiungono le giunzioni neuromuscolari, in ciò agevolati dalla maggiore potenza della gittata cardiaca (condizione caratteristica dell'età pediatrica).

Di notevole interesse clinico è da considerare l'azione miorilassante, estremamente breve, svolta dal vecuronio ai dosaggi indicati (dai 10 ai 15 min a seconda del tipo di anestetico impiegato).

Sia il vecuronio che l'atracurio, oltre a permettere l'esecuzione, nella pratica pediatrica, di un gran numero di interventi di breve e di media durata, consentono di evitare l'impiego della succinilcolina, i cui effetti secondari si rivelano sempre particolarmente temibili nel bambino (crisi di bradicardia, insorgenza, per quanto rara, di quadri di ipertermia maligna se utilizzata in anestesia alotanica e in pazienti predisposti, blocchi duplici).

Allo stato attuale, le preferenze debbono sicuramente andare al vecuronio essendo il farmaco pressoché del tutto privo di importanti effetti collaterali e potendo essere eliminato dall'organismo a prescindere dal grado di efficienza dell'emuntorio renale.

La risoluzione del blocco neuromuscolare indotto da tali farmaci è prontamente conseguibile, come per tutti i curarici di tipo competitivo e con le abituali precauzioni, con la somministrazione di neostigmina (Prostigmina® 0,06 mg/kg + atropina 0,02 mg/kg).

Bibliografia

Brandon B. W. *et al.*, *Anesth. Analg.*, 1984, **63**, 309.
Fisher D. M., Miller R. D., *Anesthesiology*, 1983, **58**, 519.
Gianturco F., *Moderne concezioni della anestesia pediatrica e neonatale - Il ruolo della Rianimazione nella Struttura Ospedaliera pediatrica*, in *Anestesia e rianimazione pediatrica e neonatale*, 1988, Multigraf Ed., Roma.
Gianturco F. *et al.*, *Acta Anaesthesiol. Ital.*, 1986, **37** (1-2), 62.
Goodman e Gilman, *Le basi farmacologiche della terapia*, 1987, 7 ed., Zanichelli, Bologna.
Gregory G. A., *Pediatric Anesthesia*, 1983, Churchill Livingstone, New York, Edinburgh.
Hatch D. J., Summer E., *Neonatal Anaesthesia and Perioperative Care*, 1986, 3 ed., Arnold, London.
Lavery G. G., Mirakhur R. K., *Anaesthesia*, 1984, **39**, 1243.
Torri G., *Anest. Rianim.*, 1982, **23**, 367.
Torri G., Righi P., *Acta Anaesthesiol. Ital.*, 1986, **37** (1-2), 369.
Wylie W. D., Churchill Davidson H. C., *Anestesia*, 1982, Ambrosiana, Milano.

FRANCO GIANTURCO

Ipotensione controllata (I, 2188)

L'ipotensione controllata è una tecnica ancora attuale che a mezzo di un abbassamento artificiale e reversibile della pressione arteriosa riduce il sanguinamento del campo operatorio; facilita così l'intervento chirurgico ed evita eccessive perdite ematiche.

È indicata allorquando un sanguinamento eccessivo, difficilmente controllabile con l'emostasi chirurgica, rende tecnicamente difficile l'intervento e provoca notevole perdita intraoperatoria di sangue.

Nonostante le critiche mosse dai sostenitori del rispetto degli equilibri cardiovascolari fisiologici e le complicanze dell'ipotensione controllata, specie in caso di abbassamento eccessivo e prolungato dei valori pressori in pazienti arteriosclerotici, tale tecnica resta ancora attuale. Trova le sue principali indicazioni nella chirurgia degli aneurismi e dei tumori vascolari cerebrali; nella chirurgia della coartazione aortica in cui vi è ipertensione del distretto brachiocefalico; nella microchirurgia dell'orecchio in cui un sanguinamento anche irrisorio, per l'esiguità del campo operatorio, comprometterebbe il successo chirurgico; in corso di asportazione di feocromocitoma per il controllo degli episodi ipertensivi.

L'abbassamento pressorio, per essere compatibile con la funzione d'organo specie a livello cerebrale e renale, non deve oltrepassare i 60 mmHg.

Principali controindicazioni rimangono l'arteriosclerosi, le malattie ischemiche cerebrali e coronariche, l'insufficienza renale ed epatica, l'ipotensione.

Alcuni farmaci utilizzati in passato sono caduti in disuso e vengono utilizzati potenti vasodilatatori impiegati in campo cardiologico, nelle emergenze ipertensive e nei pazienti con ridotta efficienza miocardica, quali il nitroprussiato di sodio e la nitroglicerina.

Il *nitroprussiato di sodio* provoca vasodilatazione agendo sulla muscolatura liscia dei vasi di resistenza e dei vasi di capacità; determina così una riduzione sia del precarico che del postcarico; induce in via riflessa un aumento della portata cardiaca e della gittata sistolica. Esplica il suo effetto immediatamente dopo infusione e. v.; l'effetto ipotensivo è molto breve per la rapida metabolizzazione che porta alla liberazione di ioni cianuro.

Durante infusione di nitroprussiato di sodio i pericoli più immediati sono costituiti dal sovradosaggio e dalla ipotensione eccessiva. Solleva interessanti problemi l'intossicazione da cianuro, dovuta agli ioni cianuro liberati nella scissione della molecola di nitroprussiato di sodio. L'intossicazione da nitroprussiato di sodio assomiglia all'intossicazione da cianuro con acidosi metabolica grave: vi è una grande variabilità individuale di tolleranza, probabilmente dovuta a diversa capacità di metabolizzazione del nitroprussiato di sodio e di detossificazione del cianuro.

La *nitroglicerina* è anch'essa impiegata in perfusione e. v. per la realizzazione di ipotensione controllata. L'ipotensione arteriosa si ottiene in 3-5 min e il ripristino della pressione iniziale si effettua 10-20 min dopo la sospensione della somministrazione.

In questi anni sono state abbondantemente studiate e confrontate le caratteristiche del nitroprussiato di sodio e della nitroglicerina. Le diversità, dal punto di vista clinico, sono principalmente rappresentate dalla potenziale elevata

tossicità del nitroprussiato e dalla non sempre sufficiente rapidità e potenza d'azione della nitroglicerina.

Fra i nuovi e più interessanti farmaci, l'*adenosina* e la *adenosina trifosfato* (ATP) meritano particolare menzione.

L'adenosina è un vasodilatatore endogeno importante nella regolazione dei flussi vascolari in molti distretti, come il cuore, il cervello e il tessuto adiposo. L'ATP viene interamente degradato ad adenosina, che, insieme ai suoi metaboliti, determina una diminuzione delle resistenze sistemiche e polmonari a livello arterioso. L'infusione del farmaco induce una rapida e stabile ipotensione rapidamente reversibile dopo la sospensione della somministrazione. L'ATP eserciterebbe effetti positivi sulla gittata cardiaca e sulla pressione di riempimento del cuore destro e sinistro; esplica una minima azione sul letto vascolare venoso, probabilmente per la sua rapida degradazione e per una minore sensibilità all'adenosina del letto vascolare, a questo livello. Resta ancora da valutare esattamente la proprietà dell'adenosina di provocare arresto cardiaco.

Il *labetalolo*, farmaco α- e β-bloccante, introdotto nel 1975 nel trattamento della ipertensione arteriosa, da solo o associato a ipotensivi più potenti è impiegato nella realizzazione di ipotensione controllata. La sua associazione permette di ottenere il livello di ipotensione desiderato con dosaggi molto minori. Previene gli indesiderati sbalzi pressori da secrezione di noradrenalina e da catecolamine, protegge da turbe del ritmo e dall'effetto *rebound* alla sospensione di vasodilatatori, come il nitroprussiato di sodio.

Poiché i farmaci impiegati per l'ipotensione controllata non sono privi di limitazioni e di effetti collaterali, i migliori risultati si dovrebbero ottenere da associazioni farmacologiche che evitino gli svantaggi di una monoterapia.

La notevole potenza vasodilatatrice dei farmaci attualmente impiegati, la necessità di regolare la dose e la velocità di infusione in rapporto alla risposta individuale e alla situazione emodinamica, l'opportunità di un controllo metabolico, consigliano un'accurata monitorizzazione della pressione arteriosa e di altri importanti parametri.

Importanza prioritaria hanno il continuo rilevamento della pressione arteriosa, l'ECG per diagnosticare in tempo eventuali segni di ischemia miocardica, il controllo della diuresi. In caso di perdite ematiche e di ipovolemia è opportuno il rilevamento della pressione venosa centrale o dell'arteria polmonare. Dovrebbe essere routinario il controllo degli elettroliti, dei gas del sangue e dell'ematocrito. La determinazione della tensione dell'ossigeno venoso centrale è opportuna durante l'impiego di nitroprussiato di sodio per il controllo di un'eventuale intossicazione da ioni cianuro. Non ancora entrata nell'uso corrente è la monitorizzazione dell'EEG, dei potenziali evocati e del pH tessutale.

Nei prossimi anni l'impiego di nuovi farmaci con margini terapeutici sempre più elevati potrà dare notevole impulso alla regolazione artificiale della pressione arteriosa e potrà di molto semplificare il controllo del paziente sottoposto a ipotensione controllata, tecnica di indiscussa utilità e dalle precipue indicazioni in campo chirurgico.

Bibliografia

Donald J. R., *JRSM*, 1982, **75**, 149.
Dong W. K., Bledsoe S. W. *et al.*, *Anesthesiology*, 1983, **58**, 61.
Leigh J. M., *Br. J. Anaesth.*, 1975, **47**, 745.
MacDowall D. G., *Hypotensive Anaesthesia for Neurosurgery*, 1976, Congress of American Society of Anaesthesiologists, San Francisco.
Miller R. D., *Anesthesia*, 1986, Churchill Livingstone, New York, Edinburgh.
Strunin L., *Brit. J. Anesth.*, 1975, **47**, 793.

FRANCESCO FOTI

Ipotermia generalizzata (I, 2191)

Classificazione dell'ipotermia

La perfrigerazione organismica viene tanto più accentuata quanto maggiore si prevede debba essere l'arresto circolatorio, per cui si attua un'ipotermia di 28-30 °C per arresti circolatori di 6-10 min; se, invece, è necessario interrompere il circolo ematico per un tempo maggiore, si deve arrivare a temperature di 10-15 °C, livello termico al quale le cellule sopportano periodi di ipossia e ischemia di circa 45 min.

L'ipotermia viene quindi classificata in:
1) ipotermia «moderata», fino a 28-30 °C;
2) ipotermia «profonda», fino a 20 °C;
3) ipotermia «molto profonda», meno di 20 °C.

Per gli effetti della perfrigerazione sui vari organi e apparati si rinvia al vol. 1, col. 2193.

Tecniche di perfrigerazione

Sono state proposte numerose metodiche idonee a indurre uno stato di ipotermia generalizzata che possono essere, tuttavia, inquadrate in due principali categorie: in primo luogo, anche perché applicata per prima, la cosiddetta «perfrigerazione di superficie», che viene impiegata per ottenere livelli moderati di ipotermia; in secondo luogo, l'applicazione del freddo direttamente sul sangue, per farlo da questo veicolare a tutti i tessuti dell'organismo, che viene attuata, in associazione con la circolazione extracorporea (v.*), per produrre qualsiasi livello di ipotermia.

Il *raffreddamento di superficie* si può ottenere con tre metodiche principali:

1) per mezzo dell'immersione in un bagno di acqua ghiacciata;

2) per mezzo dell'evaporazione, dirigendo cioè sul corpo del paziente, bagnato da un liquido volatile, una violenta corrente d'aria;

3) circondando il paziente con una «coperta refrigerante».

Tutte queste metodiche hanno il pregio di essere semplici ma, inducendo lo stato di ipotermia desiderato in un periodo di tempo piuttosto lungo, aumentano i tempi della anestesia. La velocità del raffreddamento interno è, poi, variabile principalmente in rapporto alla superficie e alla massa corporea. Dopo una iniziale vasocostrizione cutanea, che comporta una periodo di latenza, il freddo esterno produce una dilatazione dei vasi periferici che permette l'inizio e la progressione del raffreddamento in funzione del tempo di applicazione e della costituzione del soggetto (i soggetti magri vengono resi ipotermici in un tempo più breve di quelli obesi).

Dai lavori di Berne sul flusso coronarico è stato dimostrato che questo risulta bruscamente ridotto fin dall'inizio dell'ipotermia, per cui la strategia migliore risulta essere quella di ridurre il più rapidamente possibile la temperatura interna fino a 33,3 °C e, successivamente, progredire più lentamente.

Una volta interrotta la perfrigerazione di superficie si verifica un *after drop*, o *raffreddamento postumo*, di ulteriori 2-5,5 °C, dovuto al fatto che la cute e i tessuti più interni continuano a «condurre» il freddo, attraverso il sangue circolante, alle strutture più interne fino a che tutto il corpo non abbia raggiunto un equilibrio termico. La conoscenza dell'esistenza di questo fenomeno, ma non della sua entità che è molto variabile e quindi non prevedibile in maniera accurata, è molto importante quando si deve decidere di sospendere il raffreddamento, che pertanto deve essere interrotto quando la temperatura interna è superiore di qualche grado centigrado al livello termico desiderato,

onde evitare di scendere a temperature che comportano il rischio della comparsa della fibrillazione ventricolare.

Il *raffreddamento applicato direttamente sul sangue* richiede apparecchiature più complesse che comprendono una circolazione extracorporea (v.*) attraverso uno scambiatore di calore e, talora, un ossigenatore.

Sono state descritte tre diverse modalità di prelievo-reimmissione del sangue:

1) *shunt* arterovenoso: il sangue, prelevato da una grossa arteria, viene fatto passare, attraverso una serpentina siliconata, in un bagno ghiacciato e quindi reimmesso nel settore venoso della circolazione sistemica;

2) *shunt* venovenoso: il sangue viene prelevato, raffreddato e reimmesso sempre da un grosso vaso venoso centrale, ad es., viene prelevato dalla vena cava superiore e reimmesso in quella inferiore incannulate per via percutanea;

3) *shunt* venoarterioso: il sangue viene prelevato da un grosso vaso venoso, viene raffreddato e reimmesso nel settore arterioso. Questo metodo, seppure reimmette nella circolazione arteriosa sistemica del sangue venoso, presenta il vantaggio di aumentare il flusso coronarico e di sostenere la pressione ematica. Per ovviare, comunque, all'inconveniente di provocare una desaturazione arteriosa è stato utilizzato anche con un ossigenatore extracorporeo.

Numerosi sono i vantaggi riconosciuti alle tecniche di raffreddamento diretto del sangue che comprendono: *a*) una maggiore rapidità e controllabilità sia del raffreddamento che del riscaldamento successivo; *b*) assenza dell'*after drop*: la temperatura desiderata è accuratamente raggiunta e mantenuta; *c*) assenza, o riduzione nella sua intensità, del brivido.

Tuttavia la necessità di far passare il sangue attraverso una circolazione extracorporea comporta altri svantaggi costituiti dalla: *a*) possibile formazione di coaguli nel circuito extracorporeo e loro trasferimento al paziente; *b*) traumatismo degli elementi corpuscolati del sangue; *c*) modificazioni della distribuzione ionica extra- intracellulare; *d*) raffreddamento non uniforme.

Complicanze

La maggior parte delle complicanze sono segnalate in rapporto alle tecniche di perfrigerazione di superficie e comprendono un pesante coinvolgimento dell'asse endocrino-metabolico solo in parte attenuato da un corretto trattamento farmacologico e da un adeguato livello anestetico.

Disturbi cardiaci compaiono per diverse ragioni in ipotermia generalizzata e tra di essi di gran lunga più temibile è la *fibrillazione ventricolare*. Questa compare con una certa frequenza quando la temperatura centrale ha raggiunto i 27-28 °C e riconosce, come cause favorenti, l'acidosi e l'iperkaliemia.

Si verifica pure una discreta fuoriuscita di acqua e di potassio dalle cellule con conseguente loro aumento nel compartimento extracellulare; anche il volume ematico risulta aumentato con un relativo sovrariempimento del settore venoso. Il potassio perduto dalle cellule, insieme all'acqua, aumenta pericolosamente nel sangue in concomitanza di eventuale ipercapnia.

Abbastanza frequenti sono anche le lesioni da freddo o da calore come pure quelle da compressione delle zone ipotermiche. Il contatto della superficie cutanea con fluidi o solidi aventi temperature troppo basse o troppo elevate è più dannoso che utile in quanto non determina un deciso accorciamento dei tempi mentre produce sicuramente ustioni. Quindi molta attenzione deve essere prestata, per evitare queste lesioni, sia durante il raffreddamento che nel procedimento inverso.

Costante è, inoltre, la tendenza all'emorragia a nappo, a causa del prolungamento del tempo di coagulazione, come pure il verificarsi dell'emoagglutinazione, a circa 25 °C, e dell'emolisi, tra 0 e 5 °C, da freddo.

Infine sono state notate spesso transitorie alterazioni psichiche, caratterizzate da euforia e stato confusionale, di difficile interpretazione patogenetica.

Bibliografia

Collins J. V., *Principles of Anesthesiology*, 1976, Kimpton, London.
Drew C. E., Anderson I. M., *Lancet*, 1959, **1**, 748.
Drew C. E., Keen G., Benazon D. B., *Lancet*, 1959, **1**, 745.
Frey R., Hugin W., Mayrhofer O., *Trattato di anestesiologia, rianimazione e terapia intensiva*, 1976, Piccin, Padova.
Laborit H., Huguenard P., *Pratique d'hibernothérapie*, 1954, Masson, Paris.
Orkin F. K., Cooperman L. H., *Complicanze in anestesia*, 1985, Libreria Scientifica, Milano.

PAOLO PIETROPAOLI, LUDOVICA SARCINELLI E CINZIA GIOVANNINI

ANESTETICI

F. *anesthétiques*. - I. *anesthetics*. - T. *Anästetika*. - S. *anestésicos*.

SOMMARIO

Definizione

Per *anestetici* si intendono farmaci capaci di abolire la sensibilità in genere e in particolare quella dolorifica. Vanno distinti in a. generali e a. locali.

Anestetici generali

Sono considerati tali i composti in grado di determinare: *a*) perdita della percezione e della conseguente reazione al dolore (analgesia); *b*) abolizione della coscienza (ipnosi) con amnesia dell'esperienza chirurgica; *c*) soppressione più o meno completa dei movimenti volontari e di quelli riflessi della vita di relazione (e quindi anche delle risposte riflesse alle manipolazioni chirurgiche) con conseguente immobilità corporea; *d*) conveniente rilasciamento muscolare. Vengono prevalentemente utilizzati in campo chirurgico allo scopo di poter realizzare interventi operatori mettendo il paziente in condizione di subirli e l'operatore di effettuarli.

Utilizzando un a. generale, quale l'etere (oggi in disuso), con lento inizio dell'azione per elevata solubilità nel sangue, sono stati individuati i seguenti caratteristici *stadi dell'anestesia generale*: I) analgesia; II) eccitamento; III) anestesia chirurgicamente sufficiente (con 4 substadi in rapporto all'intensità degli effetti anestetici: III/1 e III/2, con respirazione regolare, ma con scomparsa, fra di essi, dei movimenti oculari; III/3 e III/4, con paralisi, rispettivamente incompleta e poi completa, dei muscoli intercostali); IV) paralisi bulbare (con arresto dei movimenti respiratori, anche diaframmatici, ipotensione e morte) (per più ampi particolari, v. ANESTESIA CHIRURGICA*, col. 387).

L'identificazione di tali fasi, e in particolare di una fase intermedia di passaggio (II) alla fase III, considerata di anestesia chirurgica (riconoscibile dalla perdita del riflesso ciliare e da un profilo di respiro regolare per profondità e frequenza) è molto più difficile con gli attuali a. generali

per via inalatoria o per via e. v., data la loro rapidità di azione. Inoltre la ventilazione polmonare è controllata con ventilatori meccanici per la contemporanea presenza di farmaci (ad es., oppiati, sedativi-ansiolitici) somministrati prima e durante (miorilassanti) l'anestesia, con conseguente possibile adattamento dell'intensità di questa alle necessità della chirurgia. Per alcuni a. generali lo stadio II può esser caratterizzato da comportamenti allucinatori (a. dissociativi, quale, ad es., chetamina, v. sotto) o catalettoidi (gli stessi e neuroleptoanalgesia).

Gli effetti degli a. generali rappresentano una combinazione di depressione del S.N.C. generalizzata e graduata, simultaneamente discendente e ascendente, che risparmia il bulbo a meno che non siano state erogate dosi di a. generale assai elevate.

Sono maggiormente sensibili agli a. generali i reticoli nervosi con terminali di un singolo assone che si distribuiscono a un gran numero di elementi postsinaptici e particolarmente quelli implicati in azioni presinaptiche.

Tra le aree primariamente interessate sono: *a*) le strutture destinate all'elaborazione e veicolazione di impulsi nocicettivi, quali la sostanza gelatinosa e le strutture laminari delle corna dorsali del midollo spinale, con inibizione della trasmissione sensoriale nel tratto spinotalamico (consegue analgesia); *b*) il sistema reticolare attivante (con la formazione reticolare pontina); *c*) i nuclei sensoriali mediani del talamo (consegue blocco delle risposte nervose ad afferenze sensoriali e perdita della coscienza).

L'aumento di eccitabilità dei neuroni corticali in una fase iniziale dell'anestesia è conseguente a un venir meno dell'inibizione tonica da centri inferiori. Ha altresì importanza il blocco di piccoli neuroni come le cellule II del Golgi, insieme con facilitazione del rilascio paradosso di neurotrasmettitori eccitatori. Una progressiva depressione delle vie ascendenti e la soppressione dell'attività riflessa spinale caratterizzano lo stadio III. Per gli a. dissociativi, la mancata risposta psicomotoria caratterizzante l'anestesia chirurgica si verifica come risultato di disorganizzazione funzionale di interazione reciproca di neuroni attivati dall'a.

I neuroni dei centri vasomotori e respiratori sono relativamente insensibili all'azione degli a. generali e il loro interessamento può precedere un collasso cardiorespiratorio.

È caratteristico, per i muscoli respiratori, l'interessamento prima di quelli intercostali e per ultimo del diaframma, il cui nervo motore, il frenico, ha origine a livello del III-IV segmento cervicale.

La relativa insufficienza, specie per alcuni interventi, del rilasciamento muscolare provocato dagli a. generali induce all'uso associato di curarici nel corso dell'intervento chirurgico, così come sedativi-ipnotici, analgesici e atropinici vengono utilizzati in preanestesia per ridurre lo stato di ansietà e l'eccitamento del paziente (sedativi-ipnotici e analgesici) ovvero l'aumento delle secrezioni e le risposte vagali riflesse (atropinici).

Meccanismo d'azione

Il *meccanismo d'azione* degli a. generali è ancora imperfettamente noto. Essi aumentano la soglia di eccitazione delle cellule nervose con conseguente diminuzione dell'attività neuronale. Quasi tutti diminuiscono la velocità di innalzamento del potenziale d'azione interferendo con l'afflusso ionico. Non è stata individuata una struttura comune responsabile dell'azione anestetica. La potenza degli a. generali è tuttavia collegata alla loro lipofilia, con un massimo di attività quando il coefficiente di ripartizione in un sistema ottanolo/acqua è uguale a 2. Gli a. generali inducono modificazioni strutturali dei componenti di membrane lipoproteiche tali da alterare il trasporto di Na^+ attraverso canali specifici connessi alle proteine di membrana. Tali proteine, infatti, subirebbero delle distorsioni in conseguenza della pur piccola espansione delle membrane neuronali, o punti critici di esse, conseguentemente al locale inserimento di molecole dell'a. generale. Anestesia può in effetti aversi a opera di molecole inerti (quali lo xeno), non appena esse occupino una frazione costante di una qualche fase della cellula nervosa. Pressioni elevate (50-100 atm) possono rimuovere uno stato di anestesia generale conseguentemente a un riassetto della disposizione dei lipidi e delle proteine nel doppio strato della membrana, favorendo il ripristino del normale funzionamento dei canali per il Na^+.

Sebbene non sia stato individuato un recettore specifico per gli a. generali, questi possono legarsi a proteine funzionali di membrana (ad es., recettori associati a canali ionici) con siti idrofobici al cui livello può avvenire l'interazione, e/o competere con leganti endogeni per il legame a particolari recettori del S.N.C: l'attività della luciferasi pura delle lucciole risulta inibita da concentrazioni di a. generali che anestetizzano gli animali e sono in grado di impedire il legame del substrato luciferina alla proteina enzimatica; una correlazione lineare è stata trovata tra DE_{50} nell'inibire l'attività di una preparazione pura solubile di luciferasi di diverse specie e DE_{50} nell'indurre anestesia nell'uomo. Alcuni a. generali possono interagire con recettori specifici o allostericamente con specifiche strutture degli stessi (complesso macromolecolare GABA/canale per il Cl^-/benzodiazepine: barbiturici, benzodiazepine, (±) etomidato; recettori per aminoacidi eccitatori: chetamina). Tali interazioni possono essere determinanti, complementari o indifferenti (chetamina?) per l'azione anestetica generale. N_2O potrebbe rilasciare peptidi oppioidi a livello di zone del midollo spinale (sostanza gelatinosa; lamine delle corna dorsali) con conseguente rapida comparsa di analgesia. Tale proprietà sarebbe anche alla base dell'abuso a scopo ricreazionale riscontrato per il medesimo N_2O.

Gli a. generali possono essere *completi* o *incompleti* a seconda che siano o meno in grado di portare, sia pure con adeguato aumento delle concentrazioni, a tutti gli stadi dell'anestesia sopraindicati. Quelli incompleti (ad es. protossido di azoto, N_2O) sono usati anche da soli (questo uso va tuttavia sempre più riducendosi) per minimi interventi a scopo prevalentemente analgesico ovvero, assai più di frequente, in associazione ad a. generali più energici nelle anestesie cosiddette bilanciate.

Gli a. generali si distinguono in a. generali per *inalazione* (gas o liquidi volatili da essere assorbiti attraverso gli alveoli polmonari) o per *uso endovenoso*. L'anestesia per via respiratoria viene erogata goccia a goccia su maschere, per insufflazione (nei casi in cui, come per tonsillectomie, non è possibile l'uso di maschere), ovvero in circuiti aperti (con il continuo rifornimento di nuovo anestetico misto a O_2), semichiusi o chiusi (con respirazione parziale o totale dell'a. espirato, eliminando con calce sodata la CO_2). Quale che sia la tecnica adoperata, l'anestesia per inalazione consente la facile adattabilità della dose di a. generale adoperata, poiché il farmaco è eliminato in gran parte immodificato con l'aria espirata e non è particolarmente metabolizzato dall'organismo. Tutti gli a. generali per inalazione sono dunque ad *azione regolabile*, mentre gli a. per uso endovenoso vengono definiti ad *azione non regolabile*, in quanto per essi la durata dell'anestesia è condizionata dalla velocità dei processi di metabolizzazione ed escrezione del farmaco. Pertanto solo per gli a. generali per uso endovenoso può valere la distinzione in *brevi* e *lunghi* che si effettuava un tempo per tutti gli a. generali.

Farmacocinetica

Gli effetti degli a. generali sono strettamente correlabili alle concentrazioni (a. iniettivi) o alla pressione parziale degli agenti anestetici a livello del S.N.C., ma la durata dell'induzione e quella della fase di recupero sono direttamente proporzionali alla velocità con la quale si raggiungono e, rispettivamente, decrescono le concentrazioni (o pressioni parziali) cerebrali efficaci. Importanti e peculiari

fattori inerenti alle caratteristiche fisiche e ai parametri biologici influenzano profondamente la farmacocinetica e quindi gli effetti anestetici degli a. per inalazione. A differenza di altri farmaci, gli a. generali per via inalatoria sono somministrati per la stessa via attraverso la quale avviene, nella massima parte, la loro eliminazione.

La principale forza che muove questi composti è il gradiente di diffusione o concentrazione e, in quanto gas, seguono le leggi di Dalton («la pressione parziale di ciascun componente in una miscela gassosa è direttamente riferibile alla sua concentrazione nella miscela») e di Henry («la quantità di un gas che diffonde in un liquido è proporzionale alla pressione di quel gas in contatto con il liquido o alla pressione parziale del gas nella fase gassosa»). Il coefficiente di Ostwald esprime, sostanzialmente, il rapporto di concentrazione di una sostanza in due fasi immiscibili: applicato ai gas anestetici, ne risulta un confronto tra la quantità di gas presente in una fase quando una parte è disciolta nell'altra. Ad es., un coefficiente sangue/gas di 2,3 per l'alotano indica che 2,3 parti di alotano sono disciolte nel sangue per ciascuna parte contenuta in un ugual volume di aria alveolare.

Nella farmacocinetica degli a. generali per inalazione si distinguono 3 momenti: l'incremento iniziale della concentrazione alveolare; l'equilibrio successivo di tale concentrazione con quella nel sangue (in misura prima più rapida e poi più lenta) negli organi riccamente perfusi; infine, l'equilibrio, più protratto, nei tessuti scarsamente perfusi (muscoli, ossa, grasso, etc.).

Nella fase di induzione i vari compartimenti corporei sono portati all'equilibrio rispetto al gas anestetico. Raggiunto l'equilibrio, le tensioni del gas anestetico sono identiche nell'aria inspirata, nei tessuti e nel sangue venoso. La velocità con cui l'equilibrio si stabilisce deriva da numerosi fattori: la pressione parziale nell'aria inspirata, la pressione parziale nell'aria alveolare (tab. I) — la più indicativa delle concentrazioni, nel cervello allo stato di regime — la frequenza e la profondità di ventilazione (cioè del respiro), l'effetto di un secondo gas (caso della somministrazione di due a. generali per inalazione, tra cui uno N_2O) e (parametro, certo, di grande rilevanza) la solubilità nel sangue.

La captazione tessutale di un agente anestetico inalatorio dipende dal flusso ematico, dalla pressione parziale del gas nel sangue arterioso e dal coefficiente di ripartizione sangue/tessuti, che è in rapporto alle quantità di lipidi nei tessuti stessi. La concentrazione nel cervello dipende dalle caratteristiche di solubilità dell'a., dalla concentrazione nell'aria inspirata, dalla frequenza di ventilazione polmonare, dal flusso ematico polmonare, dal gradiente di concentrazione dell'a. fra il sangue arterioso e quello misto venoso.

Gli a. a bassa solubilità, quali N_2O e ciclopropano, raggiungono rapidamente elevate concentrazioni nel sangue e sono altrettanto rapidamente eliminati una volta sospesa la loro erogazione; conseguentemente, presentano breve tempo di induzione e rapido recupero; per essi l'accumulo è condizionato più dalla gittata cardiaca (entità di afflusso di sangue al polmone) che dal vol/min. Per a. a elevata solubilità nel sangue, quali, tra i vecchi, etere etilico o cloroformio e, tra i più recenti l'alotano, l'equilibrio si stabilisce lentamente ed essi tendono ad accumularsi nel sangue per diverse ore. L'induzione è pertanto lenta, così come la depurazione attraverso i polmoni e quindi il recupero. Per questo tipo di a., il vol/min, piuttosto che la gittata cardiaca, è importante ai fini dell'accumulo e dell'escrezione. L'anestesia può essere facilitata da una dose di carico, cioè una concentrazione (aumento della pressione parziale) nell'aria inspirata diverse volte superiore a quella di mantenimento può aumentare le concentrazioni nel sangue. L'iperventilazione, da controllo meccanico o per ipercapnia, può anche incrementare le quantità di a. generali presenti nell'aria alveolare. Anche in tal caso risulta anticipata la comparsa dell'anestesia, specie per gli a. generali inalatori a lungo tempo di induzione, per elevata solubilità nel sangue; fenomeno opposto può aversi con la depressione respiratoria indotta da oppiati o in condizioni di enfisema.

L'aumento della gittata rallenta l'incremento delle concentrazioni di a. con solubilità nel sangue moderata o elevata. In condizioni di shock sono caratteristici un minor tempo di latenza e una maggiore intensità dell'anestesia.

Circa l'eliminazione di un agente anestetico inalatorio dai polmoni al sangue, non si verifica una situazione come nell'ingresso, in cui, aumentando la concentrazione, può aumentare la concentrazione presente nel sangue, perché la concentrazione, sospesa l'erogazione, è zero a livello alveolare.

A. insolubili nel sangue e nei tessuti (N_2O, ciclopropano) vengono eliminati più rapidamente di quelli solubili. L'aumento della ventilazione polmonare (ad es., mediante CO_2) agevola l'eliminazione degli a. generali a rilevante solubilità nel sangue. La durata dell'esposizione agli a. generali inalatori è comunque importante ai fini della lunghezza del periodo di ripresa dall'anestesia generale.

L'afflusso di gas anestetico negli alveoli può dar luogo, in fase di recupero, a ipossia da eliminazione, rilevante specialmente con N_2O ed eliminabile con inalazione di O_2 per 3-5 min. L'eliminazione per via cutanea è minima.

La metabolizzazione degli a. generali per inalazione riguarda particolarmente metossiflurano (circa 50%) e alotano (circa 20%). Il metossiflurano rilascia fluoruro ed è potenzialmente nefrotossico. L'alotano è metabolizzato in via ossidativa ad ac. trifluoracetico, cloruro e bromuro. In condizioni di basse tensioni di O_2, l'alotano è metabolizzato a un radicale clorotrifluoroetilico libero, capace di reagire con componenti della membrana cellulare e che può rappresentare una base della tossicità del farmaco per le cellule epatiche, certo maggiormente possibile in condizioni di ipossia epatica. L'enflurano è metabolizzato per il 2-3% ad ac. difluorometossidifluoroacetico e fluoruro, che, peraltro, non raggiungono livelli tossici.

L'entità della trasformazione metabolica può avere importanza ai fini di una eliminazione più rapida, e quindi cessazione di uno stato di anestesia, di quanto potrebbe esser previsto dalla rispettiva solubilità nel sangue: è il caso dell'alotano, assai più largamente metabolizzato dell'enflurano.

La potenza relativa degli a. generali per inalazione può essere indicata dalla *concentrazione minima alveolare* (MAC), che riesce appena a prevenire una chiara risposta muscolare all'incisione chirurgica nel 50% dei pazienti. La MAC varia inversamente con il coefficiente di ripartizione olio/gas ed è massima per il metossiflurano e minima per N_2O (tab. I). Di regola, concentrazioni tra 0,5 e 1,5 MAC sono sufficienti per l'anestesia generale. Il 95% dei soggetti risponde a 1,1 MAC. I valori di MAC diminuiscono nei soggetti anziani, ma non sono gran che interessati da sesso, peso, altezza. Le MAC sono ridotte da contemporaneo impiego di oppiati e conseguentemente occorre abbassare le concentrazioni di a. generali inalati.

La solubilità degli a. generali nel sangue e nei tessuti varia, come detto, in rapporto al coefficiente di ripartizione olio/gas. Tuttavia, a un determinato livello di anestesia, per diversi a. generali inalatori le differenze nelle concentrazioni anestetiche nel cervello sono minori che le differenze di concentrazioni nell'aria inalata.

Anestetici da inalazione

Per l'*anestesia da inalazione* sono attualmente adoperati: idrocarburi saturi alogenati [alotano (N.R.: Fluothane, Ha-

TAB. I. ALCUNE CARATTERISTICHE DEI PIÙ IMPORTANTI ANESTETICI GENERALI PER INALAZIONE
(dati *Br. Nat. Formul.*, 1988; Neidle *et al.*, 1985; Woodsmith *et al.*, 1984)

Agente anestetico	Pressione di vapore (mmHg a 20° C)	Coefficiente di ripartizione			Concentrazione minima nell'aria alveolare (MAC) (vol%)	Concentrazioni necessarie per anestesia chirurgica (MAC)	
		Sangue/aria alveolare	Cervello/sangue	Grasso/sangue		Induzione	Mantenimento
N_2O	760 (gas)	0,47	—	3	> 100*	65-70	50-55
Isoflurano	250	1,40	2,6	45	1,40	3	1,5-2,5
Enflurano	175	1,80	1,4	55	1,68	4	1-3
Alotano	243	2,30	2,9	60	0,75	3,5	0,5-2
Metossiflurano	22,5	12,0	2,0	49	0,16	2-3	0,2-0,8

* Occorrono condizioni iperbariche per raggiungere 1 MAC

lothan), e, con il carattere di eteri, enflurano (N.R.: Ethrane), metossiflurano (N.R.: Penthrane, in RFG), isoflurano (N.R.: Forane)] e protossido di azoto (N_2O). Per vari motivi, tra cui infiammabilità e possibilità di esplodere, ovvero pericolose azioni sfavorevoli, sono al presente desueti cloroformio, tricloroetilene, fluroxene, ciclopropano ed etere etilico. Alcune caratteristiche degli a. generali inalatori sono riportate nella tab. I.

Circa i più importanti a. generali disponibili può dirsi quanto segue. Tra gli idrocarburi saturi alogenati, tutti non infiammabili, ma tutti capaci di legarsi in parte alla gomma degli apparecchi anestetici, l'*alotano* è l'a. per inalazione più largamente usato in quanto non irritante (e pertanto raramente provoca tosse o inibizione respiratoria), piacevole da inalare (odore dolce), con induzione non prolungata (coefficiente di ripartizione sangue/gas 2,3) e facile risveglio. L'incidenza di vomito postoperatorio è modesta. Ha scarse proprietà analgesiche e dà modico rilasciamento muscolare, ma, per la chirurgia addominale maggiore, deprime le funzioni cardiovascolari e il respiro, per cui è usato in anestesie bilanciate. La miocardiodepressione è diretta e vi è bradicardia; possono, inoltre, aversi aritmie ventricolari da rientro o per aumentato automatismo (forse per sensibilizzazione del miocardio a catecolamine endogene; alle esogene è documentata); si ha vasodilatazione periferica. La riduzione della gittata consegue alla cardiodepressione e alla bradicardia per diretta riduzione della frequenza atriale, essendo inoltre attenuata la tachicardia mediata da barocettori in risposta all'ipotensione. La riduzione della gittata può essere utile in interventi con presunte forti perdite ematiche e in chirurgia plastica. Per la depressione respiratoria vi è necessità di ventilazione assistita. Viene metabolizzato per circa il 20%. Tossicità diretta da metaboliti (v. sopra: *farmacocinetica*) o per meccanismi immunologici è stata sospettata per spiegare la disfunzione epatica, da lieve a mortale, che si ha con una frequenza di circa 1 : 35.000, ma più frequentemente qualora l'anestesia venga ripetuta entro le 4-6 settimane. Il fatto che tale disfunzione sia praticamente assente per a. generali con il carattere di idrocarburi saturi alogenati minimamente metabolizzabili (ad es., isoflurano) e che ipossia, induzione enzimatica, obesità sembrino favorirla, conforta l'ipotesi epatotossica da metabolita. L'ipossia è una precondizione perchè si abbia formazione di tali metaboliti (v. sopra: *farmacocinetica*) ed epatotossicità. L'ipertermia maligna postoperatoria, una grave sindrome con basi genetiche, si è riscontrata maggiormente dopo l'introduzione in anestesia dell'alotano.

L'*enflurano* è più analgesico e dà migliore rilasciamento muscolare dell'alotano, causa più raramente disfunzione epatica (è meno metabolizzato — 2, 2,5% — dell'alotano), sensibilizza meno il miocardio all'azione aritmizzante delle catecolamine. Il forte odore lo rende, però, meno utilizzabile per l'induzione, e concentrazioni doppie sono necessarie per questa e il mantenimento; nella fase II, per concentrazioni superiori a 1-1,5 MAC, può determinare scariche ad alto voltaggio all'EEG fino ad attività convulsiva.

Il *metossiflurano* è assai potente, anzi il più potente a. generale conosciuto (MAC 0,16), ma, per la bassa volatilità e l'elevato coefficiente di ripartizione sangue/aria, l'induzione è lenta e la ripresa prolungata. Data la larga metabolizzazione (fino al 50%) e le conseguenti elevate concentrazioni plasmatiche di ioni fluoro capaci di portare a insufficienza renale, è raramente utilizzato, salvo che — date le forti proprietà analgesiche per concentrazioni subanestetiche — per analgesia inalatoria in ostetricia.

L'*isoflurano* è un isomero dell'enflurano, stabile e potente, avendo un coefficiente di ripartizione sangue/aria 1,4; l'induzione è rapida, anche se l'odore pungente può dar luogo a tosse, laringospasmo e inibizione respiratoria; il rilasciamento muscolare è adeguato; non è aritmogeno, né sensibilizza il miocardio alle catecolamine, non determina alterazioni epatiche o renali (è ancor meno metabolizzato dell'enflurano) né ha i potenziali effetti convulsivanti dell'enflurano. La pressione arteriosa può diminuire per riduzione delle resistenze vascolari periferiche, la depressione respiratoria è assai rilevante. Ipertermia maligna è stata riscontrata con frequenza forse superiore a quella rilevata nei pazienti trattati con alotano. Il costo è elevato.

L'isoflurano risulta, comunque, il migliore a. generale tra gli idrocarburi saturi alogenati.

Il *protossido di azoto* (N_2O), disponibile come liquido in bombole a pressione di 45 atm, è un gas incolore, non irritante, con un vago odore dolce, non esplosivo né infiammabile (potenzia tuttavia la combustione perché a elevate temperature, non quella corporea, si dissocia in O_2 e N). Di per sé incapace di causare un'anestesia chirurgicamente valida, viene usato in concentrazioni pari a 50-75% miscelato con O_2 per l'induzione (rapida, malgrado la scarsa solubilità nel sangue, per il facile stabilirsi di equilibrio in questo con il gas alveolare) e altresì per il mantenimento dell'anestesia in associazione con altri a. generali per inalazione o per uso e. v. Il N_2O riduce la MAC di altri a. inalatori.

In concentrazioni subanestetiche (da 30 a 55%, ottimali 40-50%) è usato come analgesico (una miscela del 50% di N_2O e O_2 non comporta perdita di coscienza) anche per autosomministrazione in circostanze specifiche (analgesia ostetrica, medicazioni dolorose, fisioterapia postoperatoria, emergenze). N_2O riduce la forza di contrazione car-

diaca, ma l'iperattività simpatica riflessa compensa pressoché totalmente la cardiodepressione e la vasodilatazione. N_2O può far espandere cavità contenenti aria (ad es., pneumotorace) perché il gas diffonde in tali spazi, con conseguente aumento di pressione. L'impiego di N_2O può esser pericoloso in pazienti con malattia ostruttiva cronica polmonare.

D'altro canto, la sospensione dell'erogazione di N_2O può dar luogo a un'ipossia da diffusione per l'affluire del gas anestetico negli alveoli; è utile per combattere tale ipossia l'inalazione di O_2 per 3-5 min dopo la cessazione dell'erogazione del gas anestetico.

L'esposizione di pazienti per periodi prolungati può dar luogo ad anemia megaloblastica per interferenze con azioni della Vit. B_{12}. Va altresì ricordato che N_2O potrebbe esplicare attività analgesiche attraverso liberazione di peptidi oppioidi a livello delle zone del midollo spinale veicolanti impulsi algogeni. La liberazione di tali peptidi a livello sopraspinale potrebbe essere responsabile degli effetti euforizzanti del N_2O, effetti che richiedono uno stretto controllo per evitare la possibilità (descritta) di abusi inalatori.

Per N_2O sarebbe stato riscontrato aumento di aborti, non solo in donne professionalmente esposte all'inalazione del gas, ma anche in mogli di operatori esposti a inalazione (v. sotto, col. 444).

Anestetici per via endovenosa

Come *a. per via endovenosa* si adoperano: tiobarbiturici ad azione ultrabreve: tiopentale o tiopentone (N.R.: Farmotal, Pentothal sodium), metoesital (N.R.: Brietal sodium, in Francia e U.K.), tiamilale (N.R.: Surital sodium, U.S.A.), un imidazolcarbossilato (±)etomidato (N.R.: Hypnomidate, in RFG e in U.K.), il 2,6-diisopropilfenolo o propofol (N.R.: Diprivan, in U.K.; Disoprivan, in Svizzera), un'arilcicloesilamina, la chetamina (N.R.: Ketalar), oppiati (morfina, meptazinolo [N.R.: Meptid, in U.K.], fentanile [N.R.: Fentanest], alfentanile [Rapifen, in U.K.], sufentanile [N.R.: Sufenta, in U.S.A.]).

Particolare impiego possono avere benzodiazepine per uso e. v. (diazepam [N.R.: Ansiolin, Noan, Valium, Vatran], lorazepam [N.R.: Ativan, all'estero], midazolam [N.R.: Hypnoval, in U.K.]). Sono desueti propanidide e derivati steroidei quali alfadolone - alfadoxone.

I *barbiturici* ad azione ultrabreve inducono rapidamente (25-30 sec) anestesia e sono pertanto usati prima di altri a. in anestesie bilanciate, o come unici a., per interventi chirurgici di breve durata e non particolarmente dolorosi. Possono provocare inibizione respiratoria, talora broncospasmo e caduta pressoria. Deprimono flusso sanguigno e metabolismo cerebrali. Il metoesitale è meno irritante per i tessuti, è più potente e ha durata d'azione inferiore a quella del tiopentale. Nell'induzione possono aversi singhiozzo, tremori, movimenti involontari. Sono controindicati nelle porfirie. Si danno il tiopentale alla dose di 100-150 mg in 10-15 sec, ripetendo, in rapporto alla risposta del paziente, la stessa dose dopo 20-30 sec (bambini: 4-8 mg/kg); il metoesitale alla dose di 50-120 mg (a seconda della risposta del paziente) in 25-60 sec (bambini 1-2 mg/kg); la somministrazione può esser ripetuta a dosi di 20-40 mg ogni 4-7 min. Per infusione e.v. continua, il metoesitale può esser dato in soluzione clorosodica fisiologica o glicosata al 5%, titolo 1-2%, in rapporto alla risposta del paziente.

Profilo corrispondente a quello dei barbiturici ad azione ultrabreve hanno *etomidato* (0,3 mg/kg in 30 sec) e *disoprofolo* (ancora in fase di sperimentazione). L'emivita è di 1 h circa. La depressione respiratoria è minima, la tollerabilità cardiovascolare elevata. Possono dare movimenti muscolari. Per l'etomidato è assolutamente sconsigliato l'uso per sedazione prolungata, in quanto capace di inibire profondamente la steroidogenesi corticosurrenalica.

La *chetamina* induce un'«anestesia dissociativa» risultante da una dissociazione funzionale ed elettrofisiologica tra sistemi talamo-neocorticali e limbico e caratterizzata da catatonia, amnesia e analgesia. I riflessi faringei e laringei sono conservati.

Non vi è una depressione respiratoria di rilievo. Per attivazione del simpatico centrale si hanno rilascio di catecolamine, aumento della frequenza e della gittata cardiaca e della pressione arteriosa. Vivace attività onirica, allucinazioni, deliri, sono stati rilevati, specie negli adulti, sia in fase di induzione che di uscita; sembrano riducibili previa somministrazione di diazepam (0,2-0,3 mg/kg i. v. 3 min prima della somministrazione). È consigliata come a. generale in pazienti geriatrici a rischio per compromessa riserva cardiovascolare, in bambini, specie per le medicazioni di ustioni a livello della testa e del collo. Può esser data per via e. v. lenta a dosi di 1-2 mg/kg in 60 sec, o per iniezione i.m. profonda, 4-10 mg/kg, in entrambi i casi ripetibili secondo la risposta del paziente.

È controindicata nei pazienti con ipertensione, tireotossicosi, ipertensione endocranica o endoculare, malattie mentali.

Gli *oppiati e. v.* e *associazioni* vanno al presente considerati nell'ambito degli a. generali. Invero, la morfina, riconosciuta fino alla I guerra mondiale come possibile a. generale, abbandonata per la carenza, all'epoca, di un'adeguata possibilità di ventilazione respiratoria necessaria per combattere la pericolosa e prolungata depressione respiratoria, è, negli ultimi anni, prepotentemente ritornata alla ribalta come a. generale in grado di mantenere un'ottima omeostasi cardiocircolatoria in cardiochirurgia anche a cuore aperto o in pazienti con riserve cardiovascolari modeste. Alla morfina a dosi elevate (v. sotto) si associano N_2O, altri agenti anestetici per uso e. v., ma a dosi ridotte, ampia ventilazione e miorilassanti. A una dose iniziale di morfina assai elevata (1 mg/kg) rispetto a quelle analgesiche si fa seguire l'oppiato fentanile (80-100 volte più potente, ma a durata d'azione più breve della morfina [30-60 min contro 5 h circa]) alla dose di 50 μg/kg, da ripetere se necessario. Di rado, e per dosi elevate di oppiati, compaiono fenomeni di eccitazione fino ad attività convulsiva; rigidità muscolare di origine centrale può aversi per forti dosi di fentanile.

La ventilazione assistita è necessaria fino a 48 h dopo l'intervento. La depressione respiratoria può essere combattuta con nalossone, da ripetere più volte in periodo postoperatorio, attesa la durata di azione (1-4 h) di tale antagonista, inferiore a quella (5 h o più) della morfina. Per evitare interferenze sull'opportuno perdurare dell'azione analgesica degli oppiati, al nalossone può esser sostituito lo stimolante respiratorio doxapram (v. ANALETTICI*).

Dispnea, nausea e vomito possono comparire 2-3 h dopo l'intervento.

L'alfentanile e il sufentanile sono analoghi del fentanile con potenza rispettivamente pari a 1/4 circa e 10 volte superiore e con durata di azione del 50-75% più breve. Possono essere adoperati in luogo del fentanile ovvero da soli — senza precedente morfina — per procedure di breve durata. Meno usato l'oppiato meptazinolo, strutturalmente non correlato.

La depressione respiratoria va prevenuta e combattuta come sopra detto.

Il fentanile (100 μg/kg) può essere associato con un neurolettico antipsicotico, il droperidolo (0,15 mg/kg) e a N_2O al 65% in cardiochirurgia, specialmente per interventi val-

volari e *bypasses* coronarici, risultandone condizioni emodinamiche stabili (*neuroleptoanestesia*). Può, in associazione con il solo droperidolo — che riduce l'ansia, provoca indifferenza per l'ambiente circostante e diminuisce l'attività motoria — realizzare la cosiddetta *neuroleptoanalgesia* che consente di realizzare particolari procedure diagnostiche (ad es., bronco- o cistoscopie) ovvero brevi interventi chirurgici (il paziente è sedato, in analgesia, ma cosciente). Fentanile e droperidolo vengono somministrati con un'associazione fissa nel rapporto 50 : 1 (N.R.: Leptofen: 25 mg di droperidolo + 0,5 mg di fentanile citrato/ml, di cui si danno 0,1 ml/kg diluiti in 250 ml di infusione glicosata al 5%, in 5-10 min).

La minore durata d'azione del fentanile rispetto al droperidolo può comportare la ripetizione della somministrazione del solo fentanile come avanti detto.

L'induzione è lenta (2-5 min). La depressione respiratoria è sempre temibile, onde la necessità di respirazione assistita e controllata. Movimenti abnormi extrapiramidali, controllabili da atropina, non sono rari. La neuroleptoanalgesia è utile negli anziani e in pazienti defedati. È controindicata in parkinsoniani. Un'associazione di petidina, prometazina e torazina è meno usata di quella di fentanile e droperidolo.

L'associazione di oppiati (morfina, fentanile) con benzodiazepine o barbiturici ha precisamente significato di ansiolisi con analgesia. Il prolungarsi di quest'ultima al di là di 1 h può realizzarsi solo con la morfina.

Le *benzodiazepine* (v.*), ancorché somministrabili e. v. anche in veicolo acquoso (ad es., midazolam), non possono essere considerate degli a. generali veri e propri per il relativamente lento insorgere dell'ipnosi (anche 5 min con 10-20 mg di diazepam), l'assenza di un effetto analgesico e, a differenza dei barbiturici ad azione ultrabreve, che pure antidolorifici non sono, un non sufficiente approfondimento dell'anestesia allo stadio III. In taluni soggetti possono aversi eccitazione o delirio. Può riscontrarsi ipossia, specie in soggetti con affezioni polmonari o per associazione con altri neurodeprimenti. Il periodo di ripresa postanestetico è prolungato ben oltre i 60 min per il ritorno di piena coscienza; sonnolenza e atassia permangono a lungo.

L'impiego principale delle benzodiazepine è in premedicazione, ma possono essere talora usate da sole per procedure diagnostiche non particolarmente dolorose, per approfondimento di sedazione intraoperatoria e, insieme ad a. generali, nell'anestesia bilanciata.

Le anestesie vengono il più delle volte effettuate in maniera «bilanciata» con miscele di vari a., adoperando ad es. N_2O o tiopentale per l'induzione. Agenti anestetici incompleti o ad azione ultrabreve possono essere somministrati da soli per piccoli interventi o manovre chirurgiche, tenuto conto peraltro che inconvenienti anche gravi possono verificarsi con quelli più adoperati al riguardo (N_2O, tiopentale). Vengono così oggi impiegate (ad es., per interventi odontoiatrici o comunque ambulatoriali) miscele di N_2O + O_2 con basse concentrazioni di alotano.

Azioni sfavorevoli su pazienti e su personale addetto

Come *azioni collaterali indesiderate, disturbi tossici* o di *intolleranza* degli a. generali possono essere considerati tutti i loro effetti non propriamente pertinenti all'anestesia chirurgica. Essi possono esser osservati sia in pazienti che li ricevono sia in personale addetto (operatori sanitari a vario livello).

Pazienti. – Gli a. inalatori alogenati, e specialmente alotano ed enflurano, sono forti inibitori della contrattilità miocardica e sensibilizzano l'automatismo e il tessuto di conduzione miocardico alle proprietà β-stimolanti delle catecolamine. La depressione respiratoria a un certo livello dell'anestesia è a tutti comune, specie a isoflurano (il massimo degli effetti deprimenti sul respiro spetta agli oppiati). Il rilasciamento muscolare, peraltro desiderato, come si è detto, è di grado variabile e più intenso nell'ordine etere > enflurano > alotano > isoflurano > ciclopropano. Gli a. generali dissociativi danno aumento della tossicità per i muscoli respiratori (cosiddetto *stone chest*, 'torace di pietra'). La muscolatura liscia vasale è influenzata da alcuni a. alogenati (ad es., alotano, isoflurano) con ipotensione. La funzione renale è comunque depressa, soprattutto nella velocità di filtrazione glomerulare e nel flusso plasmatico renale. Tossicità renale specifica da ioni fluoro ha il metossiflurano. Gli a. generali volatili riducono del 15-45% il flusso epatico. L'ipossia è il principale fattore di lesioni epatiche. Vi è un'epatotossicità da alotano, per incidenza non rilevante, probabilmente legata a un metabolita tossico (v. sopra, *farmacocinetica*). L'etomidato dà insufficienza corticosurrenalica per inibizione della steroidogenesi. Gli a. cosiddetti dissociativi danno turbe psichiche, quali illusioni e allucinazioni, nelle fasi tra I e III e al risveglio.

L'ipertermia maligna postoperatoria, una grave sindrome su base genetica, è stata vista con maggior frequenza dopo l'introduzione in anestesia dell'alotano. Pericolo di abuso si è riscontrato con N_2O.

La muscolatura liscia intestinale non è influenzata. La muscolatura bronchiale è leggermente rilasciata (specie dall'alotano). Gli a. volatili disturbano la funzione mucociliare delle vie aeree.

La muscolatura uterina è rilasciata dagli a. generali volatili, specie alotano, enflurano e isoflurano. Questo rilasciamento può facilitare le manipolazioni del feto durante il parto, ma anche aumentare il pericolo di sanguinamento successivo.

Personale addetto. – Non si hanno prove che gli a. generali per inalazione inducano nel personale addetto una qualsivoglia delle alterazioni sopradescritte, né che siano mutageni o cancerogeni o con certezza implicati nell'aumento del numero di aborti di tale personale (cfr., sopra, a proposito dell'N_2O). Ogni sforzo viene al presente rivolto a ridurre al minimo le possibilità di esposizione ad a. generali inalatori per anestesisti, dentisti e altri operatori sanitari. Comunque per gli studi sull'argomento, si rinvia alla voce ANESTESIA CHIRURGICA* (col. 395).

Anestetici locali

Gli a. locali sono utilizzati in clinica per la capacità di determinare perdita della sensibilità dolorifica limitatamente alla zona dove sono applicati, senza perdita della coscienza o della motilità volontaria e dei riflessi che non partono dalla zona anestetizzata, cioè danno anestesia *locale* se somministrati per apposizione o infiltrazione in un'area dell'organismo e, evidentemente, *anestesia regionale* o *di conduzione* qualora vengano iniettati lungo tronchi o radici nervosi. Se l'a. locale è apposto su di una superficie (cutanea o mucosa), con batuffoli di cotone imbevuti nella sua soluzione o mediante nebulizzazione o instillazione, si parla di anestesia per apposizione o *topica*; se è iniettato nello spessore di un tessuto, si parla di anestesia per *infiltrazione*; se nel decorso di un nervo, di *anestesia tronculare*. Se poi l'a. è iniettato nello speco vertebrale si ha l'*anestesia spinale*, che può essere intradurale o subaracnoidea (anestesia spinale propriamente detta) ovvero extradurale (epidurale o sacrale, paravertebrale), a seconda che la soluzione sia stata iniettata dentro o fuori il sacco durale. L'anestesia epidurale comprende i nervi che raggiungono la vagina e il perineo, ma non quelli dei muscoli addominali, per cui è

utilizzata per il parto vaginale indolore. La collaborazione del paziente è indispensabile per effettuare atti operatori con a. locali. La riduzione della motilità della zona anestetizzata può difatti anche limitare la cooperazione del soggetto, ad es. nel parto. Gli a. locali bloccano reversibilmente la conduzione lungo l'assone e prevengono l'insorgenza di un impulso afferente da un organo sensoriale. La conduzione è ostacolata non soltanto lungo le fibre sensitive afferenti, ma anche lungo quelle motorie (più resistenti delle precedenti) e vegetative. A opera degli a. locali scompaiono, nell'ordine, la sensibilità dolorifica, termica e quella tattile, mentre persistono, attutite, le sensibilità profonda termica ed elettrica. La grandezza e il grado di mielinizzazione delle fibre sembrano inversamente importanti ai fini degli effetti, su di esse, degli a. locali e della rapidità della loro reversione.

Sono particolarmente interessate, nell'ordine, le fibre (a diametro e velocità di conduzione crescenti) amieliniche di tipo C delle radici dorsali, che veicolano la sensibilità dolorifica, e quelle postgangliari simpatiche B (pregangliari del sistema nervoso autonomo), lievemente mielinizzate, e poi quelle Aδ (dolore, temperatura), Aγ (tono muscolare), Aβ (toccamento, pressione) infine le Aα (propriocezione, motricità), sempre più intensamente mielinizzate.

I tipi di fibre nervose bloccati quando un a. locale è iniettato intorno a un nervo periferico misto dipendono dalla concentrazione del farmaco usato, dalle dimensioni delle fibre, dalla distanza tra i nodi di Ranvier, dalla frequenza e dal profilo della trasmissione dell'impulso nervoso. Gli a. locali, in effetti, bloccano la depolarizzazione e la propagazione dell'impulso a livello delle strutture nervose o altre membrane eccitabili (ad es., delle cellule cardiache) a essi esposte, verosimilmente bloccando l'aumento della permeabilità delle cellule al Na^+, fenomeno primigenio della depolarizzazione.

L'anestesia si verifica solo per relativamente alte concentrazioni di a. locali a livello di membrane nervose, per cui devono venir somministrati molto vicini al sito di azione.

Si ammette che gli a. locali, erogati in soluzione acquosa come sali (idrosolubili) per uso iniettivo o spray a pH 4-6, vengano in parte tamponati nei tessuti a pH fisiologico, con rilascio del 5-20% della corrispettiva base a livello delle strutture nervose, risultando tanto più attivi quanto più sono capaci di liberare la base (in rapporto evidentemente al pH del *medium* e al pK della sostanza; di regola gli a. locali hanno pKa di 7,5-9 in virtù del gruppo aminico sostituito e sono pertanto ionizzati a pH fisiologici). Le basi agirebbero come tetravalenti. Tali basi non penetrano nelle guaine mieliniche, ma agiscono a livello delle fibre assoniche (si ritrovano nell'assoplasma) a livello dei nodi di Ranvier, dove la mielina è interrotta. La cheratinizzazione della cute rende difficili le anestesie locali su di essa per applicazioni topiche, a meno che non si adoperino gli a. locali in forma di base disciolta in opportuni solventi lipofili.

Meccanismo d'azione

Circa il *meccanismo d'azione*, può dirsi quanto segue.

Gli a. locali non modificano il potenziale di riposo del nervo, ma aumentano la soglia di eccitazione, rallentano la conduzione dell'impulso, riducono il potenziale d'azione nella velocità di punta e nell'ampiezza; infine, ne impediscono la formazione stabilizzando le membrane e rendendole rapidamente ineccitabili. Ciò accade in quanto gli a. locali prevengono l'aumento di permeabilità al Na^+ che, attraversando la membrana tramite canali specifici, è responsabile della prima fase del potenziale di azione. L'effetto sul trasporto di Na^+ non è connesso a un effetto sul trasporto del Ca^{2+}, dato che gli a. locali agiscono per interazione su un recettore specifico a livello della superficie interna dei canali per Na^+. Questo recettore è raggiunto con difficoltà per diffusione dalla frazione liposolubile di un a. locale in situazioni di riposo, laddove il passaggio dell'impulso nervoso, causando l'apertura dei canali per il Na^+, consente l'ingresso degli a. locali che si legano al recettore presente nel lato interno del canale, bloccandolo con un'intensità 10-1000 volte maggiore di quanto avvenga dopo il passaggio di un impulso normale. Ne consegue l'aumento spiccato del periodo refrattario e la minore possibilità di veicolazione di impulsi nervosi.

La presenza di Ca^{2+} non è determinante ai fini dell'azione molecolare riferita da parte degli a. locali, anche se elevate concentrazioni di Ca^{2+} extracellulari la contrastano parzialmente. Gli ioni calcio, in effetti, favoriscono il potenziale di superficie della membrana con conseguente stabilizzazione del campo elettrico transmembrana. Un aumento di K^+ extracellulare depolarizza la membrana e, impedendo lo stato di riposo, porta ad aumento della attività (e della tossicità) degli a. locali (l'ipokaliemia da iperventilazione sembra, in effetti, essere favorevole a una riduzione di tossicità acuta degli a. locali).

Per il blocco dei canali del Na^+ a livello della muscolatura cardiaca, gli a. locali possono deprimere un'attività *pacemaker* anomala, eccitabilità e conduzione, ma anche la forza di contrazione cardiaca; inoltre — a eccezione della cocaina — danno sempre vasodilatazione.

I più comuni a. locali sono rappresentati da composti in cui un'amina secondaria o terziaria idrofila è legata, attraverso un gruppo di lunghezza appropriata, ad un residuo aromatico lipofilo. Essi vengono classificati sulla base di tale gruppo e si hanno pertanto esteri (classificati sulla base dell'acido che contribuisce alla loro formazione: ad es., benzoico o aminobenzoico), amidi, eteri o chetoni.

Gli a. locali si diversificano notevolmente per potenza, tossicità, durata di azione, stabilità, solubilità in acqua, capacità di penetrazione delle membrane, caratteristiche, tutte, che li rendono più indicati per uso topico, infiltrazione, blocco regionale, ovvero anestesia epidurale o spinale.

Principali anestetici locali

Rimandando per una trattazione dettagliata alla voce COCAINA E SUCCEDANEI SINTETICI (IV, 278), si ricordano qui le più importanti sostanze di questo gruppo [sono indicati in parentesi l'uso: topico (t.), prevalentemente su mucose, talora solo su quelle oculari (t.o.), o per iniezioni (i.), e la relativa percentuale minima e massima delle soluzioni].

Esteri: *a*) dell'*ac. benzoico*: cocaina (t.: 5-10%, disusata); ciclometicaina (N.R.: Surfacaina, USA; Surphatasin o Topocaina altrove) (t.: 0,5-1%); esilcaina (N.R.: Ciclaine, USA) (t.: 5%); *b*) dell'*ac. p-aminobenzoico*: 4-cloroprocaina (N.R.: Nesacaine, USA) (i.: 2-3%); tetracaina o ametocaina (N.R.: Pantocain, in FRG) (t.: 0,5-2%); butetamina o monocaina (N.R.: Dentocain, USA) (i.: 2%); ossibuprocaina o benoxinato (N.R.: Novesina) (t.: 0,4%); proparacaina o prossimetacaina (N.R.: Alcaine, Ophtaine, Ophtetic, all'estero) (t.o.: 0,4%).

Amidi: lidocaina (N.R.: Luan, Xilocaina, Xilonor) (t.: 2-4%; i.: 1%; 1,5% blocco extradurale; 5% in glicosata 5% come iperbarica per a. spinale); etidocaina (N.R.: Duranest, FRG) (i.: 0,5-1%); mepivacaina (N.R.: Carbocaina) (i.: 0,5-3%), bupivacaina (N.R.: Marcaina) (i.: 0,25-1%); prilocaina (N.R.: Xilonest) (i.: 1-5%); *eteri*: pramocaina o pramoxina (N.R.: Tronotene) (t.: 1%).

Chetoni: diclonina (N.R.: Dyclone, USA).

(Il suffisso *-caina* non indica alcun gruppo chimico particolare).

Per le anestesie spinali, si aggiunge eventualmente glicoso (al 10%) alle soluzioni di a. locali, allo scopo di renderle iperbariche. Azione anestetica locale è posseduta da esteri dell'ac. *p*-aminobenzoico senza aggruppamento aminico (ad es. *p*-aminobenzoato di etile o benzocaina, di bu-

tile o butambene) che peraltro, essendo scarsamente idrosolubili, possono venire impiegati solo per uso topico sotto forma di polveri, creme, etc. (ad es. in dolori da *herpes zoster*), la loro azione perdurando fino a che rimangono in contatto con le mucose.

Due tossine guanidiniche, la *tetrodotossina* e la *sassitossina*, sono a. locali estremamente potenti. Si legano alle proteine esterne dei canali per i Na^+ bloccandoli. La loro incapacità a penetrare sufficientemente le barriere lipidiche e l'elevatissima tossicità ne ha precluso l'uso come a. locali.

Altre *proprietà farmacodinamiche* degli a. locali diverse da quella di impiego clinico, importanti anche ai fini tossicologici, sono rappresentate da effetti sul S.N.C. di tipo stimolante (eccitazione, sbadigli, vomito, fino a convulsioni, presenti anche in animali decerebrati) e, successivi o primitivi, inibenti (ad es. sui centri bulbari, con inibizione respiratoria e ipotensione: quest'ultima può riconoscere anche altri meccanismi); inoltre da effetti chinidinosimili a livello cardiaco (per questi, alcuni, come la lidocaina, sono stati sperimentati quali antiaritmici). La maggior parte degli a. locali, a eccezione della cocaina e della mepivacaina, provocano dilatazione vasale nel punto di applicazione: pertanto, talora vengono aggiunti a essi vasocostrittori, quali adrenalina o felipressina.

Gli a. locali posseggono anche attività antibatterica, antistaminica, antimuscarinica, e, in colture cellulari, possono disturbare numerose funzioni cellulari.

Per quanto riguarda la farmacocinetica, gli a. locali vengono rapidamente assorbiti anche dalle mucose, specie se, come quella tracheale, riccamente vascolarizzate; oltrepassano le barriere dell'organismo, tra cui quella placentare, si ritrovano nel sangue della vena ombelicale a concentrazioni pari al 50-60% di quelle presenti nel sangue materno. Essendo basi deboli, sono concentrati nelle cellule e hanno volume di distribuzione apparente di 1-3 l/kg.

La cute (cheratinizzata) rappresenta, invece, una barriera pressoché insuperabile (piccole quantità di a. locali passano se questi sono dati come basi libere in appositi mestrui lipofili). Per la maggior parte delle procedure anestetiche regionali, le massime concentrazioni plasmatiche si hanno entro 10-25 min.

Gli a. locali vengono metabolizzati rapidamente nel sangue (i composti a struttura di estere, come la procaina, sono idrolizzati dalla pseudocolinesterasi) e, più lentamente, nel fegato (ad es., amidi, quali la lidocaina) ed escreti attraverso le urine e la bile.

Le amidi vengono idrolizzate nel seguente ordine: prilocaina > etidocaina > lidocaina > mepivacaina > bupivacaina.

Una *valutazione comparativa* degli a. locali dal punto di vista clinico fa rilevare che la *lidocaina* è quella più largamente usata per a. di mucose, infiltrazioni, blocco nervoso regionale, anestesia spinale e regionale e. v., perché stabile e ad azione rapida. La durata del blocco nervoso (con adrenalina) è di circa 90 min. La *mepivacaina* e la *prilocaina* non si differenziano molto. La *bupivacaina*, analoga della mepivacaina, più liposolubile per sostituzione del gruppo $N\text{-}CH_3$ con il gruppo N-butilico, ha una lunga durata di azione (fino a 8 h) ed è usata per il blocco nervoso regionale (il tempo di latenza è peraltro rimarchevole: 30 min circa). È particolarmente adatta per l'analgesia epidurale continua nel parto (può avere una durata d'azione di 2-3 h; la dose massima è 150 mg in 4 h). Trova anche impiego nell'anestesia spinale. La *tetracaina*, con tossicità 10 volte superiore alla procaina e corrispondente alla bupivacaina, è indicata solo per applicazioni topiche in oftalmologia (0,5-1%) e cutanee. Essendo rapidamente assorbita dalle membrane mucose, non dovrebbe *mai* essere applicata a superfici infiammate, traumatizzate o assai vascolarizzate. È del tutto controindicata per broncoscopie o cistoscopie. Un suo sale idroiodurico produce un'anestesia di 45 h se spruzzato in una ferita chirurgica.

La *procaina* è potente come la lidocaina, ma ha minore durata di azione, è scarsamente assorbita dalle mucose (non ha valore come a. di superficie); forma sali o coniugati insolubili e a lento assorbimento, con alcuni farmaci, tra cui la benzilpenicillina; il suo metabolita ac. *p*-aminobenzoico può disturbare l'azione dei sulfamidici: al presente, è desueta. La *cocaina* penetra facilmente attraverso le membrane mucose ed è un a. di superficie ottimo, anche perché vasocostrittore e non vasodilatatore, ma è sostituito da composti meno pericolosi. Potenzia l'azione delle catecolamine, e quindi dell'adrenalina, anche endogene, e presenta pertanto, di per sé, proprietà vasocostrittrici e midriatiche. L'associazione con catecolamine è sconsigliata. Per concentrazioni del 4-20% (50-200 ng/ml) è talora utilizzata per cavità nasali, faringe e laringe. È proscritta per iniezioni. L'*ossibuprocaina* e la *prossimetacaina* sono usate in oculistica. La ciclometicaina è disponibile come crema o unguento per uso dermatologico e gel per applicazioni uretrali (0,75%).

Per ritardare l'assorbimento degli a. locali e prolungarne gli effetti locali (del 50% circa), specie nel caso di quelli meno liposolubili o a lunga durata d'azione, vengono a essi (come detto) aggiunti vasocostrittori, quali catecolamine e, in particolare, l'adrenalina (1:200.000, 50 μg/100 ml; non più di 1:80.000, per a. dentari 1,25 mg/100 ml). Le catecolamine potrebbero anche influenzare la condizione nervosa in maniera favorevole all'analgesia. L'adrenalina o altri vasocostrittori non dovrebbero esser aggiunti per anestesie di zone terminali (dita delle mani e dei piedi, orecchi, pene). La dose massima di adrenalina non dovrebbe superare i 500 μg e non dovrebbero essere utilizzate concentrazioni superiori a 1:200.000 se si prevede di iniettare più di 50 ml.

La prilocaina associata a felipressina provoca meno frequentemente aritmie.

Le soluzioni carbonate (cioè saturate con CO_2) degli a. locali hanno azione a inizio più rapido e talora più potente, forse perché l'acidosi locale facilita l'accumulo della forma cationica dell'a. locale.

Tossicità

Gli *effetti tossici* da a. locali sono di regola conseguenti a emoconcentrazioni elevate e pertanto, spesso, a infiltrazioni abbondanti o iniezioni troppo rapide o aspersioni massive su superfici mucose.

Gli a. locali non vanno iniettati in tessuti sede di infiammazione infetti, né applicati all'uretra traumatizzata per possibile rapido assorbimento. Tra l'altro, nei tessuti infiammati l'elevata acidità preclude la liberazione della base debole, e quindi l'effetto.

Si rilevano, principalmente, segni di stimolazione del S.N.C. (eccitazione, euforia, sbadigli, nausea, vomito, depressione respiratoria, convulsioni) che possono derivare da paralisi di meccanismi inibitori. Meno di frequente si hanno segni di interessamento dell'apparato cardiovascolare (ipotensione, bradicardia, aritmie, ad es. con cocaina).

La bupivacaina ha un forte potere cardiotossico per il prolungato blocco dei canali per Na^+. Reazioni di ipersensibilità (dermatiti per applicazioni locali, ma anche broncospasmo e anafilassi) si verificano soprattutto con gli a. locali di tipo esterico, quali, ad es., tetracaina. Conservanti pre-

senti nelle soluzioni (ad es., metilparaben) possono essere peraltro responsabili di sensibilizzazione.

Il diazepam (0,1-0,2 mg/kg) e l'iperventilazione con ossigenazione [forse per aumento del pH ematico con ipokaliemia per gli effetti del K^+ sugli a. locali (v. sopra, *meccanismo d'azione*)] sono indicati contro le convulsioni. La ipercapnia e l'acidosi le aggravano.

La rianimazione in caso di arresto cardiaco da a. locali, specie bupivacaina, può ottenersi con le opportune manovre rianimatorie e con largo uso di adrenalina, atropina, bretilio.

La prilocaina per dosi elevate (> 10 mg/kg) può determinare metaemoglobinemia tramite il metabolita *o*-toluidina che trasforma l'Hb a meta-Hb. La metaemoglobinemia può essere pericolosa in cardiopazienti o soggetti con affezioni delle vie respiratorie. Va trattata con blu di metilene o ac. ascorbico.

A concentrazioni 25-250 volte superiori a quelle anestetiche locali, gli a. locali hanno proprietà irritanti locali.

Nel caso di reazioni di ipersensibilità agli a. locali del tipo esteri si può ricorrere, per l'anestesia locale, ad a. di tipo amidico e, eccezionalmente, a soluzioni di antistaminici tipo difenidramina (1% con o senza adrenalina 1:100.000).

Gravi alterazioni epatiche o riduzioni del flusso epatico possono produrre fatti di tossicità sistemica alla lidocaina o ad altri a. locali metabolizzati dal fegato.

Gli a. locali, se in associazione con adrenalina o noradrenalina, sono *controindicati* in pazienti assumenti antidepressivi triciclici, per un aumento di rischio di aritmie e comparsa di ipertensione. La prilocaina associata a felipressina è preferibile perché causa meno comunemente aritmie. Il propranololo può potenziare l'emivita di amidi, specie della lidocaina.

Gli a. locali assorbiti possono potenziare l'effetto dei curarici.

La fenilefrina, eventualmente aggiunta ad a. locali, può essere controindicata nei soggetti assumenti inibitori della MAO (non esisterebbero controindicazioni per l'adrenalina o la noradrenalina, prevalentemente metabolizzate dalla catecol-*o*-metiltrasferasi).

Bibliografia

Albert A., *Selective Toxicity*, 1985, 7 ed., Chapman & Hall, London, pp. 269; 272; 297; 299; 498; 612; 613, 620.
British National Formulary, 1988, Br. Med. Assoc. and The Pharmaceutical Society of Great Britain, 15, The Pharmaceutical Press, London, pp. 415-430.
Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 1985, 7 ed., Macmillan, New York, pp. 260; 276; 302.
Kao C. Y., Levinson S. R. ed., *Ann. N. Y. Acad. Sci*, 1986, **479**.
Katzung B. G. ed., *Basic and Clinical Pharmacology*, 1987, 2 ed., Lange, Los Altos, pp. 279; 289.
Neidle E. A., Kroeger D. C., Yagiela J. A., *Pharmacology and Therapeutics for Dentistry*, 1985, 2 ed., Mosby, St. Louis, pp. 248; 269; 283.
Preziosi P., *Fondamenti attuali della farmacoterapia del sistema nervoso centrale*, in Bonavita V., Quattrone A. eds., *Terapia delle malattie del sistema nervoso*, 1985, Piccin, Padova, pp. 1-182.
Wood Smith F. G. *et al.*, *Drugs in Anaesthetic Practice*, 1984, Butterworths, London, pp. 120; 209.

PAOLO PREZIOSI

ANEURISMI [v. vol. 1, col. 2203]

SOMMARIO

Premessa

Per quanto riguarda la *sede*, gli aneurismi possono interessare qualunque arteria, ma esistono delle localizzazioni più frequenti di altre. In assoluto il vaso più colpito è l'aorta. Per quanto la concerne, si ha una specifica predilezione per il tratto addominale. Infatti 2 a. su 3 sono in sede sottodiaframmatica (e questi 9 volte su 10 sono situati al di sotto dell'origine delle arterie renali). Seguono poi le forme endotoraciche, per lo più dell'aorta discendente (12-16%), mentre le forme diffuse, toracoaddominali, sono fortunatamente molto rare (2%).

Anche per quanto riguarda le arterie periferiche esistono sedi elettive. Infatti su 10 a. periferici, avremo, in media, 7 localizzazioni poplitee e 2 femorali, mentre il restante albero arterioso sarà interessato solo nel 10% dei casi.

L'*evoluzione* dell'iniziale dilatazione aneurismatica è regolata dalle variazioni dell'energia cinetica e della tensione laterale che è la dilatazione stessa a determinare. Infatti nel tratto di arteria dilatata si ha un calo dell'energia cinetica e un incremento della tensione laterale che, per la legge di Laplace, è direttamente proporzionale al diametro basale, per cui da un lato si ha un progressivo incremento delle forze che, dall'interno, si esercitano sulla parete già sfiancata, e ciò comporta una sempre maggiore dilatazione parietale sino alla fissurazione e all'inevitabile rottura, mentre d'altro canto si ha un rallentamento del flusso ematico che porta alla formazione di trombi parietali che possono anche riempire completamente la sacca o frammentarsi all'interno del lume residuo. Si possono così avere svariati quadri evolutivi, dalla occlusione del lume (ma solo in vasi di piccolo diametro) all'embolizzazione periferica fino alla fissurazione e alla rottura con emorragie massive e rapidamente mortali. Oltre alla rottura, le microfissurazioni ripetute causano ematomi periavventiziali che sembrano essere responsabili, specie negli a. infiammatori, sia del marcato ispessimento dell'avventizia che delle tenaci aderenze che fissano l'a. alle strutture viscerali e vascolari limitrofe.

Riteniamo utile affrontare i problemi diagnostici e terapeutici degli a. in modo topografico, cominciando dall'aorta toracica e addominale per poi trattare l'a. dissecante dell'aorta, e infine gli a. delle altre arterie periferiche. Teniamo comunque a sottolineare che, per quanto riguarda la terapia degli a., che è e resta di esclusiva competenza chirurgica, ci limiteremo a indicarla per sommi capi, senza approfondire la parte squisitamente tecnica.

Aneurismi dell'aorta toracica

Circa 1/3 degli a. dell'aorta si localizza a carico del tratto toracico e, in oltre la metà dei casi, interessa l'aorta discendente, mentre più raramente (fig. 1) sono interessati la parte ascendente o l'arco. Gli a. dell'aorta discendente possono essere totalmente intratoracici o discendere al di sotto del diaframma (a. toracoaddominali) interessando l'aorta sopra- o sottorenale. Non è poi raro, dato che la patogenesi è quasi sempre aterosclerotica, che a una localizzazione intratoracica si assommi anche un altro a., per lo più sottorenale, mentre più raramente si hanno due a. toracici ben distinti tra loro o una ectasia diffusa di tutta l'aorta toracica che si presenta tortuosa, allungata e dilatata anche senza giungere mai ai diametri tipici degli a. più localizzati.

Non è poi infrequente che l'a. determini lesioni associate, come l'insufficienza della valvola aortica e lesioni coronariche (aorta ascendente), lesioni del tronco anonimo o delle carotidi comuni (arco aortico), interessamento del tripode celiaco, delle mesenteriche e delle renali (aorta toracoaddominale).

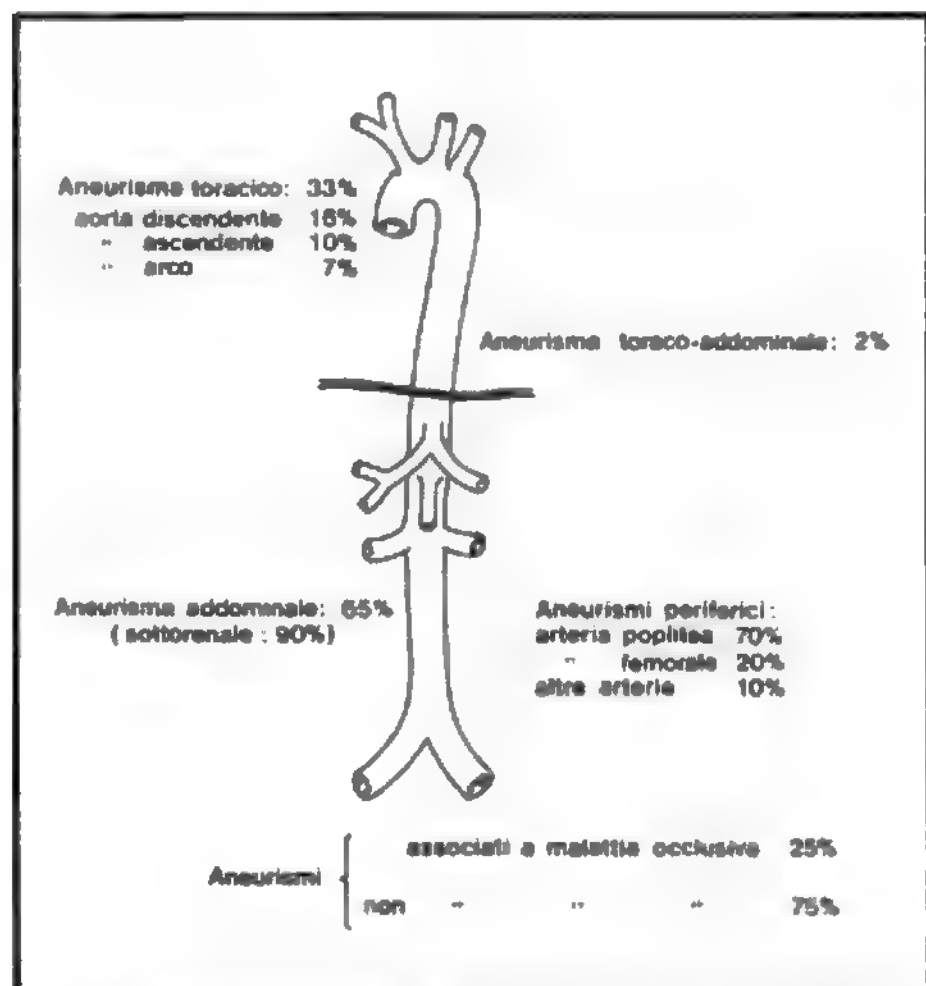



Fig. 1. Frequenza percentuale di sede degli a. aortici e periferici.

Più raramente, specie oggi, si hanno a. luetici che, caratteristicamente, hanno forma sacciforme e interessano l'aorta ascendente.

Ancora più rare sono le forme congenite (a. del seno di Valsalva e da coartazione istmica) e le forme micotiche, mentre si notano con maggiore frequenza di un tempo gli a. post-traumatici. In questi casi si hanno o delle emorragie rapidamente mortali o delle lacerazioni sottoavventiziali che portano o alla rottura (per lo più entro 3-15 giorni) o all'a.

L'a. traumatico è da «contraccolpo» cioè per violente decelerazioni (cadute, scontri frontali, etc.) e, data la relativa fissità dell'arco e dell'aorta discendente rispetto alla maggiore mobilità del tratto cuore-aorta ascendente, la lesione interessa per lo più l'istmo o il tronco anonimo. Oggi, inoltre, dato l'incremento notevolissimo della cardiochirurgia, sono in aumento percentuale i casi di infezione da protesi con formazione di pseudoaneurismi anastomotici.

La sintomatologia clinica è, in oltre il 50% dei casi, di lieve entità e sfuggente, e non sono rari i casi di forme totalmente asintomatiche, almeno all'inizio. Spesso, prima che compaiano i segni dovuti alla compressione e all'ingombro mediastinico, il quadro clinico è dominato dai segni di altre localizzazioni della malattia causante l'a. Essendo questa quasi sempre l'arteriosclerosi, potremo avere in varia associazione tra loro i segni dell'interessamento coronarico (angina, infarto), carotideo (TIA, *stroke*), mesenterico (*claudicatio abdominis*, malassorbimento), renale (ipertensione nefrovascolare), iliaco o femorale (*claudicatio*).

Non raramente si può avere una insufficienza valvolare aortica tipica delle forme dell'aorta ascendente che, dilatando l'anello valvolare, allontanano le cuspidi della valvola.

In seguito compaiono i segni legati all'ingombro e all'interessamento degli organi adiacenti, e allora il quadro si chiarifica: del tutto tipico è il dolore toracico, spesso associato a tosse persistente, localizzato variamente a seconda della sede dell'a. Il dolore è dovuto all'interessamento delle strutture nervose periaortiche o pleuriche. Altrettanto tipici, specie se associati al sintomo dolore, sono i segni legati alla compressione delle strutture venose (giugulari turgide, cefalea, epistassi, edema a mantellina, fegato da stasi, edemi periferici, etc. cioè le sindromi cavali superiore e inferiore) nervose (dolore intercostale, cervicobrachialgie, sindrome di Bernard-Horner, disfonia e raucedine, singhiozzo pervicace, etc.), respiratorie (tosse, dispnea, crisi asmatiformi e broncocostrittive, broncopolmoniti recidivanti, talora emottisi o emoftoe, etc.) e digestive (disfagia), cui talora si associano anche, specie nelle forme luetiche, erosioni ossee. Ovviamente, man mano che crescono le dimensioni dell'a., la sintomatologia si rende più evidente e ingravescente.

L'a. lasciato a se stesso evolve di solito verso la rottura o la fistolizzazione in organo cavo adiacente, mentre è raro che dia embolizzazioni periferiche. La rottura, secondo alcuni studi statistici del tutto recenti, avviene (per le forme aterosclerotiche) entro 2-4 anni dalla scoperta, mentre la sopravvivenza a 5 anni è del 25% circa. Quasi sempre alla rottura segue rapidamente l'*obitus*, a meno che le strutture adiacenti non siano in grado di tamponare efficientemente la breccia. La rottura può aversi in pericardio (con tamponamento cardiaco acuto), nel cavo pleurico, per lo più a sinistra (con emotorace massivo oppure con un quadro di versamento pleurico progressivo, il che permette una terapia d'urgenza), in mediastino (dispnea intensa, collasso cardiocircolatorio, aggravamento acuto dei segni di compressione mediastinica), in esofago (disfagia intensa e prolungata con successiva ematemesi più o meno grave), in vena cava superiore o in arteria polmonare (fistola arterovenosa [FAV] acuta e insufficienza cardiaca ad alta portata).

Tra tutte queste eventualità, le meno sfavorevoli per il malato sono la rottura in mediastino e le fistole vascolari, poiché talora permettono, come anche alcuni casi di rottura in esofago, di effettuare un atto chirurgico. La diagnosi, almeno in fase non conclamata, non è semplice, poiché il quadro clinico è spesso fuorviante. Molto utile in questi casi è il semplice esame radiologico standard del torace che evidenzia la presenza di una opacità mediastinica (a destra o in alto per l'aorta ascendente e l'arco, a sinistra per l'aorta discendente).

Una successiva tomografia assiale toracica (T.A.C. del torace) dirimerà ogni dubbio residuo sulla diagnosi di natura. Peraltro, onde ottenere dati precisi sulla indicazione terapeutica, si dovrà ricorrere a una valutazione contrastografica (angiografia tradizionale, angiografia digitale, angio-T.A.C., etc.), per valutare forma e dimensioni dell'a., la sua sede precisa e l'eventuale interessamento delle strutture vicine e a esso collegate.

La *terapia* degli a. dell'aorta toracica è chirurgica, e tale indirizzo va seguito anche nelle forme asintomatiche, specie se dimostrano una tendenza all'accrescimento. Tale atteggiamento è più che ampiamente giustificato dalla frequente non operabilità in fase di rottura, e dalla notevole mortalità nei casi operati in urgenza. Tale decisione, che può essere valutata con atteggiamento più attendistico in alcuni casi, si impone subito, invece, nelle forme traumatiche, data l'alta incidenza di rottura entro pochi giorni. Nella decisione di quando ricorrere all'atto chirurgico, vanno presi in considerazione vari dati, sia di ordine generale che locale, come la sede, la natura e l'estensione dell'a., oltre al coinvolgimento ostiale di altre arterie, come le carotidi, le succlavie, le mesenteriche, le renali, etc., che obbligano al reimpianto di tali vasi e, quindi, gravano sui risultati complessivi dell'atto terapeutico.

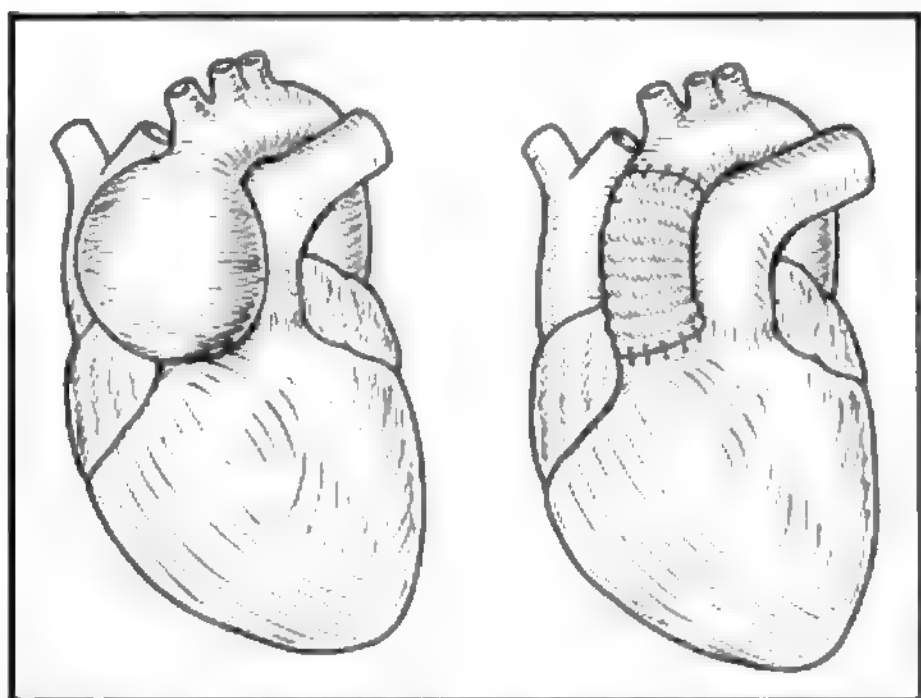



Fig. 2. *A sinistra*: a. dell'aorta toracica ascendente. *A destra*: sua correzione chirurgica. Le principali complicazioni tardive sono rappresentate dagli a. a livello degli osti coronarici (o da pseudoaneurismi sempre a tale livello) e dalle trombosi a distanza.

In linea di massima gli a. dell'aorta toracica ascendente, un tempo luetici, oggi per lo più epifenomeni della sindrome di Marfan o espressione isolata della medionecrosi cistica di Erdheim, sono a evoluzione abbastanza rapida e ingravescente, tanto da esitare in uno o due anni nel decesso per scompenso cardiaco. Per tale motivo, nonostante il notevole rischio chirurgico, l'intervento deve essere effettuato al più presto possibile, prima che si instauri un danno ventricolare sinistro irreparabile. Ciò soprattutto nelle forme luetiche, oggi rare, che per la forma a sacco e la non eccessiva estensione, fanno prevedere una più agevole riparazione chirurgica, o nelle forme traumatiche in cui, di solito, l'aorta presenta, nei tratti non dilatati, pareti in buono stato, e ciò, quindi, evita di ricorrere a preparazioni più estese per reperire pareti adatte alle anastomosi.

Il provvedimento terapeutico, deve, ovviamente, correggere sia l'a. che l'insufficienza aortica, quando sia presente, a meno che essa non sia minima. La correzione chirurgica, ovviamente in circolazione extracorporea, può essere effettuata o con sostituzione dell'aorta ascendente e inserzione

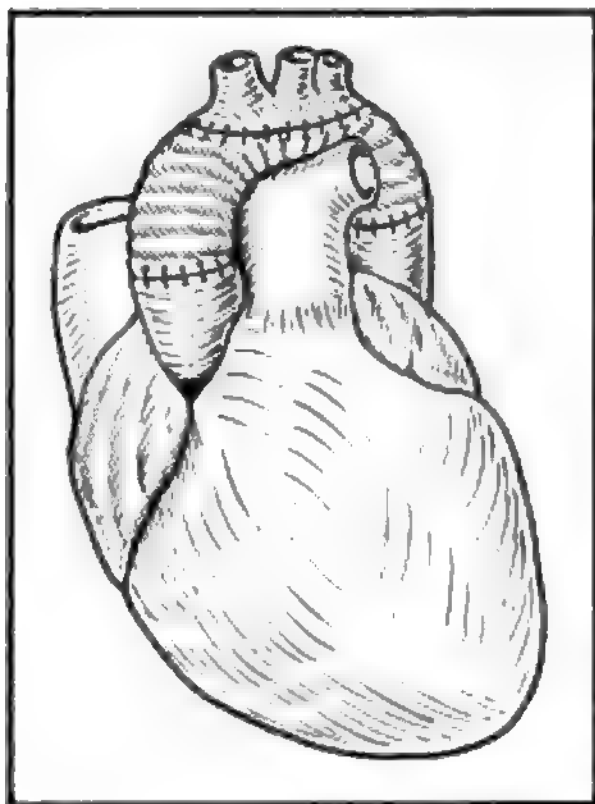



Fig. 3. Schema di trattamento per a. dell'arco aortico, con reimpianto degli assi epiaortici.

della protesi valvolare (fig. 2), o con metodica più complessa, sostituendo *in toto* l'aorta, dall'anello aortico al tronco anonimo e reimpiantando le arterie coronarie (secondo Bentall e Edwars).

Gli a. dell'arco aortico sono quasi esclusivamente aterosclerotici e, come tali, insorgono per lo più dopo la 5ª decade di vita e in pazienti spesso coronaropatici o con vasculopatia cerebrale; ciò grava pesantemente sulla mortalità operatoria, anche ricorrendo all'ipotermia cerebrale associata a periodi di rallentamento circolatorio, durante la circolazione extracorporea, e, per facilitare l'emostasi, all'escissione endoluminale e all'avvolgimento dell'innesto con la sacca aneurismatica. La tecnica operatoria, di solito, comporta la sostituzione dell'arco con reimpianto del tronco anonimo e dell'asse carotideo-succlavio sinistro (fig. 3), cui si potrà aggiungere anche la correzione chirurgica di eventuali lesioni stenostruttive epiaortiche.

Per quanto riguarda le forme traumatiche, si deve ricordare come esse di solito interessino solo per breve tratto (4-8 cm) l'arco, e per lo più non si spingano oltre l'asse succlaveare sinistro, e come l'impianto protesico sia facilitato dal fatto che raramente l'aorta presenta pareti alterate in modo grave. Pur non esistendo studi approfonditi in questo senso, normalmente nelle maggiori casistiche McCollum *et al.*, 1979; Bennett e Cherry, 1967; Crawford e Cinqualbre, 1983, etc.) il momento etiopatogenetico è nel 70% da ricercarsi nell'urto del torace contro il volante nel corso di incidenti automobilistici con urto «frontale», nel 12% in lesioni da schiacciamento e nell'8% per contraccolpo da caduta, mentre nel restante 10% il meccanismo che porta al trauma chiuso del torace è vario e talora misconosciuto.

Gli a. dell'aorta toracica discendente sono secondi solo a quelli addominali, e oggi vedono la loro più ricorrente patogenesi nella arteriosclerosi, manifestandosi quindi per lo più dalla 5ª decade di vita in poi. Essi di norma originano nel tratto prossimale dell'aorta discendente, subito a valle dell'origine degli assi sopraortici di sinistra, sono per lo più fusiformi e tendono a interessare ampiamente l'asse aortico, talora spingendosi anche al di sotto dello iato diaframmatico (a. toracoaddominali).

Rispetto agli a. dell'aorta addominale, pur evolvendo sempre verso la rottura, presentano un minore indice di crescita e una minore rapidità evolutiva, per cui di norma vengono definiti «■ minore malignità». Raramente, quindi, il loro esordio clinico è dato dalla rottura acuta, ma per lo più inducono fenomeni broncopolmonari occlusivi (atelettasia) o erosivi (emottisi), o compressione e stiramento del nervo ricorrente (disfonia), il che porta a indagini radiografiche del torace che ne evidenziano la presenza. Anche in questo caso, data la natura arteriosclerotica, possono convivere altre lesioni polidistrettuali, a carico delle arterie carotidi, renali, coronarie, etc. che ne complicano sia la terapia che la prognosi. Pertanto, quando la massa aneurismatica è limitata e non vi sono altre lesioni vascolari emodinamicamente significative, ci si deve orientare verso un atto chirurgico in tempi brevi (fig. 4). Tale orientamento va assunto anche quando ci si imbatte in a. voluminosi o a rapido incremento volumetrico. Peraltro, di fronte ad a. di non eccessive dimensioni in soggetti con lesioni vascolari significative cerebrali, cardiache o renali, è talora consigliabile assumere un atteggiamento attendistico, ricorrendo a periodici controlli radiografici (oggi è preferibile la T.A.C.), per misurarne l'indice di accrescimento.

Come abbiamo detto, talora la dilatazione aneurismatica interessa contemporaneamente i due settori, toracico e addominale, dell'aorta. Per fortuna gli a. *toracoaddominali*, espressione di profonde e diffuse lesioni aterosclerotiche,

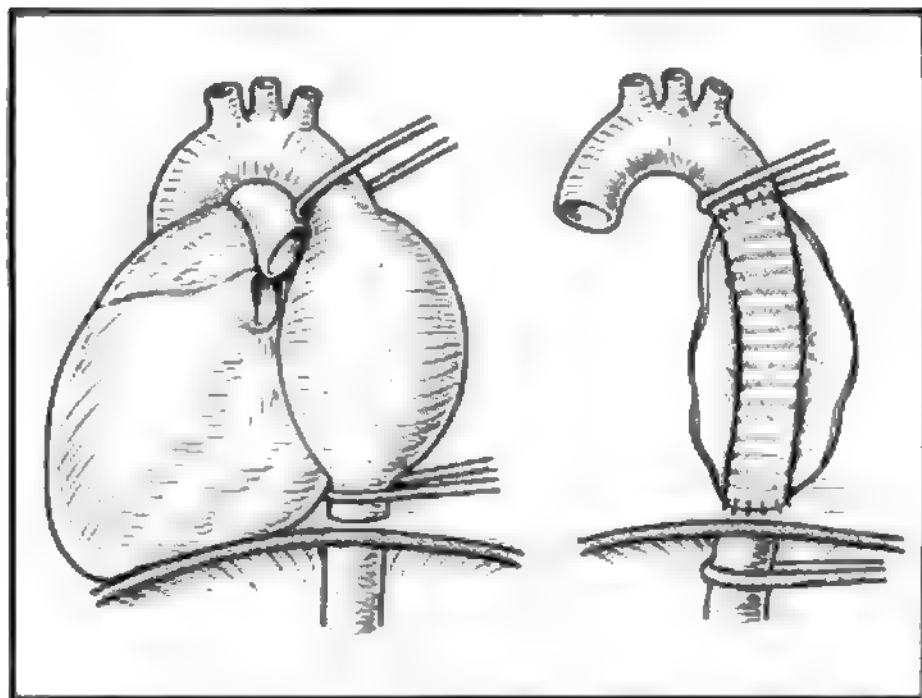
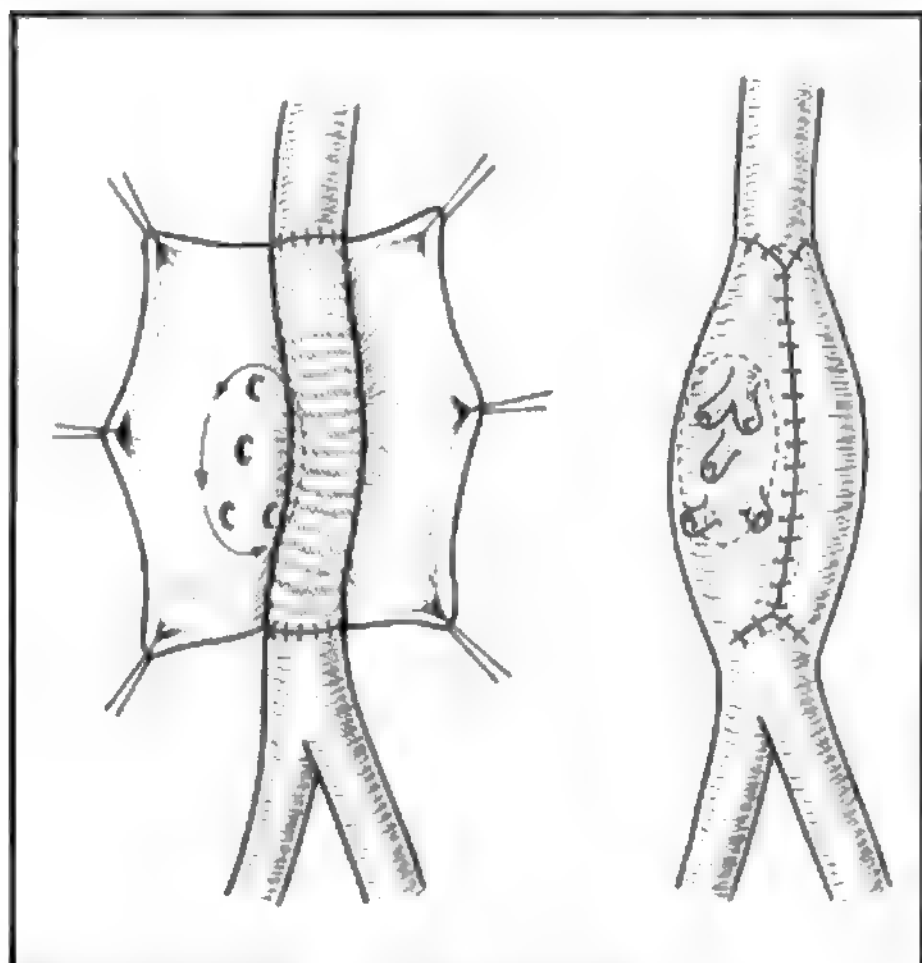



Fig. 4. Asportazione di un a. a carico dell'aorta toracica discendente.

sono numericamente molto limitati. DeBakey, su una revisione di 2000 a., ad es., ne riporta solo 50, e sempre in pazienti di età molto avanzata. Queste forme, di sviluppo per lo più lento, possono discendere sino a interessare le arterie renali e anche oltre, sino alla biforcazione iliaca e pertanto la loro sintomatologia, anziché di tipo toracico o, comunque, «sopradiaframmatico», diviene mista, associandosi i sintomi addominali, legati all'interessamento celiaco, mesenterico e renale, che, spesso, anzi, divengono dominanti.

A questo proposito, si deve ricordare come, talora, e spesso presso gli AA. francesi, vengano definiti come «toracoaddominali» anche gli a. iuxtadiaframmatici a sviluppo, però, totalmente endoaddominale. Tale definizione, che *sensu strictu* appare errata, può essere però giustificata dal tipo di terapia chirurgica che tale localizzazione pretende, e che è la stessa in entrambi i casi. Anzi Crawford e Cinqualbre (1983) reputano del tutto lecito il considerare come toracoaddominali tutti quegli a. il cui margine superiore sorpassi verso l'alto il punto d'origine delle arterie renali, e ciò perché le arterie renali e il tronco celiaco sono topograficamente molto vicini e perché il tronco celiaco nel 30-35% dei casi ha origine intratoracica.

Tale radicalizzazione del problema sembra essere eccessiva e la si può giustificare, come chirurghi e non in altro modo, solo quando, dopo aver liberato e spostato la vena renale sinistra, si noti (evento peraltro raro) come l'a. interessi e involva il «bottone viscerale» aortico, da cui nascono, praticamente una dopo l'altra, le arterie renali, la mesenterica superiore e il tripode celiaco. Solo in questi casi, dovendosi spesso clampare l'aorta in sede subito sottodiaframmatica o, più spesso, intratoracica, tale definizione, di tipo, lo ripetiamo, «clinico», ci trova consenzienti.

Detto ciò, non resta che ricordare come spesso questi a., nonostante le loro dimensioni, talora veramente eccezionali, possano essere asintomatici o paucisintomatici (dolori dorsali o lombari, disturbi digestivi o urinari aspecifici, etc.), tanto da essere svelati, spesso, durante indagini condotte per arteriopatie in altra sede. Comunque sia, data la loro evolutività, essi hanno una precisa indicazione chirurgica, a meno di casi con gravi lesioni viscerali. Nelle forme complicate da lesioni coronariche o carotidee, conviene prima correggere queste ultime e poi l'a. Ovviamente questi a., e specie i rarissimi casi di «a. totale dell'aorta», in cui la dilatazione arriva in basso alle iliache e supera, in alto, la succlavia sinistra, pongono quesiti chirurgici molto seri, sin dalla scelta della via di accesso, che deve assicurare una buona esposizione sia toracica che addominale, specie a livello del bottone viscerale aortico, difficilmente aggredibile perché sbarrato dalle radici del mesentere e del mesocolon trasverso e dal blocco duodenopancreatico. Ciò ha portato a sviluppare alcune procedure palliative, che permettevano di lasciare in sede l'a., come avvolgerlo nel cellofan, o rinforzarne la parete con griglie metalliche (Blakemore) o il ponteggio aorto-aortico di Soyer, etc. Tutti questi tentativi possono essere definiti, al massimo, limitati se non illogici o obsoleti. L'unico vero atto terapeutico consiste nella ricostruzione arteriosa, reimpiantando (secondo DeBakey, secondo Dubost, etc.) il bottone aortico viscerale, o direttamente o con una cuffia aortica, cioè ricorrendo o meno all'incisura dell'a. Oggi, di norma, si preferisce incidere l'a., onde controllare con attenzione gli osti d'origine dei vasi viscerali, e reimpiantare sulla protesi una cuffia aortica contenente il bottone viscerale e proteggere l'innesto in Teflon® con le pareti stesse dell'a. (fig. 5).

Fig. 5. Correzione di un a. toracoaddominale

Aneurismi dell'aorta addominale

La localizzazione sottodiaframmatica degli a. dell'aorta è di gran lunga la più frequente, poiché si presenta 2 volte su 3 (v. sopra, fig. 1). Il sesso maschile risulta il più colpito, ed è stato calcolato che la frequenza, nel rapporto uomo/donna, è di circa 10 a 1. Nella stragrande maggioranza dei casi, l'a. è di natura arteriosclerotica. Ciò comporta da un lato la sua comparsa in età avanzata, di norma tra la 6ª e la 7ª decade e per lo più in soggetti con sintomatologia aterosclerotica plurifocale (TIA, infarti, *claudicatio*, etc.) e dall'altro un progressivo aumento del numero dei soggetti portatori di tale affezione, dato l'incremento dell'età involutiva della popolazione.

È stato valutato che, nel mondo occidentale, circa il 2% della popolazione anziana presenti una dilatazione aneurismatica dell'aorta addominale ma, considerando che spesso si giunge alla diagnosi accidentalmente, nel corso di indagini per altro sospetto diagnostico, l'incidenza del 2% appare carente per difetto, non potendo tener conto dei casi asintomatici e, quindi, misconosciuti.

Gli a. addominali si localizzano (v. sopra, fig. 1) 9 volte su 10 a carico dell'aorta sottorenale. Ciò sembrerebbe dovuto alle alterazioni dinamiche e alle turbolenze che si creano alla biforcazione aortica, per cui sulle pareti arteriosclerotiche agirebbero forze laterali che la parete non è in grado di contrastare. In effetti le turbolenze di flusso legate alle variazioni di decorso e la anelasticità parietale spiegano bene l'alta localizzazione degli a. in corrispondenza dei vari *carrefours* arteriosi, non solo dell'aorta.

Di norma l'a. addominale tende a interessare l'aorta in alto sin sotto l'ostio delle arterie renali mentre in basso oltrepassa, di solito, la biforcazione aortica coinvolgendo, in varia maniera, le arterie iliache comuni. Meno frequentemente si estende, in basso, alle iliache esterne e, in alto, oltre le renali. In base al loro limite superiore, gli a. addominali si dividono in: sottorenali, iuxtarenali e soprarenali. Tale distinzione, tra l'altro, presenta un notevole riflesso terapeutico, facendo prevedere la necessità o meno di un reimpianto di una o entrambe le arterie renali, anziché una più facile anastomosi prossimale tra aorta e *bypass*, ferma restando l'anastomosi distale, per lo più condotta sulle arterie iliache.

Per quanto riguarda il volume degli a., esso spesso dipende dal momento in cui vengono individuati. Infatti si possono svelare, accidentalmente, nel corso di una ecografia, o di una T.A.C., ad es. a. di diametro di 2-3 cm, mentre, per essere individuati palpatoriamente, essi devono raggiungere dimensioni decisamente superiori. Se, poi, essi evolvono asintomatici, non sarà eccezionale riscontrare dilatazioni del diametro di 8-10 cm o anche superiore. Ovviamente tali reperti non sono molto frequenti data la evolutività dell'a. e la sua tendenza alla rottura. Infatti (Estes, 1950) il 20% degli a. non trattati va alla rottura entro 12 mesi dalla diagnosi e il 50% entro i 5 anni.

La sintomatologia è per lo più limitata a un dolore che, insorto in sede lombare, si irradia verso il basso, come nelle lombosciatalgie, con cui spessissimo viene confuso. Difficilmente si hanno (se non in a. molto voluminosi) masse pulsanti, specie in clinostatismo. All'inizio il paziente può accusare un lieve dolore gravativo addominale, specie postprandiale, con o senza modificazioni dell'alvo. Purtuttavia, potendo l'a. comprimere ogni organo addominale, qualsiasi affezione dolorosa addominale (specie in maschi anziani arteriosclerotici) come, ad es., una colica renale, una colecistite, un'appendicopatia, dolori epigastrici o irradiati posteriormente, etc., devono far pensare a un possibile a. addominale e, quindi, obbligano il sanitario a effettuare un'attenta indagine semeiologica addominale.

Abbiamo detto come ciò sia soprattutto necessario in pazienti arteriosclerotici, e i dati confermano l'alta percentuale di associazione a.-coronaropatia (30%) e a.-ipertensione (40%), come evince DeBakey da uno studio condotto su 1900 a. da lui operati. Sempre secondo lo stesso A., meno frequenti sono invece le associazioni tra a. e lesioni occlusive iliache (16%), carotidee (7%) o renali (2%), mentre le associazioni con a. in altre sedi variano dal 4% (a. addominali e toracici) al 3% (a. addominali e femorali) e al 2% (a. addominali e poplitei).

Per quanto attiene all'esame obiettivo, ricordiamo come solo a. eccedenti i 5 cm di diametro possano essere individuati, e come all'ispezione si notino solo a. voluminosi che si presentano come masse pulsanti che dal mesogastrio vanno in fossa iliaca sinistra, coperti da cute con normali caratteri. Alla palpazione si può apprezzare una massa a superficie liscia, con limiti netti (almeno verso il basso), di consistenza duroelastica, non dolente, con spostabilità solo laterolaterale, con espansibilità propria, cioè in tutte le direzioni.

Per quanto riguarda i limiti superiori, se l'a. è sottorenale, allora è ben circoscrivibile sotto l'arcata costale (manovra dell'uncinamento di DeBakey), in caso contrario la massa non è delimitabile in alto. Nel porre diagnosi di sospetto a., si deve ricordare che spesso, nelle pluripare e negli anziani, specie se magri, l'addome è facilmente comprimibile ed è facile palpare l'aorta, che non per questo è patologica. Lo stesso dicasi nei casi di lordosi o di scoliosi vertebrali. A completamento dell'esame obiettivo si deve effettuare un'attenta auscultazione sia addominale che delle arterie periferiche, soprattutto delle carotidi, onde evidenziare eventuali soffi sistolici, indicanti stenosi, talora gravi, che possono aumentare i rischi di eventuali ipotensioni peroperatorie.

Una volta posto il sospetto clinico, l'*iter* diagnostico prevede il ricorso a svariate metodiche strumentali, onde meglio definire il volume e le dimensioni dell'a. Come primo approccio si fa ricorso alle indagini radiologiche ed ecotomografiche.

L'esame *radiografico diretto dell'addome* va condotto nelle proiezioni anteroposteriore e laterale per evidenziare eventuali depositi di calcio nella parete dell'a. Tali depositi si presentano come sottili lamine radiopache, concentriche, raffiguranti l'a. Nella proiezione anteroposteriore esse si localizzano lateralmente alla colonna, ma talora l'ombra dei corpi vertebrali ne rende difficile, nelle proiezioni frontali, una esatta valutazione, mentre ciò non avviene nelle proiezioni laterali, ove le calcificazioni aortiche si pongono al davanti delle vertebre (e ciò permette di fare anche una diagnosi differenziale con una litiasi renale).

Mediante l'esame *radiografico laterale del torace*, poi, si può evidenziare l'eventuale interessamento toracico. Un tempo, con questo solo esame, si cercava anche di stimare le dimensioni dell'a., correggendo del 20% (ingrandimento per la divergenza dei raggi X) la distanza tra corpi vertebrali e calcificazioni della parete anteriore. Oggi, però l'indagine radiografica diretta serve solo a confermare o meno l'esistenza di un a., che sarà poi più approfonditamente indagato con altre metodologie.

Altra metodica diagnostica di primo approccio, e oggi largamente usata, è l'*indagine ecotomografica*. Essa si è dimostrata particolarmente efficace e in grado di fornire immagini e dati del tutto attendibili sia sui diametri dell'a. (fig. 6) che sulla presenza dei trombi endoluminali, e mostrando chiaramente il lume residuo. Inoltre l'ecotomogramma può dire, anche se ciò non sempre è possibile, se le arterie renali sono interessate o meno dall'a. Più agevole, invece, è la dimostrazione di eventuali coinvolgimenti iliaci. A fronte di questi vantaggi sta la difficoltà e, talora, l'impossibilità di valutare con precisione il limite superiore negli a. soprarenali.

Una volta posta diagnosi di a. dell'aorta addominale, si deve procedere a una valutazione tomografica computerizzata (T.A.C.) addominale che confermerà la presenza dell'a., ne ricostruirà l'aspetto e studierà la sua reale estensione e lo spessore della parete aortica (fig. 6). Oggi si può anche ricorrere alla risonanza magnetica nucleare (RMN) che può dare risposte simili a quelle della T.A.C. ma evitando i mezzi di contrasto e le radiazioni ionizzanti. Un eventuale interessamento renale può essere indagato con un'urografia escretoria a rapida frequenza.

Mediante l'uso combinato delle metodiche suddette, la diagnosi di a. viene correttamente posta nella totalità dei casi e non trova quindi spazio la valutazione angiografica, almeno per quanto attiene alla fase diagnostica. Ma l'*esame angiografico*, sia tradizionale che con metodica digitale, mantiene intatta la sua validità, non tanto per la diagnosi, come detto, ma perché è in grado di fornire elementi di

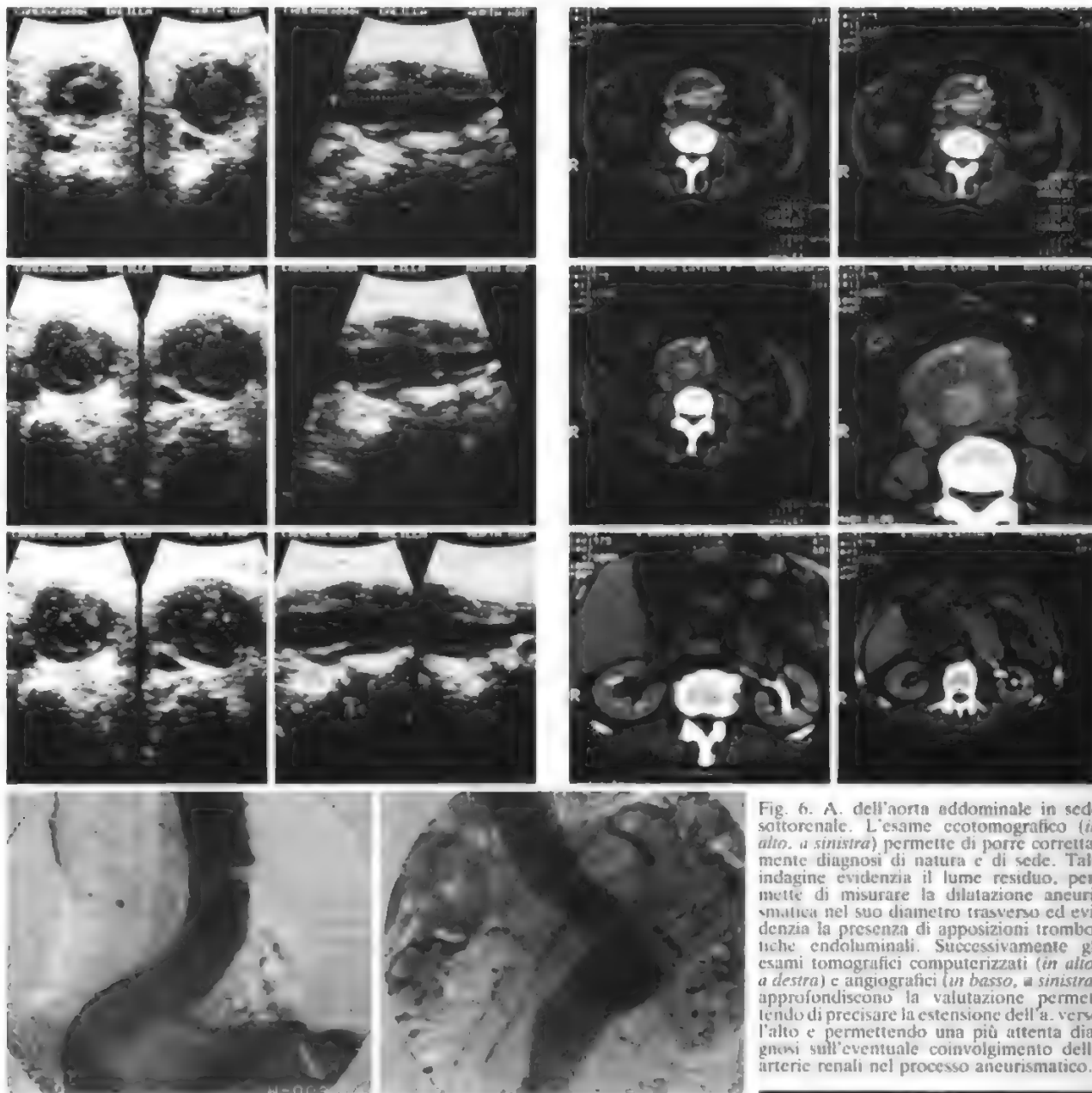



Fig. 6. A. dell'aorta addominale in sede sottorenale. L'esame ecotomografico (*in alto, a sinistra*) permette di porre correttamente diagnosi di natura e di sede. Tale indagine evidenzia il lume residuo, permette di misurare la dilatazione aneurismatica nel suo diametro trasverso ed evidenzia la presenza di apposizioni trombotiche endoluminali. Successivamente gli esami tomografici computerizzati (*in alto, a destra*) e angiografici (*in basso, a sinistra*) approfondiscono la valutazione permettendo di precisare la estensione dell'a. verso l'alto e permettendo una più attenta diagnosi sull'eventuale coinvolgimento delle arterie renali nel processo aneurismatico.

estrema importanza ai fini di una corretta scelta terapeutica e sulla migliore tattica chirurgica, permettendo di valutare il limite superiore dell'a. (fig. 6, *in basso, a sinistra*), l'interessamento dell'aorta in corrispondenza dell'origine dei rami viscerali, se sia necessario reimpiantare la mesenterica inferiore, se esistano lesioni stenostruttive a carico delle arterie iliache o femorali e, quindi, sulla necessità di un loro trattamento associato. Per quanto riguarda l'eventuale coinvolgimento delle arterie renali, esso va valutato non solo su proiezioni frontali, ma anche in proiezioni laterali. Ciò perché, a livello del colletto dell'a., la sacca tende a protrudere anteriormente e a portarsi verso il basso, dando così, in anteroposteriore, una falsa immagine di coinvolgimento delle arterie renali. Inoltre una panangiografia permetterà di meglio valutare, ad es., eventuali lesioni associate a carico degli assi epiaortici.

Gli a. addominali, sia misconosciuti che non trattati, possono andare incontro, nella loro evoluzione, a complicanze emboliche, a trombosi o a rottura.

Le *embolizzazioni* periferiche per frammentazione del trombo parietale, con ischemia acuta di un arto a vario livello, sono evenienza non frequente, ma spesso inducono a indagini che portano alla scoperta dell'a., prima misconosciuto.

Le *trombosi* sono, invece, legate al rallentamento della corrente ematica che si ha all'interno dell'a. Solo in casi eccezionali la trombosi porta all'obliterazione totale della sacca e, quindi, all'ostruzione dell'aorta, mentre con relativa maggiore frequenza si possono avere le occlusioni ostiali di alcune arterie sia periferiche (le arterie iliache, ad es.) che viscerali (come l'arteria mesenterica inferiore), con i rispettivi quadri sintomatologici ischemici.

La complicanza più grave e più frequente cui va incontro un a. non trattato è la *rottura*. Tale evenienza costituisce una grave urgenza chirurgica, poiché si sviluppa rapidamente un danno renale irreversibile. Schematicamente, si può dire che un intervento condotto a 8-10 h dalla rottura presenta un alto indice di mortalità per insufficienza renale, che scompare quasi totalmente quando si abbia la fortuna di intervenire entro 60-120 min dall'evento. Proprio per l'alto rischio di *obitus* e l'impossibilità di prevedere il momento della rottura, è buona regola eseguire di routine l'escissione di tutti gli a. addominali non appena individuati. Quando si rompe l'a., si instaura un quadro di collasso vascolare acuto, quasi sempre accompagnato da dolori più o meno forti a carico dell'addome o del fianco. Talora lo stato stuporoso o di coma del paziente rende inizialmente difficile la diagnosi differenziale con un infarto del miocardio o polmonare ma successivamente una scrupolosa palpazione addominale, evidenziando una massa pulsante epigastrica o al fianco sinistro, indirizzerà la diagnosi. L'a. può rompersi in varie sedi, le più frequenti delle quali sono lo spazio retroperitoneale, la cavità peritoneale, alcuni organi cavi e le strutture venose.

Quando la rottura si determina *nello spazio retroperitoneale*, può avvenire che essa venga tamponata dalle strutture ossee posteriormente o, anteriormente, dal peritoneo parietale che riveste l'aorta e che, seppur elastico, contrasta il rapido formarsi dello spandimento ematico specie quando questo abbia raggiunto un certo volume. Di norma la raccolta ematica infiltra la radice del meso e, lungo lo psoas, si estende dalla fossa iliaca sinistra alla loggia renale. L'improvviso aumento volumetrico della massa pulsante, lo stato di shock e un dolore acuto e violento che dall'epigastrio si irradia verso il fianco e in basso verso i glutei, la regione perineale e la radice degli arti fa sospettare l'eventualità della rottura retroperitoneale che è, per altro, tra le più frequenti.

Meno frequente, è il caso della rottura *in peritoneo*, ma con un quadro evolutivo molto più rapido verso lo shock emorragico irreversibile e l'*obitus*. In questo caso, infatti, niente si oppone all'emorragia che avviene in una cavità molto ampia come quella peritoneale libera. Non molto frequente è la rottura *in organi cavi*, per lo più in duodeno. In questi casi la sintomatologia, caratterizzata da dolori addominali ed emorragie digestive di varia entità, sino alla melena o all'ematemesi, con grave ipotensione, tachicardia e tachipnea, può generare confusioni diagnostiche con l'ulcera gastroduodenale sanguinante, la rottura di varici esofagee, l'infarto meseraico. Di solito l'a. si rompe (nel 70-80% dei casi) nella 2ª porzione duodenale, più raramente nel colon o in altre anse intestinali. Talora la rottura interessa le vie urinarie con ematuria franca e segni vicini a quelli della colica renale. La rottura dell'a. può anche avvenire a carico delle *strutture venose* locoregionali (vene iliache, vena cava inferiore) dando origine a una fistola arterovenosa di notevole portata. In questi casi avremo un *thrill* alla palpazione molto evidente e i quadri dinamici tipici della fistola arterovenosa: calo pressorio arterioso a valle (senza, ed è importante, una ipotensione grave omerale) con ischemia degli arti, ipertensione venosa periferica (edemi periferici), e scompenso congestizio destro. La rottura aneurismatica può o meno essere preceduta da una fase detta di «fissurazione», in cui la piccola soluzione di continuo sulla parete aortica viene tamponata da un coagulo. Tale fase, che può precedere la rottura di pochi minuti ma anche di qualche giorno, si manifesta con gli stessi sintomi che saranno poi tipici del quadro clinico conclamato ma con dolori meno violenti e duraturi e senza alterazioni cardiocircolatorie. Il riconoscere questa fase, quando e se si presenta, è di estrema utilità, poiché può permettere un ricovero d'urgenza e una terapia chirurgica in condizioni meno al limite, e quindi una migliore prognosi.

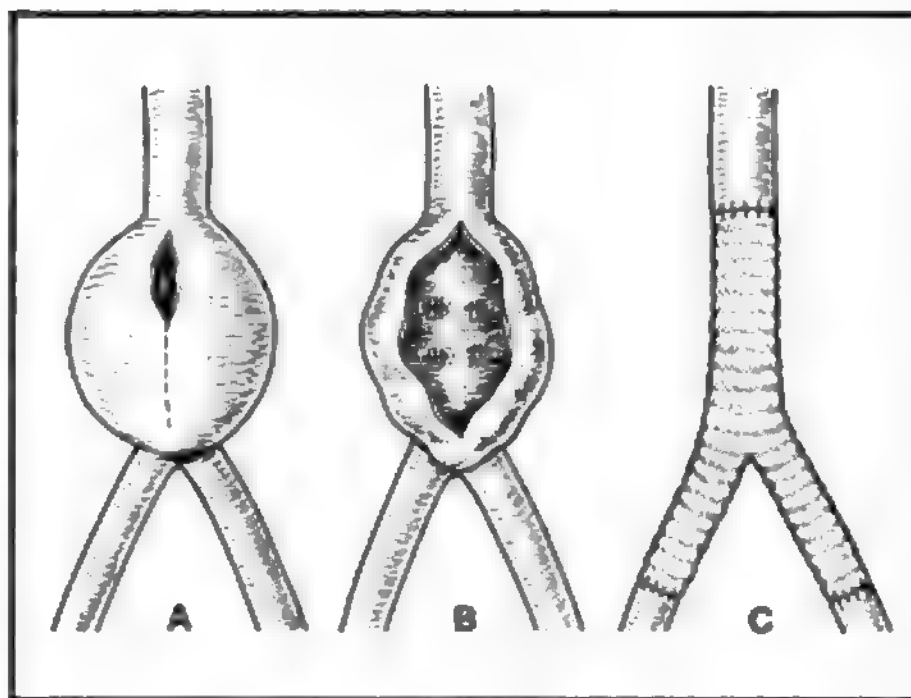



Fig. 7. Ricostruzione per a. addominale: dopo aver isolato l'a. dal peritoneo posteriore (*A*), lo si isola e si clampa. Poi lo si incide, si tolgono i trombi endoluminali e si suturano le arterie lombari dall'interno (*B*). Infine (*C*) si ricostruisce la continuità vascolare con una protesi aorto-bisiliaca.

Per quanto attiene all'*indicazione chirurgica*, si deve ricordare come il 40% dei casi non trattati va a morte per rottura dell'a. entro 12 mesi, e il 100% entro i 5 anni, che la mortalità operatoria è, in interventi in fase di rottura, superiore al 50%, e che la mortalità negli interventi effettuati in elezione oscilla sul 2-4%. Se poi teniamo presente che un paziente portatore di a. muore il più delle volte solo per la sua rottura e che non esistono differenze significative della mortalità operatoria in base all'età del malato, ne deriva che tutti gli a. addominali dovrebbero essere operati non appena diagnosticati. Pur tuttavia questi malati presentano spesso segni di lesioni aterosclerotiche a carico di altri distretti (coronarie, carotidi, etc.) talora anche gravi, e non infrequentemente sono ipertesi o con deficit epatici o renali. Ciò significa che la scelta chirurgica deriverà da una attenta valutazione delle condizioni generali del malato, dalla sua età, dalla dimensione e dall'evolutività dell'a. e che, in caso di persone anziane portatrici di piccoli a. asintomatici non dolorosi, e con antecedenti cardiaci e cerebrali, potrà trovare posto anche una tattica attendistica.

La *terapia chirurgica* consiste nell'incisione dell'a. e sostituzione con protesi mediante anastomosi termino-terminale portata in alto sull'aorta sottorenale e, in basso, sulle iliache o sulle femorali. La via d'accesso, è per lo più, addominale. Dopo aver inciso il peritoneo posteriore, identificata la vena mesenterica inferiore, la vena cava inferiore, gli ureteri e la vena renale sinistra, si procede a escludere l'a. mediante clampaggio a monte e a valle e, dopo aver legato dall'interno le arterie lombari, si posiziona la protesi (fig. 7). Come atto complementare si correggono eventuali steno-ostruzioni femorali, per lo più portando l'anastomosi, anziché sull'asse iliaco, sull'arteria femorale a valle della stenosi. È importante che si salvaguardi il più possibile la vascolarizzazione viscerale e ciò può comportare o la rivascolarizzazione di almeno una delle due arterie ipogastriche (nei *bypasses* aortoiliaci) o il reimpianto dell'arteria mesenterica inferiore (nei *bypasses* aortofemorali) eventualmente previa sua endoarteriectomia ove risultasse occlusa.

V. anche: ARTERIE*, *chirurgia*.

Aneurismi dissecanti dell'aorta

Con questo termine, coniato da Laennec nel 1826, si intende una grave lesione dell'aorta caratterizzata dalla lacerazione, in una data zona, dell'intima e dal passaggio del sangue nella tunica media, con conseguente allontanamento tra loro delle tuniche e aumento di volume dell'aorta. Pertanto il termine «a. dissecante» non appare esatto, poiché si ha più propriamente una «dissezione della parete» cui seguirà, dopo mesi o anni, la formazione di un a., localizzato o non.

Epidemiologia. – Tale forma può colpire malati di ogni età, ma per lo più si manifesta alla 6ª decade di vita (60%), o al di là dei 70 anni (30%), mentre più raramente la si vede in soggetti sotto i 40 anni (10%), anche se Schwartz riporta un caso di un bambino di appena 14 mesi. Predilige il sesso maschile, con un rapporto di 3:1 secondo alcuni AA., di 2:1 secondo altri. La sua incidenza non appare molto elevata (Hirst 1 caso su 363 autopsie, Wanen 1 su 300, Ventura 1 su 430) ma sembra incrementarsi nel tempo.

Etiopatogenesi. – Per quanto concerne l'etiopatogenesi, molto discussa, rinviamo alla voce AORTA*, *aneurisma dissecante*.

Classificazione. – Sulla base degli elementi anatomici e clinici oltre che angiografici, DeBakey nel 1955 ha classificato gli a. dissecanti in 3 tipi (fig. 8).

Tipo I: in questo caso la dissezione inizia dalla regione sopravalvolare aortica e si estende distalmente sino talora alla biforcazione iliaca, interessando tutti i grossi rami sia dell'arco che del tratto addominale, e può interessare anche le arterie coronariche e dare un'insufficienza valvolare aortica. Sfortunatamente quasi la metà degli a. dissecanti è di questo tipo, avendo un'incidenza del 44%.

Tipo II: più limitato, interessando solo l'aorta ascendente sino al tronco anonimo. Secondo per frequenza al solo tipo I, presenta anch'esso gravi problemi chirurgici e lo si ritrova nel 34% dei casi.

Tipo III: interessa l'aorta discendente e si origina dopo la succlavia sinistra. Può limitarsi alla sola aorta toracica (sottogruppo A) e allora, essendo localizzato, può essere facilmente corretto chirurgicamente, o interessare anche il tratto addominale (sottogruppo B) e allora si può effettuare solo un'asportazione parziale della dissezione. L'incidenza globale percentuale del tipo III è pari al 22% circa.

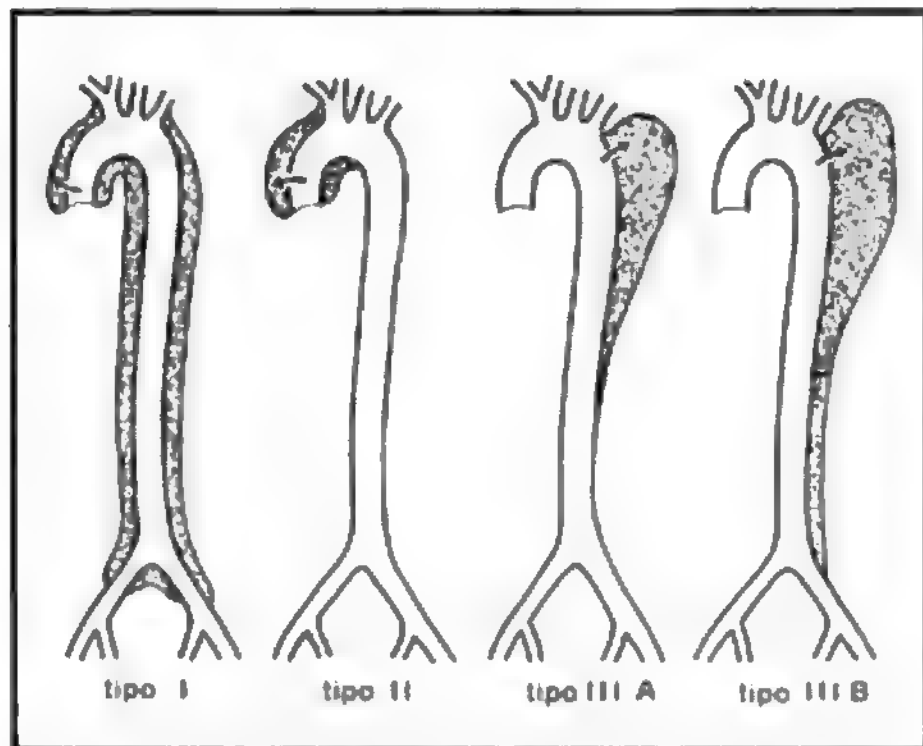



Fig. 8. Classificazione secondo DeBakey degli a. dissecanti.

Per la classificazione di Miller *et al.* (1979), si rinvia alla voce AORTA*.

Anatomia patologica. – Le due caratteristiche principali sono la lacerazione trasversale dell'intima e della media (che interessa circa la metà della circonferenza aortica) e la separazione della media dell'aorta. Secondo Roberts la lacerazione intimale si localizza nel 70% dei casi all'aorta ascendente, nel 10% all'arco e nel 20% all'aorta discendente (18% a carico del tratto toracico e 2% a carico del tratto addominale). Per Miller *et al.* invece l'aorta discendente è interessata in oltre il 30% dei casi. Secondo la classificazione di DeBakey la dissezione origina nel 78% dei casi a carico dell'aorta ascendente, poco dopo (2-3 cm) le semilunari aortiche. Essa è in corrispondenza della parete anteriore o posteriore, disposta trasversalmente, lunga dai 2 ai 4 cm, e a margini irregolari o frastagliati. Nel restante 22% dei casi la dissezione è a carico dell'aorta discendente. Non vanno comunque dimenticati dei casi particolari, in cui la dissezione è in corrispondenza del dotto di Botallo, o alla sommità dell'arco, tra tronco anonimo e carotide sinistra, oppure multipla, con quadri di dissezione svariatamente associati tra loro. Una volta che sia iniziata la dissezione, essa poi si propaga rapidamente verso la periferia e, se non incontra qualche anomalia parietale che la fermi, come ad es. stenosi o lesioni aterosclerotiche importanti, in pochi minuti interessa l'intero vaso (Roberts) e nel 50% dei casi si estende sino alla periferia dell'arteria.

Tenendo conto di ciò, si può dire che tanto più anziano (e quindi con lesioni aterosclerotiche) è il malato, tanto più limitata è la dissezione. Inoltre il processo dissecante può portare a interessamento delle arterie coronariche e a insufficienza valvolare aortica per prolasso endoluminale di una o più cuspidi valvolari. A valle invece possono essere coinvolti i grossi rami arteriosi, come le carotidi, le succlavie, le renali e le iliache. Non raro è il coinvolgimento delle arterie intercostali con conseguenti lesioni del midollo spinale esitanti in paraplegie (6 casi su 125 pazienti, nella casistica di Spencer).

Evoluzione. – La più frequente è la rottura dell'avventizia con successiva emorragia in organo cavo (pericardio, atrio sinistro) o in cavo libero (pleura sinistra, mediastino, retroperitoneo); le conseguenze che ne derivano più spesso sono l'emopericardio (64%) e l'emotorace (14%). Alla rottura, segue quasi costantemente l'*obitus*, specie quando l'a. sia del tipo I. Ciò perché l'avventizia nel tratto intrapericardico dell'aorta è molto sottile e facilmente cede portando al tamponamento cardiaco acuto. A seconda delle varie casistiche, la percentuale di morte va dal 78% (Ventura e Sbarigia, 1988), al 91% (Hirst) dei casi non trattati. Rispetto al momento della diagnosi, l'*obitus* si ha per Roberts nel 30% entro 24 h, nel 50-75% entro 15 giorni, nel 90% entro 12 mesi, mentre per Hirst la mortalità è del 74% nelle prime due settimane e del 90% entro 3 mesi. Ciò spiega perché, oggi, ci si è orientati verso il trattamento chirurgico immediato. Per altro, un 15-20% dei soggetti sopravvive all'a. poiché esso riesce a riaprirsi in aorta a valle. Questo «rientro» cui segue la cosiddetta «guarigione anatomica» (o «a. guarito») porta alla formazione della cosiddetta aorta a «doppia canna» o a «canna di fucile». In questi casi non è raro vedere rami che originano talora dal lume vero, talaltra dal lume falso, con un'ampia varietà di bizzarrie circolatorie non classificabili e che sono variamente presenti nello stesso soggetto (ad es. un'arteria renale o entrambe che originano dal lume falso e, contemporaneamente, anche un'iliaca che prende origine dalla dissecazione, e così via). Tutto ciò, unito all'eventuale cointeressamento delle varie arterie, bene spiega la varietà sintomatologica e i multiformi quadri clinici che ne derivano, e, quindi, la difficoltà della diagnosi. Per altro essa è possibile solo se la malattia lo permette, cioè solo nei casi in cui, alla formazione dell'a. non seguano troppo rapidamente la rottura e l'*obitus*.

Quadri clinici. – 3 sono i possibili quadri riscontrabili:

1) *quadro acuto*: nel 70% dei casi l'evoluzione è rapida e porta a morte il paziente al massimo entro 48 h dall'inizio della lacerazione;

2) *quadro subacuto*: in circa il 15-20% dei casi, la rottura avviene entro 15 giorni dall'esordio. Tale relativo lasso di tempo permette talora la comparsa di una sintomatologia che, se ben interpretata e in tempi brevi convalidata, permette di giungere alla fase terapeutica prima dell'*obitus*;

3) *quadro cronico*: riguarda quel 10-15% dei pazienti in cui l'a. «rientrando a valle», guarisce. Pertanto in questi casi il malato sopravvive alla dissecazione e un suo eventuale *obitus* non dipende dalla rottura dell'a.

Manifestazioni cliniche. – Sono dominate dal dolore, presente nell'80% dei casi. Esso è caratteristicamente toracico, per lo più retrosternale, atroce, di tipo trafittivo, a esordio brusco, rapidamente ingravescente e tende col tempo ad attenuarsi. La rapidità di aggravamento e il miglioramento col passare dei minuti lo differenziano dal dolore da infarto che cresce più lentamente ed è più persistente. Normalmente il dolore è localizzato anteriormente negli a. dell'aorta ascendente mentre è posteriore nei casi di a. dell'aorta discendente.

L'esordio clinico è, in circa la metà dei casi, catastrofico, con tachicardia, dispnea, ischemia periferica, sudorazione algida, dolore violento, gravissimo stato di sofferenza del malato. Però Roberts (1981) ricorda come sia frequente (70-80%) trovare non un'ipotensione ma bensì una grave ipertensione con vasocostrizione, che contrasta nettamente con il quadro clinico. Talora, ma raramente (20-30%), compare un soffio diastolico aortico, che indica il distacco di una cuspide valvolare, e che è di grande aiuto diagnostico, mentre i segni dello sfregamento pericardico sono meno frequenti e talora non indicativi. Infine si possono ritrovare i segni dell'ischemia cerebrale o midollare (monoplegie, paraplegie), disturbi della sensibilità, perdita del controllo sfinterico, oppure quadri di addome acuto o di ischemia degli arti superiori o inferiori, etc.

Come si vede il corredo sintomatologico appare non univoco e spesso fuorviante, il che spiega come, anche per lo scarso tempo a disposizione, solo nel 15-20% dei casi (18% secondo Ventura e Sbarigia) sia possibile porre con esattezza la diagnosi. Anche i dati delle metodiche diagnostiche strumentali possono non essere del tutto chiarificatori. L'indagine che va effettuata per prima (e talora non c'è tempo per effettuare altre indagini) è la radiografia del torace che mostra sia segni diretti (allargamento della «silhouette» aortica) che indiretti (dislocazione tracheale, cardiomegalia, slargamento mediastinico, versamento pleurico, etc.). L'ECG è di notevole aiuto permettendo di escludere un infarto del miocardio in atto. L'ecografia e la T.A.C. non sembrano essere molto utili in fase acuta, mentre lo sono di più in fase cronica potendo evidenziare un doppio lume arterioso.

L'esame diagnostico più utile, essenziale addirittura in molti casi, è l'*aortografia* che non solo evidenzia la dissecazione ma localizza la lacerazione e dà utili informazioni sull'eventuale interessamento dei rami aortici, permettendo anche di sospettare un'imminente rottura. Pertanto in pazienti anche con il solo sintomo dolore, purché esso abbia determinate caratteristiche, è da prescriversi tale indagine che, sola, può chiarire il quadro, che, ripetiamo, non va confuso con un infarto del miocardio.

Terapia. – È frequentemente chirurgica. Essa può avere o meno un'indicazione di urgenza. Evidentemente segni evidenti di shock e di emorragia pericardica, o un brusco peggioramento della sintomatologia portano a interventi in urgenza. Negli altri casi conviene per prima cosa instaurare una *terapia medica* ipotensiva sia per migliorare la perfusione cardiaca, cerebrale e renale, che per poter tranquillamente programmare l'esame angiografico. In tal modo si può meglio valutare il tipo di a.: infatti gli a. dissecanti del I e II tipo di DeBakey, poiché facilmente interessano i rami dell'arco e si rompono in una alta percentuale, devono essere operati quasi sempre, mentre nel III tipo, data la buona percentuale di lacerazioni di rientro, spesso si opta per una attenta terapia medica ipotensiva.

Per quanto riguarda la *terapia chirurgica*, è ormai in disuso la semplice sutura della lacerazione iniziale, mentre ancora usata è la tecnica della fenestrazione aortica, creando cioè un «rientro» chirurgico della dissezione. Peraltro oggi si preferisce obliterare il doppio lume a monte e a valle (negli a. di tipo I) o ricorrere alla sostituzione protesica dell'aorta, eventualmente con reimpianto delle arterie coinvolte (nei tipi II e III).

Pertanto, ricapitolando, di fronte a un sospetto a. dissecante si deve, se il quadro clinico lo consente, per prima cosa combattere l'ipertensione, migliorare l'attività contrattile del miocardio e l'irrorazione cerebrale e renale. Successivamente si ricorre all'angiografia e, sulla sua scorta, si programma l'atto chirurgico o si pone sotto controllo farmacologico il malato, pronti però a cogliere ogni sia pur piccolo segno che indichi la necessità dell'intervento. In tal modo, tolti i casi operati in urgenza, la prognosi di questi malati risulta essere oggi molto migliorata, giungendo al 76% ai 5 anni e al 37% ai 10 anni (Miller *et al.*, 1980), tenendo presente che il 61% delle morti tardive era da imputarsi a fattori cardiaci o cerebrali. Tali incoraggianti risultati dipendono, in eguale misura, dalla standardizzazione della tattica chirurgica, dalle migliorate tecniche anestesiologiche e di rianimazione e dalla maggiore affidabilità dei farmaci ipotensivi, come i betabloccanti, che possono essere facilmente associati, ad es., all'α-metildopa o alla idralazina e al prazosin.

Aneurismi periferici

La localizzazione periferica degli a., cioè al di fuori della cavità cranica, toracica e addominale, è rara. Tra questi la localizzazione più frequente è quella poplitea, cui seguono la femorale, la carotidea e la succlavia. Alcune caratteristiche accomunano queste diverse localizzazioni. La loro etiopatogenesi, se si escludono le forme congenite e traumatiche, è quasi esclusivamente arteriosclerotica dato che, oggi, le forme luetiche o micotiche sono praticamente scomparse. Data la loro etiopatogenesi, questi a. insorgono dalla 5ª decade di vita in poi, ma compaiono più precocemente negli ipertesi. Spesso si accompagnano a segni di arteriosclerosi in altri organi e sono non infrequentemente associati ad a. in altre sedi, tanto da far parlare di «malattia polianeurismatica». Tipicamente sono appannaggio del sesso maschile.

Data la loro sede superficiale essi vengono facilmente individuati e, quindi, sottoposti a terapia spesso prima che riescano a dare complicazioni. Essi, più che verso la rottura, evolvono verso le embolizzazioni periferiche e la trombosi, portando quindi all'ischemia e alla gangrena. In genere, data la tortuosità dell'arteria, è possibile isolare a monte e a valle il vaso e procedere all'asportazione dell'a. e alla ricostruzione della continuità vascolare con protesi sintetiche o, meglio, con un tratto di vena safena o di vena cefalica, con esito per lo più favorevole. Ad es. Howel *et al.* (1966) su 400 casi trattati, lamentano solo il 3% di complicanze severe e, nei pazienti operati con polsi periferici presenti, solo un caso in cui fu necessario amputare l'arto.

1. *Aneurismi poplitei.* – Sono, tra le forme periferiche le

più frequenti, raggiungendo il 70%. In circa il 25% dei casi sono bilaterali e, in 1 caso su 2, colpiscono soggetti ipertesi con segni di arteriosclerosi spesso polidistrettuale (miocardica, cerebrale, etc.). Sono di norma di piccole dimensioni (3-4 cm) e decorrono a lungo silenti, esordendo per lo più con improvvisi fatti embolici periferici o con trombosi, cui segue l'ischemia acuta, tibiale o poplitea, che spesso non permette il salvataggio dell'arto. La loro tendenza all'evoluzione «maligna» è alta, superando il 60% (Hara e Thompson). La sintomatologia è, prima dell'evento tromboembolico, scarsa. Infatti nei casi non totalmente asintomatici, il paziente per lo più casualmente scopre nel cavo popliteo una piccola tumefazione pulsante, a crescita lenta, che solo raramente comporta dolorabilità o dolenzia locale o disturbi nella deambulazione. Non raramente, per contro, si ha un esordio brusco con ischemia di gamba e solo un'attenta palpazione del cavo popliteo può evidenziare, e non sempre, una massa che, se trombosata, può anche non essere pulsante.

Nei rari casi di a. voluminosi, allora si potranno associare anche tromboflebiti e nevriti legate alla compressione delle strutture venose e/o nervose vicine.

Per quanto riguarda l'embolia distale, ricordiamo come siano caratteristiche le microembolizzazioni, anche ripetute, con interessamento delle arterie di minor calibro e infarti cutanei a carico dell'avampiede, delle dita e delle regioni anteriori della gamba. In altri casi, invece, si hanno occlusioni acute, emboliche, degli assi tibioperonieri e, quindi, il classico quadro dell'ischemia acuta (dolore violento, arto freddo, assenza dei polsi periferici, etc.). La evoluzione più frequente, però, è la trombosi della sacca aneurismatica. Essa può essere brusca e allora porta alla ischemia acuta, oppure può instaurarsi lentamente, con formazione di un circolo collaterale di compenso, per lo più insufficiente, con *claudicatio* da sforzo che porta spesso a errate interpretazioni diagnostiche.

La trombosi è favorita nella sua insorgenza dalla mobilità dell'articolazione del ginocchio. Ciò porta facilmente al *kinking* dell'arteria, e, quindi, alla trombosi che, specie nelle forme a sviluppo lento, può estendersi sia cranialmente, interessando l'asse femorale superficiale, sia, più spesso, distalmente, portando all'occlusione trombotica del tronco tibioperoniero.

Più raramente si ha la rottura dell'a. segnalata da un improvviso dolore locale. Essa può avvenire in una vena poplitea, creando una fistola arterovenosa ad alta gittata, oppure nella loggia poplitea con formazione di un ematoma che infiltra le strutture muscolari adiacenti e comprime le formazioni venose e nervose locali.

La diagnosi si basa su un'accurata palpazione del cavo popliteo a malato in decubito prono e gamba semiflessa sulla coscia. Pur tuttavia, spesso, specie in caso di trombosi, come già ricordato, tali ricerche risultano negative. Si dovrà allora fare ricorso ad altre metodiche. L'esame radiografico, in un buon numero di casi, può far sospettare l'a., evidenziando delle calcificazioni locali. Molto utili sono anche l'ecotomografia (fig. 9), la T.A.C. e l'RMN, che permettono non solo di individuare l'a. ma anche di differenziarlo da masse di altra natura, come ad es. le cisti di Baker. Una valutazione ultrasonografica Doppler permetterà poi, valutando l'emodinamica arteriosa a valle, di decidere correttamente un programma terapeutico, dando utili informazioni sia sull'entità del circolo collaterale che sullo stato degli assi tibiali, mentre la capacità di accoglimento del circolo periferico può essere indagata mediante indagine reografica. Infine, sia per chiarire i casi dubbi che per meglio valutare dimensioni ed estensione dell'a., entità del circolo di compenso e stato dell'albero arterioso a valle, si può effettuare un'indagine arteriografica (fig. 10).

Una volta posta la diagnosi, data l'alta incidenza di complicanze si impone il ricorso alla terapia chirurgica diretta con apertura della sacca, sutura dei rami genicolati e ricostruzione con vena o con protesi sintetica della continuità arteriosa. Tale atto terapeutico ha la sua maggiore efficacia quando venga effettuato in soggetti asintomatici, poiché la comparsa delle complicanze rende percentualmente molto più elevato il numero delle amputazioni, o talora rende impossibile la terapia chirurgica. Solo in casi particolari, cioè in soggetti in cattive condizioni generali e con circolo di compenso sufficientemente sviluppato, può instaurarsi una terapia conservativa. In caso di occlusione acuta si può, inizialmente, ricorrere a una disostruzione mediante cateteri a palloncino di Fogarty.

2. *Aneurismi femorali*. – Rappresentano il 20% degli a. periferici. Per lo più interessano l'asse comune o il superficiale (e talora entrambi), mentre raramente colpiscono la femorale profonda. Come etiopatogenesi e capacità evolutive sono sovrapponibili alle forme a localizzazione poplitea da cui si differenziano solo per la sede. Pertanto anch'essi tendono a decorrere asintomatici o quasi, dando al

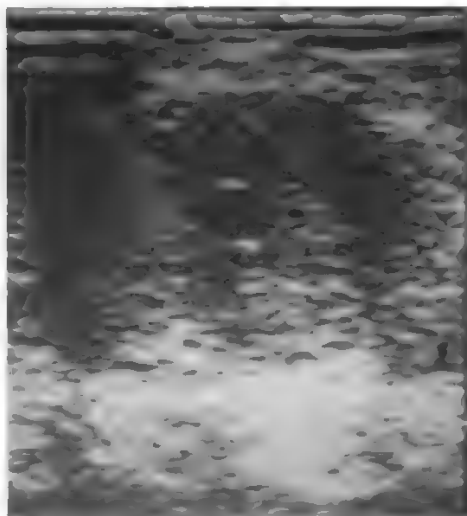
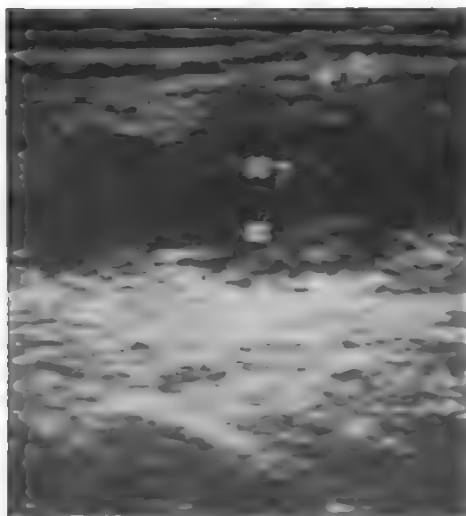



Fig. 9. A. popliteo. La valutazione ecografica pone in evidenza la presenza di una dilatazione aneurismatica a carico dell'arteria poplitea bilateralmente, valuta le dimensioni, la pulsatilità, il lume residuo e la presenza di eventuali trombi parietali.

Fig. 10. In questo caso l'indagine arteriografica, condotta solo in proiezione anteroposteriore, non è in grado di evidenziare altro che segni di irregolarità parietali a destra e la presenza di una ostruzione a carico dell'arteria femorale superficiale sinistra all'origine, con esile rivascolarizzazione poplitea tramite rami muscolari («poplitea sospesa»). Questo caso evidenzia bene la necessità da parte del clinico di specificare il sospetto diagnostico e l'obbligo da parte del radiologo di ricorrere anche a proiezioni laterali.

più una sensazione sia soggettiva che oggettiva di una massa pulsante al terzo superiore di coscia, sino alla complicanza trombotica o embolica. A differenza delle forme poplitee, gli a. femorali danno quadri ischemici più estesi ma, nei casi a evoluzione lenta, l'asse femorale profondo, per lo più indenne, può talora consentire rivascolarizzazioni distali più valide. Analogamente a quanto detto per gli a. poplitei, la diagnosi si avvale della valutazione radiografica diretta, dell'ecotomografia, della T.A.C., dell'RMN dell'esame Doppler e dell'arteriografia.

La terapia è, meno casi particolari, di natura chirurgica con asportazione dell'a. e sua sostituzione con vena o con protesi sintetica, talora, specie nelle forme doppie, con innesto a Y per preservare l'asse profondo.

3. *Aneurismi carotidei.* – La loro incidenza è bassa (Beall: 7 casi su 2300 a. osservati) e si localizzano quasi sempre a carico dell'asse primitivo, subito prima della sua biforcazione. Tale loro localizzazione esocranica ne favorisce la diagnosi, poiché è il malato stesso, quasi sempre, a notare la presenza di una massa pulsante al collo. Le valutazioni Doppler ed ecotomografica permetteranno di confermare la diagnosi eliminando i casi di scoliosi carotidea, di *kinking* o di tumefazioni solide (linfonodi, tumori del glomo carotideo, etc.), mentre l'angiografia permetterà di definirne i rapporti e darà utili dati sulla circolazione endocranica.

Dati i rischi di embolie cerebrali o di trombosi carotidee (le rotture sono percentualmente più rare) tali a., una volta scoperti, vanno il più rapidamente possibile asportati chirurgicamente.

V. anche: CAROTIDE, TROMBOSI DELLA*.

4. *Aneurismi della succlavia.* – Sono per lo più dovuti a compressione ossea e/o muscolare, per cui si ritrovano nella ben nota sindrome dello stretto toracico superiore (*thoracic outlet syndrome*). Solo raramente sono di natura arteriosclerotica. Come evoluzione, prognosi e terapia non si discostano da quelli femoropoplitei, salvo che essi danno, ovviamente, una sintomatologia tromboembolica a carico dell'avambraccio e della mano.

5. *Aneurismi viscerali.* – La localizzazione degli a. a carico delle arterie splancniche è indubbiamente evento raro. Essi possono interessare qualsiasi arteria ma prediligono la localizzazione renale e splenica. La loro incidenza percentuale è andata aumentando da quando il ricorso alle indagini arteriografiche è divenuto più frequente.

Per quanto riguarda gli *a. renali*, sono di dimensioni per lo più contenute (1-3 cm) e per lo più hanno una caratteristica calcificazione eccentrica che radiologicamente dà la ben nota immagine ad «anello con sigillo». Non risultano prevalenze di lato o di sesso, mentre per l'età essa oscilla sui 50-60 anni. Per quanto riguarda il loro aspetto macroscopico, essi possono essere fusiformi o sacciformi. I primi sono per lo più post-stenotici e quindi si associano a ipertensione nefrovascolare, mentre i sacciformi sono apparentemente congeniti, non si associano necessariamente a ipertensione arteriosa decapitata e si localizzano per lo più alle biforcazioni. Raramente si rompono e spesso, almeno i sacciformi, decorrono misconosciuti. La sintomatologia è sfumata, e associa dolori gravativi addominali o al fianco a, talora, ematuria, e ipertensione. La diagnosi, data la negatività dell'esame obiettivo e la presenza solo di segni indiretti all'urografia e alla renografia (segni da ischemia e da infarto parenchimale) è essenzialmente angiografica. La scelta terapeutica dipende dal volume dell'a. e dalla concomitante esistenza di ipertensione nefrovascolare.

Gli *a. splenici* sono rari e, curiosamente, sono più frequenti nel sesso femminile, anche se la loro patogenesi resta arteriosclerotica. Sono di norma di piccole dimensioni (2-3 cm) e interessano il tronco principale dell'arteria. Di solito decorrono asintomatici e sono causa di gastralgia o dolori epigastrici che spesso fanno porre diagnosi di gastrite. Talora si hanno disturbi gastroenterici aspecifici, come nausea, vomito, alvo diarroico o, al contrario, stipsi. Spesso il segno chiarificatore è dato da un'emorragia gastrointestinale, per rottura in organo cavo, ma talora si ha la rottura improvvisa in cavo peritoneale, spesso «a due tempi», poiché, all'inizio, la rottura, che avviene nel piccolo omento, viene tamponata per 12-24 h. Talora la rottura avviene in gravidanza, specie nella sua ultima fase. Però la rottura, anche se evento spesso mortale, è relativamente poco frequente. Nonostante ciò quando si diagnostichi (e spesso ciò avviene casualmente nel corso di un'indagine angiografica eseguita per altra causa), l'a. va asportato e ciò comporta anche la splenectomia.

Bibliografia

Anton G. E. *et al.*, *J. Vasc. Surg.*, 1986, **3**, 125.
Bennett D. E., Cherry J. K., *Surgery*, 1967, **61**, 516.
Cambria R. P. *et al.*, *J. Vasc. Surg.*, 1988, **7** (2), 199.
Crawford E. S., Cinqualbre J., *Aneurysmes de l'aorte thoraco-abdominale*, in *Encyclopédie Medico-Chirurgicale*, Paris, Techniques Chir., Chir. Vascul., 1983, 43150, 4.8.1.
Cullilord A., Avvaliotis B., Shemin R. *et al.*, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1983, **85**, 98.
DeBakey M. E., Cooley D. A., Czech O., *Ann. Surg.*, 1955, **142**, 586.
DeBakey M. E., Cooley D. A., Crawford E. S. *et al.*, *J. Thorac. Surg.*, 1958, **36**, 393.
DeBakey M. E., Crawford E. S., Garrett H. E. *et al.*, *Ann. Surg.*, 1965, **162**, 650.
DeBakey M. E., Henly W. S., Cooley D. A. *et al.*, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1965, **49**, 130.
Estes J. E. jr., *Circulation*, 1950, **2**, 258.

Fiorani P., Pistolese G. R., Faraglia V. *et al.*, *Arch. Chir. Torac. Cardiovasc.*, 1983, **5**, 85.
Fiorani P. *et al.*, *Elementi di patologia e chirurgia vascolare*, 1988, Delfino, Roma.
Hirst A. E., Johns V. J., Kime S. W., *Medicine (Baltimore)*, 1958, **37**, 217.
Howell J. F., Crawford E. S., Morris G. C. jr., Garrett H. E., DeBakey M. E., *Surg. Clin. North. Am.*, 1966, **46**, 1966.
Liddicott J. E., Bekassy S. M., Rubio P. A. *et al.*, *Circulation*, 1975, **51-52** (suppl. 1), 202.
McCollum C., Graham J. *et al.*, *J. Trauma*, 1979, **19**, 248.
Miller D. C., Stinson E. B. *et al.*, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1979, **78**, 365.
Miller D. C., Stinson E. B., Oyer P. *et al.*, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1980, **79**, 388.
Miller D. C., Stinson E. B., Shumway N. E., *World J. Surg.*, 1980, **4**, 571.
Omoto R. *et al.*, *World J. Surg.*, 1987, **11** (5), 604.
Pernes J. M. *et al.*, *J. Comput. Assist. Tomogr.*, 1987, **11** (6), 975.
Roberts W., *Am. Heart. J.*, 1981, **101**, 195.
Schwartz S. I., *Principi di chirurgia*, 1987, UTET, Torino.
Shumacker H. B., *World J. Surg.*, 1980, **4**, 503.
Spencer F. C., *Malattie dei grossi vasi*, in Schwartz S. I. ed., *Principi di chirurgia*, 1987, UTET, Torino.
Spielmann R. P. *et al.*, *ROFO*, 1988, **148** (2), 121.
Ventura, Sbarigia, *Dissecazione aortica*, in Fiorani P. *et al.*, *Elementi di patologia e chirurgia vascolare*, 1988, Delfino, Roma, pp. 307-318.
Wolfe W., *Ann. Surg.*, 1980, **192**, 658.

LUIGI GIOFFRÈ, CLAUDIO BENVENUTI E M. ROSARIA CRIMI

Errata-corrige

1) Vol. I, col. 2006: penultima e ultima riga:
(a. *sacciformi, navicolari, fusiformi, cilindrici* o *imbutiformi, cirsoidei*; fig. 1)
corrige
(a. *sacciformi, navicolari, fusiformi, cilindrici, cirsoidei*; fig. 1)
2) Vol. I, col. 2007: didascalia fig. 1:
b) cilindrico o imbutiforme;
corrige
b) cilindrico;

ANFETAMINA [v. vol. I, col. 2227]

Dalla comparsa di questa voce sulla II ed. dell'EMI, l'interesse medico e sanitario per le anfetamine è andato progressivamente declinando. Tenuto conto che l'uso terapeutico delle a. è estremamente limitato, e peraltro controverso, come nel caso dell'obesità (v. ANORESSICI FARMACI*) o del comportamento ipercinetico del bambino, è da ritenersi che a questo declino abbia principalmente contribuito il sempre minore interesse che questi farmaci hanno suscitato come sostanze d'uso ricreazionale, o come mezzo per aumentare le prestazioni fisiche e intellettuali. L'uso delle a. per questi scopi si era notevolmente diffuso anche in Italia durante gli anni '50 e '60. Il mutare del clima culturale, soprattutto giovanile, della fine degli anni '60 e il rigido controllo legale introdotto poco dopo sono da ritenersi i principali fattori che hanno portato al contrarsi dell'uso delle a. fino all'attuale insignificante livello. Sarebbe tuttavia illusorio considerare il declinare dell'abuso di a. come un indice dell'estinguersi dell'interesse verso le droghe psicostimolanti: testimonia il contrario il rampante diffondersi dell'abuso di cocaina (v. COCAINISMO*) che è in atto da qualche anno negli U.S.A. e che sta coinvolgendo anche l'Italia.

Ciononostante, le a. continuano a essere oggetto di studio per la complessità delle loro azioni neuropsicofarmacologiche. Uno sforzo notevole è stato compiuto nel tentativo di individuare i meccanismi molecolari responsabili del loro potenziale d'abuso. Questi studi hanno posto in evidenza come le proprietà di rinforzo positivo delle a. siano dovute alla stimolazione di meccanismi dopaminergici. Infatti, il comportamento di autosomministrazione di a. nell'animale sperimentale è bloccato dalla preventiva somministrazione di neurolettici antidopaminergici. Questi farmaci sono in grado di bloccare anche le proprietà stimolodiscriminative delle a. Gli stessi meccanismi molecolari sembrano quindi essere alla base del comportamento di abuso sia delle a. che della cocaina.

Le informazioni raccolte negli ultimi 10 anni suggeriscono che nell'animale sperimentale l'assunzione cronica di a., particolarmente di metanfetamina, può essere causa di neurotossicità a carico dei neuroni dopaminergici e, in minor misura, di quelli serotoninergici. Nel caso della degenerazione dei neuroni dopaminergici, il meccanismo d'azione sembra legato alla massiccia liberazione di dopamina nello spazio sinaptico e all'inibizione delle monoaminossidasi prodotta dalle alte concentrazioni di a. La dopamina verrebbe quindi convertita non enzimaticamente in 6-idrossidopamina che, captata dalle terminazioni presinaptiche e accumulatasi in esse, ne provocherebbe la degenerazione. Causa immediata di tale degenerazione sarebbe l'autossidazione della 6-idrossidopamina con conseguente formazione di radicali liberi e denaturazione delle macromolecole della struttura sinaptica.

Con meccanismo simile, e cioè con formazione di 5,6-diidrossitriptamina, avverrebbe la degenerazione delle fibre serotoninergiche. È interessante osservare che una azione neurotossica altamente selettiva per le vie serotoninergiche (la cosiddetta *ecstasy*) è svolta dal MDA e dal MDMA (metilendiossianfetamina e metilendiossimetilanfetamina), derivati metilendiossi delle a. dotati di attività allucinogena. Non è comunque ancora noto se, e in quale misura, questi effetti siano riproducibili nell'uomo.

Un ulteriore motivo di ricerca nel campo delle a. è stato fornito dall'espansione dell'abuso di *qat* o *khat* (v. QAT), che ha sollecitato un attento esame delle proprietà farmacologiche e tossicologiche di questa pianta. Sulla base delle prove raccolte negli ultimi 10 anni, si può affermare in maniera conclusiva che nell'uomo il *khat* produce effetti di tipo anfetaminico. Principale responsabile di tali effetti è il catinone (alfa-aminopropiofenone), una chetofenilamina che può essere considerata l'unica a. finora isolata dal regno vegetale. Dalle altre a., il catinone si differenzia per le alte potenzialità d'abuso, che, nella scimmia, sono pari a quelle della cocaina. Per fortuna, l'elevata instabilità chimica del catinone lo rende inadatto al commercio.

Bibliografia

Meltzer H. Y. ed., *Psychopharmacology. The Third Generation of Progress*, 1987, Raven, New York.

PAOLO NENCINI

ANGINA PECTORIS

F. *angine de poitrine*. - I. *angina pectoris*. - T. *Angina pectoris*. - S. *angina péctoris*; *angina de pecho*.

SOMMARIO

Diagnosi strumentale (col. 488): *Elettrocardiogramma ed elettrocardiogramma da sforzo. - Elettrocardiografia dinamica. - Metodiche radioisotopiche. - Ecocardiografia. - Arteriografia coronarica.* - **Prognosi** (col. 495). - **Trattamento dell'*angina pectoris*** (col. 497): *Uso dei principali farmaci antianginosi. - Criteri guida per il trattamento.* - **Principali sindromi cliniche** (col. 502): *Angina da sforzo cronica stabile. - Angina instabile. - Angina variante o angina di Prinzmetal.*

Definizione e introduzione

Per *angina pectoris* [a. p.] si intende una sindrome dolorosa acuta e transitoria causata da un episodio di ischemia miocardica, anch'essa, ovviamente, acuta e transitoria. La ischemia miocardica acuta determina un'alterazione del metabolismo di una zona del muscolo cardiaco che, in relazione alla sua gravità e durata, produce una compromissione della funzione contrattile ed elettrica delle fibrocellule interessate e può accompagnarsi a diverse manifestazioni cliniche tra le quali il dolore è il sintomo più tipico.

Il denominatore comune delle sindromi ischemiche sembra per lo più identificabile nell'aterosclerosi coronarica, la cui diffusione ha assunto in questo secolo una dimensione epidemica. Nei Paesi industrializzati l'arteriopatia coronarica è responsabile di una mortalità e di una morbilità nonché di un dispendio di risorse economiche superiori a quelle causate da ogni altro tipo di patologia. Negli Stati Uniti le malattie coronariche rimangono, nonostante il declino notato nelle ultime due decadi, la principale causa di morte: si calcola infatti che ogni anno siano ascrivibili a tale patologia non meno di 550.000 decessi; inoltre, viene stimata una incidenza annuale di 5.400.000 nuove diagnosi di cardiopatia ischemica.

Come si è già accennato, negli Stati Uniti — come anche in diversi altri Paesi dell'Occidente industrializzato — dopo un picco raggiunto negli anni '60 si è andato configurando un progressivo e sostanziale declino della mortalità per cause cardiovascolari le cui motivazioni non sono state ancora del tutto chiarite. È tuttavia opinione diffusa (Gotto e Farmer, 1988) che tale riduzione possa essere ascritta in primo luogo a un migliorato controllo dei fattori di rischio. Anche in Italia, analisi condotte negli anni '80 hanno evidenziato una tendenza al decremento della mortalità a partire dal 1970 nella popolazione femminile e dal 1978-79 nella popolazione maschile (Menotti *et al.*, 1985). Studi epidemiologici su larga scala hanno dimostrato che l'aterosclerosi coronarica e le sue complicanze sono associate con numerosi fattori di rischio. Questi vanno intesi come condizioni che si sono dimostrate capaci, sul piano statistico, di aumentare la suscettibilità di ciascun individuo ad ammalarsi e/o a morire di malattia coronarica.

TAB. I. PRINCIPALI FATTORI DI RISCHIO PER ARTERIOPATIA CORONARICA

a) **Fattori di rischio non modificabili**
- Età
- Sesso
- Storia familiare di precoce aterosclerosi coronarica

b) **Fattori di rischio modificabili**
- Ipertensione arteriosa
- Fumo di tabacco
- Ipercolesterolemia e bassi livelli di HDL-colesterolo
- Diabete mellito
- Ipertrigliceridemia
- Obesità
- Vita sedentaria
- Frustrazioni derivanti dall'ambiente familiare o di lavoro

Nell'a. p., che è la manifestazione della cardiopatia ischemica con cui il medico si trova più frequentemente a contatto, a lato dei fattori predisponenti meglio definiti quali il fumo di tabacco, l'ipertensione, l'ipercolesterolemia e il diabete mellito, sempre maggiore attenzione viene rivolta al ruolo di uno stile di vita stressante che l'individuo, pur desiderandolo, è incapace di sopportare e inoltre a frustrazioni derivanti dall'ambiente familiare o lavorativo. Altri fattori di rischio la cui importanza relativa è ancora in via di definizione, sono il livello dei trigliceridi sierici, l'obesità e la vita sedentaria (tab. I).

Fisiopatologia dell'ischemia miocardica

Le cause di ischemia miocardica sono numerose, ma si possono raggruppare in due categorie principali: 1) eccessivo aumento del consumo miocardico di ossigeno ($M\dot{V}O_2$); 2) transitoria critica riduzione del flusso coronarico.

È oggi noto che questi due tipi di meccanismi spesso coesistono nello stesso paziente e possono contribuire insieme o isolatamente allo sviluppo di episodi ischemici. La ischemia è a sua volta responsabile di meccanismi di *feed-back* positivo e fattori extracoronarici possono influenzare la relazione domanda/apporto di ossigeno. Sembra inoltre acquisito che l'angina esclusivamente secondaria ad altre condizioni patologiche (anemia, distiroidismo, valvulopatie aortiche, etc.) rappresenti una evenienza del tutto rara.

La funzione primaria del circolo coronarico è quella di soddisfare le esigenze metaboliche del cuore. Normalmente, il metabolismo delle fibrocellule muscolari è regolato in modo che il loro consumo di ossigeno e di substrati sia continuamente adeguato alle necessità funzionali. La ischemia miocardica è causata dalla rottura dell'equilibrio tra domanda metabolica e apporto di ossigeno e substrati. A sua volta, l'apporto di ossigeno e substrati al miocardio dipende da tre fattori: 1) il flusso coronarico; 2) il contenuto arterioso di ossigeno e substrati; 3) l'estrazione miocardica di ossigeno e substrati. Di tali fattori, tuttavia, l'unico che possa essere modificato sostanzialmente in condizioni di aumentata domanda è il flusso coronarico. Un suo aumento è attuato attraverso una riduzione delle resistenze coronariche proporzionale alla richiesta miocardica di ossigeno e mediato da complessi meccanismi di ordine neuroumorale largamente determinati, a livello locale, dalle necessità metaboliche.

In condizioni basali, nell'uomo, il flusso coronarico medio può essere stimato tra i 60 e i 90 ml/min/100 g di tessuto miocardico. La sopravvivenza delle cellule miocardiche può essere tuttavia assicurata, in condizioni di ridotta attività meccanica, anche con un flusso minore, fino a 10-20 ml/min/100 g di tessuto miocardico.

Fattori determinanti il $M\dot{V}O_2$

Il cuore è un organo aerobico: dipende cioè, per la produzione di energia, quasi interamente dall'ossidazione di substrati e può quindi sviluppare solo un piccolo debito di ossigeno. Per tale motivo il $M\dot{V}O_2$ rappresenta una misura accurata del suo metabolismo globale. Il $M\dot{V}O_2$ è determinato principalmente dalla tensione sviluppata dalle miofibrille durante la contrazione, dalla loro velocità (indice dello stato contrattile) e dalla loro frequenza di accorciamento. Nel cuore *in toto* la tensione parietale è direttamente proporzionale alla pressione intraventricolare e al raggio della cavità (legge di Laplace). La frequenza cardiaca è un determinante fondamentale del $M\dot{V}O_2$ soprattutto in condizioni nelle quali essa aumenta in modo sostanziale, quali ad es. l'esercizio fisico. Si può anzi affermare che frequenza cardiaca e pressione intraventricolare

sono le determinanti fondamentali del $M\dot{V}O_2$ e che questo presenti una stretta correlazione con il prodotto della frequenza cardiaca per la pressione arteriosa sistolica (doppio prodotto). Il doppio prodotto è un indice ampiamente utilizzato, soprattutto durante esercizio fisico, per descrivere le necessità metaboliche del cuore. Lo stato contrattile delle fibrocellule miocardiche è il terzo principale determinante del $M\dot{V}O_2$. Le conseguenze di uno stimolo inotropo dipendono tuttavia anche dagli effetti che esso produce sulla tensione parietale. Nel ventricolo dilatato, l'aumento di contrattilità porta a una riduzione della pressione e del volume telediastolici. In base alla relazione di Laplace, questa riduzione del volume ventricolare porta a un declino della tensione intramiocardica che tende a ridurre il $M\dot{V}O_2$. Tuttavia, la diminuzione del $M\dot{V}O_2$ risultante dalla riduzione di tensione intraparietale può essere controbilanciata dall'aumento di contrattilità che tende, di per sé, ad aumentare il $M\dot{V}O_2$. Il risultato netto di questi effetti opposti è quindi variabile e dipende dall'entità della riduzione di tensione in relazione all'aumento di contrattilità. Effetti favorevoli sul $M\dot{V}O_2$ potranno essere previsti nei grossi ventricoli di cuori scompensati mentre un aumento del $M\dot{V}O_2$ è la conseguenza di uno stimolo inotropo in cuori di dimensioni normali.

Oltre ai fattori elencati esistono altri determinanti del $M\dot{V}O_2$, ma il loro ruolo è secondario. Si calcola infatti che il $M\dot{V}O_2$ di un cuore che non si contrae è all'incirca 1/10 rispetto a quello che si realizza durante normale attività contrattile e che il costo energetico dell'attività elettrica miocardica sia appena lo 0,5% del totale. Un elenco completo dei determinanti del $M\dot{V}O_2$ è riportato nella tab. II.

TAB. II. DETERMINANTI DEL CONSUMO MIOCARDICO DI OSSIGENO

1) Tensione sviluppata
2) Contrattilità
3) Frequenza cardiaca
4) Accorciamento contro una resistenza (effetto Fenn)
5) Mantenimento dello stato metabolico basale
6) Depolarizzazione
7) Mantenimento dello stato attivo
8) Rapporto di utilizzazione acidi grassi/glicoso

Fattori determinanti il flusso coronarico

Il flusso coronarico è influenzato da fattori anatomici, idraulici, meccanici e metabolici. Come in ogni altro distretto vascolare il flusso nel letto coronarico dipende dalla differenza di pressione esistente agli estremi del sistema arterovenoso e dalle resistenze offerte dall'intero sistema al flusso sanguigno secondo la classica equazione

$$F = \frac{P}{R}$$

Poiché la pressione nel seno coronarico, estremità venosa del sistema, può essere spesso praticamente trascurata, il numeratore dell'equazione può essere rappresentato, in condizioni di normalità, dalla sola pressione aortica. In condizioni normali, le resistenze coronariche sono localizzate a livello arteriolare poiché le arterie coronarie di grosso calibro epicardiche offrono una resistenza trascurabile. Le resistenze arteriolari coronariche sono molto elevate, così che il flusso ha la possibilità di aumentare notevolmente per una appropriata riduzione delle resistenze stesse quando interviene un aumento della domanda. Dalla legge di Poiseuille è noto che la resistenza al flusso attraverso un vaso è inversamente proporzionale alla quarta potenza del raggio del vaso stesso. Ne deriva che variazioni anche modeste del calibro vasale possono determinare modificazioni di flusso di notevole entità. In effetti, a livello coronarico il flusso sanguigno può raggiungere valori di oltre il 600% rispetto a quelli basali.

La capacità di aumentare il flusso coronarico senza un aumento della pressione di perfusione, o la capacità di mantenere un flusso sufficiente malgrado una riduzione della pressione di perfusione, viene definita riserva coronarica. La riserva coronarica si esaurisce quando è stata raggiunta la massima vasodilatazione del letto coronarico e quando il flusso diventa dipendente dalla pressione di perfusione. Il concetto di riserva coronarica non ha solamente un significato fisiologico; non implica, cioè, soltanto un aumento del flusso per un aumento del lavoro, ma riveste un ruolo fondamentale in patologia nel controbilanciare l'effetto limitante sulla perfusione miocardica di una stenosi a livello delle arterie coronarie di grosso calibro.

Le resistenze coronariche arteriolari sono regolate in primo luogo dalle necessità metaboliche del miocardio. In coincidenza di un aumento delle richieste di ossigeno miocardico si realizza una vasodilatazione arteriolare, mentre quando le necessità metaboliche si riducono si verifica una vasocostrizione. Il meccanismo attraverso cui tale relazione si attua non è ancora del tutto chiarito, ma tra le diverse sostanze implicate, un ruolo predominante spetta all'adenosina, prodotto di degradazione dell'ATP. Ciò rende ragione della relazione diretta tra necessità metaboliche del miocardio (e quindi consumo di ATP) e la vasodilatazione arteriolare con conseguente aumento di flusso coronarico. Tale adattamento del flusso alle esigenze metaboliche viene definito «autoregolazione» ed è indipendente, entro certi limiti, dalla pressione di perfusione.

Oltre alla regolazione metabolica, esiste anche una regolazione nervosa del tono arteriolare. È stato dimostrato che l'attivazione degli alfa-recettori coronarici produce una vasocostrizione (Woodman e Vatner) che appare mediata da un aumento della concentrazione di Ca^{2+} nelle fibrocellule muscolari lisce coronariche (Morgan, 1987). Esistono anche evidenze sperimentali di un tono vasocostrittore coronarico alfa-mediato (Vatner *et al.*, 1970). Tale tono alfacostrittore sarebbe presente anche durante esercizio e limiterebbe la vasodilatazione determinata dall'aumento della domanda metabolica del miocardio. I recettori beta-adrenergici mediano invece una risposta vasodilatatrice a livello delle arterie coronarie sia di grosso che di piccolo calibro. Il loro ruolo appare tuttavia di importanza minore. Il blocco beta-adrenergico produce vasocostrizione coronarica, ma non tanto per effetto diretto quanto per una riduzione della domanda miocardica di ossigeno. La stimolazione colinergica produce una dilatazione dei piccoli vasi coronarici mentre è controverso il suo effetto a livello dei grossi vasi.

Recentemente, è stata dimostrata l'importanza di un fattore di derivazione endoteliale — *Endothelial-Derived Relaxant Factor (EDRF)* — nel mediare risposte vasodilatatrici a diverse sostanze quali l'acetilcolina, l'ADP, l'ATP, la bradichinina e l'istamina (Furchgott e Zawadski, 1980). Tale fattore, prodotto dall'endotelio integro, agirebbe attivando la guanilciclasi inducendo un aumento del guanosinmonofosfato ciclico (GMPc), responsabile del rilasciamento vascolare. Un'alterazione dell'endotelio in conseguenza del processo aterosclerotico potrebbe quindi indurre un difetto di produzione di tale fattore con possibile incremento del tono vasocostrittore locale.

Accanto ai fattori intrinseci esistono fattori estrinseci capaci di influenzare le resistenze al flusso coronarico. Tra questi un ruolo determinante è svolto dalle forze compres-

sive delle pareti miocardiche che, soprattutto durante la contrazione, limitano l'apporto sanguigno. Il flusso coronarico risulta perciò ridotto durante la sistole, malgrado una più elevata pressione di perfusione. Le forze compressive extravascolari sistoliche sono maggiori negli strati subendocardici che in quelli subepicardici e il flusso in sistole è quindi particolarmente ridotto negli strati più interni. Tuttavia il rapporto fra i flussi totali subendocardico e subepicardico risulta di 1,25:1 come conseguenza di una vasodilatazione preferenziale dei vasi subendocardici. Il maggior flusso a livello subendocardico è determinato dal maggiore consumo di ossigeno in questa regione. La presenza di una maggiore vasodilatazione coronarica in sede subendocardica in condizioni basali determina una minore riserva rispetto al subepicardio; ciò giustifica la maggiore vulnerabilità del subendocardio agli insulti ischemici, determinati da un aumento delle richieste metaboliche in presenza di un ostacolo al flusso.

Patogenesi dell'ischemia miocardica

Eccessivo incremento delle richieste metaboliche

Se le condizioni anatomofunzionali dei vasi coronarici sono normali, l'ischemia miocardica non può essere indotta neppure per sforzi di intensità massimale. Presupposto indispensabile alla realizzazione di ischemia è quindi una limitazione della riserva a livello di almeno un segmento del sistema arterioso coronarico. Una tale limitazione della riserva di flusso può essere fissa oppure variare in dipendenza di fattori funzionali transitori. In quest'ultimo caso, l'aumento del $M\dot{V}O_2$ tollerato senza comparsa di ischemia varierà nel tempo, mentre una stenosi coronarica fissa (in assenza cioè di qualunque modulazione funzionale sovrapposta) determinerà ischemia ogni qualvolta la domanda metabolica miocardica supererà una determinata soglia (fig. 1).

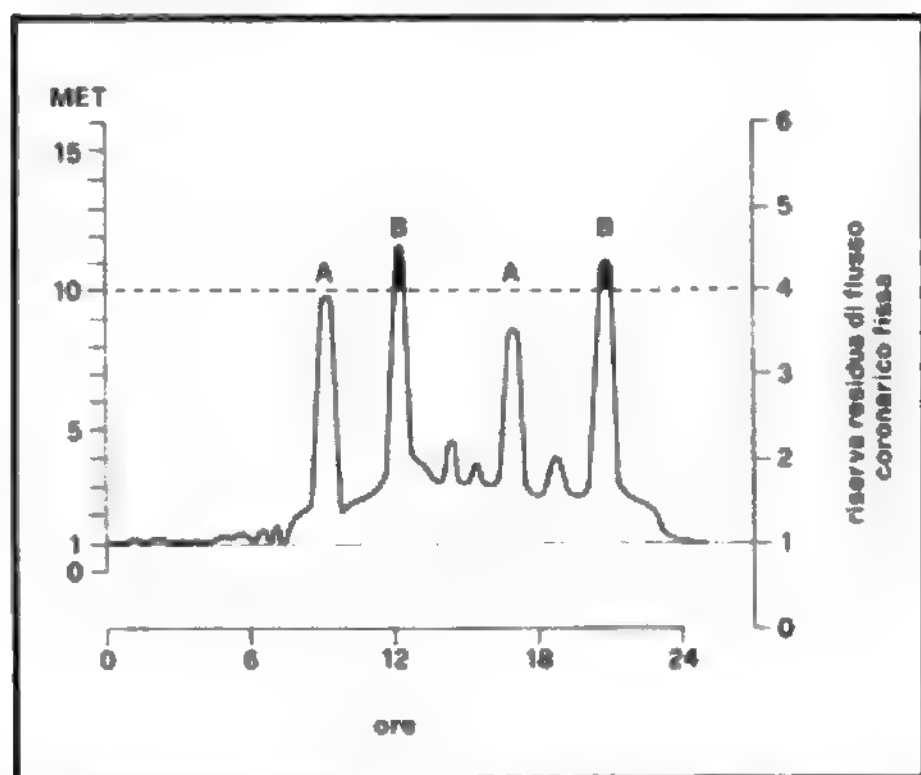



Fig. 1. Illustrazione schematica delle relazioni tra attività fisica (nel corso delle 24 ore) espressa in MET (multipli del consumo metabolico d'ossigeno basale) ed incremento del flusso coronarico (sulla destra del diagramma — scala da 1 a 6 — il valore 1 corrisponde al flusso basale, il valore 6 ad un incremento di sei volte rispetto alla base). Il paziente qui rappresentato presenta una riduzione fissa della riserva di flusso per cui questo non può aumentare oltre le quattro volte il valore basale (*linea tratteggiata*). Nello schema, tutte le volte che il paziente compie un esercizio inferiore a 10 MET, per cui si rende necessario un incremento di flusso inferiore al massimo consentito dalla riduzione della riserva, non compare ischemia (A); tutte le volte che il paziente esegue un lavoro superiore a questa soglia si avrà invece la comparsa di ischemia (B). L'angina è facilmente prevedibile.

La causa più comune di limitazione fissa della riserva di flusso è rappresentata da una placca aterosclerotica coronarica non adeguatamente compensata da un circolo collaterale. L'importanza funzionale dei vasi collaterali a livello coronarico continua a essere dibattuta. È stato dimostrato che essi tendono a svilupparsi come conseguenza dell'instaurarsi di un progressivo restringimento del lume di un vaso coronarico e in condizioni di grave anemia o di allenamento fisico. I vasi collaterali si rendono evidenziabili angiograficamente soltanto in presenza di un'ostruzione severa e la loro presenza può occasionalmente prevenire lo sviluppo di un infarto miocardico in seguito a occlusione coronarica. Tuttavia, in presenza di una occlusione completa il flusso sanguigno per mezzo dei vasi collaterali è variabile e può essere paragonato a quello che si realizza in un vaso ostruito per il 75-90% e la riserva di flusso da essi assicurata è quindi in grado di sopperire pressoché esclusivamente alle esigenze metaboliche miocardiche basali. Quando stenosi luminali sono presenti in più arterie coronariche, un aumento della domanda produrrà ischemia in primo luogo a livello del territorio miocardico con minore riserva di flusso; l'ischemia potrà però estendersi ad altri territori se le richieste metaboliche continueranno ad aumentare oppure in conseguenza dei circoli viziosi innescati dall'ischemia stessa.

È possibile che, in assenza di placche aterosclerotiche, si possa avere una riduzione di riserva di flusso a causa di una ipoplasia delle arterie coronarie, oppure in seguito alla formazione di ponti («bridges») muscolari miocardici sopra segmenti di arterie epicardiche. I «bridges» di fibre miocardiche sono evidenziabili nel 5-12% dei casi, quasi esclusivamente a livello della coronaria discendente anteriore. Il loro significato emodinamico è di solito irrilevante, anche se alcune segnalazioni ne hanno richiamato una responsabilità nella produzione di ischemia in conseguenza del marcato restringimento che viene a determinarsi durante la contrazione sistolica sul segmento vasale immerso nel miocardio.

Transitoria riduzione del flusso coronarico

Una transitoria riduzione del flusso coronarico può essere causata da una stenosi dinamica a livello delle arterie epicardiche o da costrizione inappropriata dei piccoli vasi coronarici.

1. *Stenosi dinamiche delle coronarie epicardiche.* – Si devono in primo luogo considerare le variazioni «fisiologiche» del tono vasomotore. Le arterie epicardiche rispondono, con modificazioni del calibro vasale, ad una varietà di stimoli. Tali modificazioni del diametro luminale sono solitamente contenute entro il ± 10% e non influenzano apprezzabilmente la resistenza al flusso in vasi normali. Tuttavia, anche una diminuzione di calibro di questa entità può ridurre criticamente il flusso qualora si instauri a livello di un segmento arterioso con una stenosi organica superiore al 70% (McAlpin, 1980). È stato dimostrato che circa il 75% delle stenosi aterosclerotiche sono eccentriche e conservano una porzione di parete in grado di rispondere a stimoli vasocostrittori e vasodilatatori (Brown *et al.*, 1981). Tali modificazioni di tono a livello di placche aterosclerotiche critiche possono giustificare la variabilità della soglia di ischemia ed anche l'insorgenza di crisi ischemiche a riposo in pazienti con angina cronica e possono, interagendo in maniera complessa con altri fattori, svolgere un ruolo patogenetico in altre sindromi ischemiche quali l'angina instabile e l'angina postinfarto. È importante tenere distinte

le variazioni del tono vasocostrittore che interessano l'intero decorso vasale e che in qualche modo rappresentano una risposta «fisiologica» a stimoli neuroumorali, dallo spasmo coronarico che coinvolge un segmento definito di una arteria epicardica. Lo spasmo coronarico può essere definito come un restringimento attivo ed inappropriato di un segmento coronarico che comporti un'ostruzione totale o subtotale in risposta a stimoli che producono, in altri segmenti vasali od in individui non affetti da angina variante, solo una vasocostrizione minore o nessun effetto (Maseri e Chierchia, 1982). Lo spasmo coronarico è solitamente focale ed interessa un unico ramo coronarico; in rari casi, soprattutto in seguito all'iniezione di elevate dosi di ergonovina, può interessare diversi segmenti arteriosi in diverse branche coronariche. Nei pazienti con angina variante, lo spasmo coronarico sembra essere legato ad una ipersensibilità ed iperreattività di un segmento vasale a diversi stimoli vasocostrittivi (alfa adrenergici, istaminergici, serotoninergici, colinergici, etc.) (Maseri, 1987), agenti su diversi recettori. Tale alterata risposta segmentale è spesso cronica (Maseri, 1987). La natura dell'alterazione del segmento vasale spastico non è nota e può risiedere a livello delle fibrocellule muscolari lisce, a livello dell'intima, dei componenti cellulari dell'avventizia e del plesso nervoso perivasale. Sebbene in taluni casi lo spasmo possa instaurarsi a livello di una placca aterosclerotica, la presenza di quest'ultima non appare un elemento indispensabile (Freedman *et al.*, 1982). Come si è detto, lo spasmo coronarico è l'elemento patogenetico responsabile dell'angina variante, ma non si può escludere, tuttavia, la sua rilevanza anche in altre sindromi ischemiche come alcune forme di angina a riposo con sottoslivellamento di ST (Maseri, 1987). È stata inoltre dimostrata la possibilità che uno spasmo coronarico potratto sia all'origine di un infarto miocardico (Maseri *et al.*, 1978; Vincent *et al.*, 1983).

Un terzo meccanismo di transitoria riduzione del flusso coronarico a livello delle arterie epicardiche, è costituito dalla formazione di aggregati piastrinici o di trombi che vengono a depositarsi sulla superficie di una placca ateromasica. In pazienti sottoposti ad esami coronarografici prima e dopo l'insorgenza di angina instabile, è stata dimostrata una progressione nella gravità delle stenosi, che non è stata invece osservata in pazienti i cui sintomi permangono stabili (Ambrose *et al.*, 1986). Inoltre nella maggioranza dei pazienti con angina instabile, Ambrose e coll. (Ambrose *et al.*, 1985) hanno pure evidenziato una morfologia delle lesioni angiografiche caratterizzata da stenosi eccentriche con margini irregolari e con estremità sporgenti nel lume. Tali aspetti suggeriscono la presenza di formazioni trombotiche sulla superficie di placche ulcerate. Studi *post mortem* hanno confermato una elevata frequenza di trombi di recente insorgenza in corrispondenza di placche fissurate; spesso, i trombi murali appaiono costituiti da strati di diversa età e frammenti di materiale trombotico possono essere riconosciuti a livello dei vasi periferici embolizzati (Falk, 1985). Anche studi condotti mediante angioscopia coronarica hanno confermato la presenza di trombi in vasi di pazienti con angina a riposo. Infine, due lavori recenti suggeriscono una stretta associazione temporale tra episodi di angina a riposo ed attivazione piastrinica ed emocoagulativa in base a dosaggi plasmatici ed urinari di prostanoidi e fibrinopeptide A (Fitzgerald *et al.*, 1986; Theroux *et al.*, 1987). Tutti gli studi elencati sottolineano inoltre la labilità e la transitorietà della neoformazione trombotica. Tale fenomeno appare quindi un evento molto più «dinamico» di quanto precedentemente ritenuto ed è in grado di interagire con gli altri meccanismi precedentemente esposti. Infatti, durante la formazione del trombo,

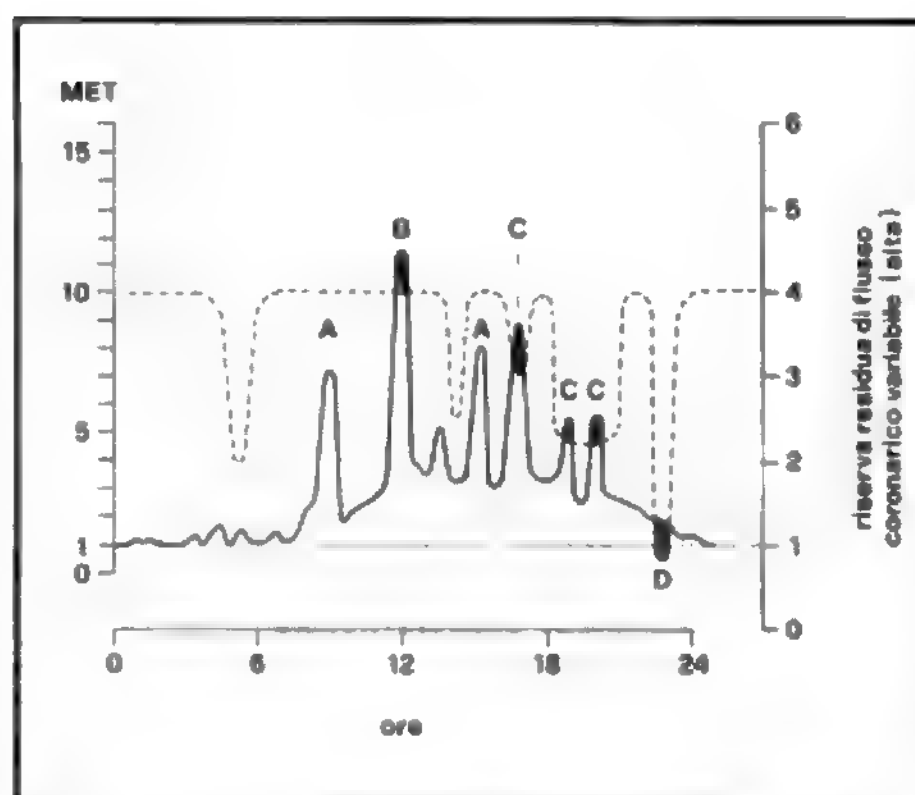



Fig. 2. La riserva coronarica residua (*linea tratteggiata*) ha un limite massimo identico a quello della fig. 1, ma presenta, nelle 24 ore, riduzioni transitorie di variabile entità. L'ischemia compare in tutti i casi in cui il paziente compie un lavoro superiore a 10 MET (B): per sforzi di entità inferiore, l'ischemia potrà comparire (C) o meno (A) a seconda dello stato momentaneo della riserva di flusso. L'angina è scarsamente prevedibile (cfr. anche fig. 1).

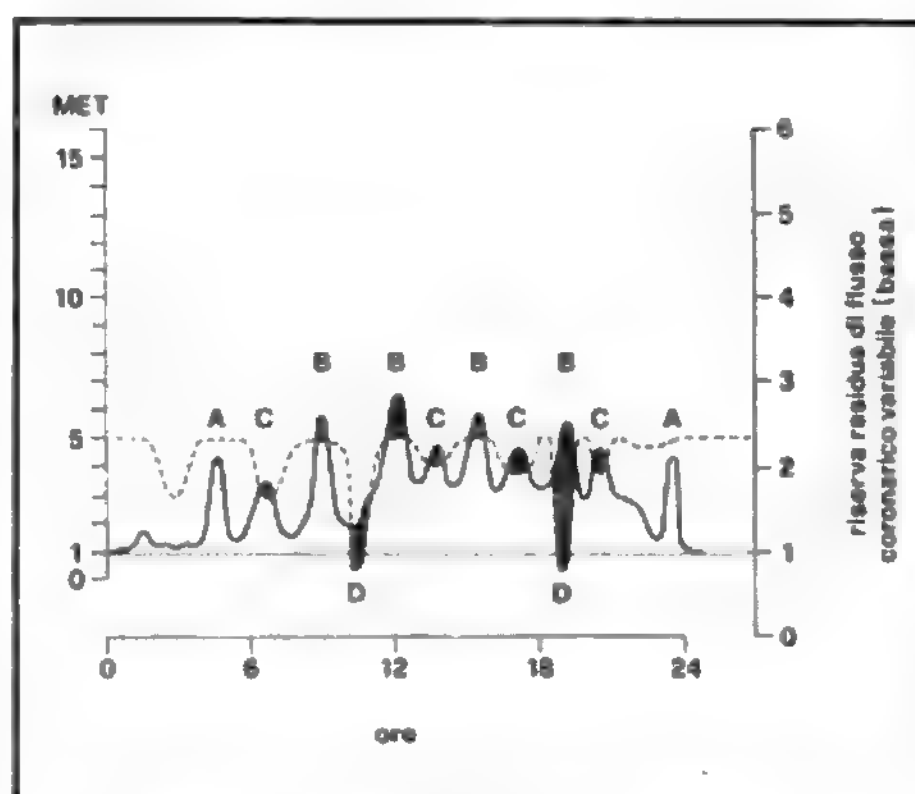



Fig. 3. Riduzione della riserva coronarica massima più marcata rispetto a quella della fig. 2, ma con analoga variabilità durante le 24 ore (linea tratteggiata). L'ischemia è sempre presente per sforzi superiori a 5 MET (B), ma potrà comparire anche per livelli di sforzo minori o a riposo (C) (cfr. anche figg. 1 e 2).

vengono rilasciati trombossano A_2, serotonina e trombina, potenti vasocostrittori coronarici. Tali sostanze possono causare una occlusione del lume vasale se il segmento arterioso, interessato dalla trombosi, presenta una parete iperresponsiva agli stimoli vasocostrittori, o se il trombo era già di dimensioni subocclusive. Viceversa, uno spasmo coronarico può provocare, se viene a realizzarsi a livello di un segmento arterioso con una placca ateromasica, un danno dell'intima con conseguente aggregazione piastrinica e trombosi.

2. *Costrizione inappropriata dei piccoli vasi coronarici.* – Questo meccanismo è stato chiamato in causa in pazienti con a. p. ma con vasi coronarici angiograficamente normali ed assenza di spasmo inducibile. Tale sindrome è stata definita con il termine di «sindrome X» o di *angina microvascolare*.

Non sembra probabile che la sindrome riconosca una unica etiologia; fra le ipotesi fisiopatologiche che più trovano credito vi è quella di una insufficiente riduzione delle resistenze prearteriolari. Stimoli fisiologici (lo sforzo) o indotti artificialmente (*pacing* atriale; infusione di dipiridamolo) porterebbero ad una maldistribuzione del flusso ematico con fenomeni di «furto» legati alla dilatazione arteriolare (Cannon *et al.*, 1987; Picano *et al.*, 1988; Edmin *et al.*, 1989; Lucarini *et al.*, 1989).

Cause combinate

Una riduzione transitoria del flusso coronarico, che si realizzi con ciascuno dei meccanismi in precedenza descritti, può non essere sufficiente di per sé ad indurre ischemia. Quest'ultima può tuttavia presentarsi quando con la riduzione del flusso coronarico, altrimenti ben tollerata, coincida un aumento delle richieste di ossigeno. L'ischemia può cioè risultare dalla combinazione di eventi di diversa natura patogenetica la cui importanza relativa può variare, non solo da soggetto a soggetto, ma anche nello stesso individuo in tempi successivi (figg. 2 e 3).

Conseguenze dell'ischemia sulla funzione miocardica

L'ischemia miocardica è associata generalmente ad una perdita della normale capacità contrattile in una zona circoscritta di miocardio (Osakada *et al.*, 1983). È stato stimato che una riduzione di flusso ematico dell'80% comporta una acinesia del territorio ischemico, mentre una riduzione del 95% induce una discinesia. La compromissione della funzione sistolica può protrarsi per un periodo variabile, fino ad alcuni giorni, dopo la fine dell'episodio ischemico transitorio. Tale depressione della performance meccanica postischemica, indicata con il termine «stunning» (Braunwald e Kloner, 1982), appare associata ad una riduzione delle riserve di fosfati ad alta energia e ad anomalie ultrastrutturali miocardiche. Il meccanismo responsabile dello «stunning» non è stato completamente definito; il miocardio «stunned» risponde con un aumento di contrattilità all'infusione di agenti simpaticomimetici ma non alla stimolazione simpatica. Recentemente, è stata suggerita la possibilità che l'accumulo di radicali liberi di ossigeno nel tessuto ischemico svolga un ruolo in tale condizione (Przyklenk e Kloner, 1986). Se la perdita di funzione contrattile interessa una area miocardica sufficientemente estesa, si può avere una globale compromissione della funzione ventricolare sinistra, con riduzione della gettata sistolica, della portata cardiaca e della frazione di eiezione e con un aumento del volume e della pressione telediastolica. All'innalzamento di quest'ultima contribuisce anche una riduzione della capacità di rilasciamento miocardico, con conseguente diminuzione della *compliance* ventricolare. Il meccanismo alla base dell'alterazione delle proprietà diastoliche miocardiche in corso di ischemia sembra essere correlato ad un deficit del *re-uptake* di ioni Ca^{2+} dal citosol nel reticolo sarcoplasmatico, per la riduzione dei fosfati ad alta energia (Imai *et al.*, 1983). Anche la disfunzione sistolica indotta dalla ischemia risulterebbe dipendente da una anomalia degli scambi trans- ed intracellulari, cui farebbe seguito una ridotta disponibilità di questo ione a livello dei siti contrattili (Katz, 1973; Chesnais *et al.*, 1975). In alternativa o in associazione a questo meccanismo, è stato pure proposto un ruolo per gli ioni H^+ che si accumulano all'interno della cellula e che potrebbero competere, a livello dei siti recettoriali troponinici, con gli ioni Ca^{2+}. Anche in questo caso una funzione critica sarebbe svolta dalle riserve di fosfati ad alta energia (Braunwald *et al.*, 1976; Carmeliet, 1984). È da segnalare che le alterazioni della funzione contrattile sono in genere le più precoci a comparire durante ischemia, seguite a distanza di secondi dalle alterazioni della funzione elettrica, cioè da modificazioni del tratto ST: questo può mostrare sopra- o sottoslivellamento a seconda della distribuzione transmurale o prevalentemente sottoendocardica dell'ischemia. Si deve anche ricordare che durante l'episodio ischemico la funzione elettrica cardiaca può essere modificata anche per la comparsa di gravi disturbi del ritmo, quali soprattutto le forme tachiaritmiche ventricolari. I meccanismi implicati sono numerosi e complessi, e comprendono un aumento dell'automatismo ectopico, il rientro e l'attività triggerata. Queste gravi aritmie, assieme alle più rare forme ipocinetiche, sono il presupposto della morte improvvisa coronarica, che si può verificare durante attacco ischemico con o senza dolore stenocardico.

Classificazione

L'a. p. è stata classificata, in passato, sulla base di alcune caratteristiche cliniche puramente descrittive: in rapporto alle modalità di insorgenza, ad esempio, venivano distinte forme da sforzo, da emozione, postprandiali, da decubito, notturne, etc. Tale classificazione, ormai obsoleta, ha scarsa utilità pratica, sia per la valutazione prognostica che per la scelta dell'indirizzo terapeutico, in quanto lo stesso paziente può presentare angina in tutte o quasi queste condizioni simultaneamente o in periodi diversi della sua malattia.

Un altro tipo di classificazione è quello basato su una graduazione della limitazione funzionale indotta dall'angina; in questo senso, i criteri proposti dalla Canadian Cardiovascular Society, appaiono più specifici e riproducibili di quelli espressi dalla New York Heart Association (tab. III).

Un ulteriore sistema di classificazione della gravità dei sintomi è quello proposto da Goldman (Goldman *et al.*, 1981), che si basa sulla stima della spesa metabolica di svariate attività fisiche. Sebbene numerosi lavori abbiano suggerito una associazione tra gravità dei sintomi ed esten-

TAB. III. CLASSIFICAZIONE FUNZIONALE DELL'ANGINA SECONDO LA CANADIAN CARDIOVASCULAR SOCIETY

Classe I
L'attività fisica ordinaria, come camminare o salire scale, non causa angina. Insorgenza di angina solo per attività fisica molto intensa o prolungata

Classe II
Lieve limitazione dell'attività fisica ordinaria. L'angina insorge nelle seguenti condizioni: camminare o salire scale rapidamente; salire scale o camminare in salita dopo i pasti, al freddo, nelle prime ore dopo il risveglio; camminare per più di due isolati o salire più di un piano di scale a passo e in condizioni normali

Classe III
Grave limitazione dell'attività fisica ordinaria. Insorgenza di angina per: camminare in piano per uno-due isolati o salire un piano di scale in normali condizioni

Classe IV
Incapacità di eseguire qualunque attività fisica senza insorgenza di angina. Possibile presenza di angina a riposo

sione della malattia coronarica (Proudfit *et al.*, 1968; Hamby *et al.*, 1973; Welch *et al.*, 1975) e recentemente sia stata dimostrata l'importanza prognostica di alcune caratteristiche cliniche dell'angina (Califf *et al.*, 1988), nel singolo paziente non è possibile predire accuratamente la natura e la gravità della malattia sulla base della durata, della frequenza, del tipo e delle modalità di comparsa del dolore, anche perché una quota notevole di episodi ischemici decorre, come si dirà più avanti, in forma asintomatica.

La classificazione attualmente più utilizzata si basa fondamentalmente su un criterio prognostico e distingue l'angina cronica stabile dall'angina instabile, da cui vengono solitamente separate l'angina postinfartuale e l'angina variante. Nell'ambito dell'angina stabile, deve essere poi considerata la «sindrome X». Per angina cronica stabile si intende in particolare l'angina da sforzo che sia rimasta invariata, quanto a frequenza, gravità e durata degli episodi, da almeno tre mesi. Per instabile si intende una angina che: *a*) si presenti in «crescendo», che assuma cioè, rispetto ad una preesistente angina cronica stabile, caratteri di maggiore gravità, durata o frequenza, o che presenti una netta riduzione della soglia ischemica; *b*) si presenti a riposo o per sforzi minimi; *c*) sia insorta da meno di un mese con caratteristiche di bassa soglia ischemica. Per angina variante di Prinzmetal si intende una forma caratterizzata da frequenti episodi ischemici insorgenti generalmente a riposo e da sopraslivellamento del tratto ST durante le crisi. L'angina postinfartuale, infine, è una forma che insorge per lo più a riposo o per sforzi minimi nella fase precoce dopo infarto miocardico acuto.

Un tale inquadramento clinicodescrittivo offre concreti vantaggi soprattutto in rapporto alla gran mole di informazioni derivate dai numerosi studi che lo hanno adottato ed in rapporto alle corrispondenze clinicopatologiche che si sono andate delineando. Tuttavia, seppur si debba riconoscere a questa classificazione un sicuro significato prognostico, è opportuno sottolineare la notevole eterogeneità dei pazienti nell'ambito dei singoli gruppi. Per tale motivo l'approccio più razionale per la diagnosi e la terapia dei pazienti anginosi deve essere basato su una classificazione patogenetica (Maseri, 1980; Maseri *et al.*, 1978) che tenda a riconoscere i meccanismi responsabili dell'attacco anginoso.

In base a quanto discusso nei capitoli relativi alla fisiopatologia ed alla patogenesi, è possibile distinguere i pazienti in cui la causa dell'angina è da ricercare in un eccessivo aumento della domanda metabolica in presenza di stenosi coronariche critiche e fisse dai pazienti in cui gli episodi ischemici sono causati da una transitoria riduzione del flusso. Per queste due forme sono state proposte rispettivamente le denominazioni di *angina secondaria* e di *angina primaria* (Maseri *et al.*, 1978). A questi due gruppi se ne deve aggiungere un terzo che comprende la maggioranza dei pazienti e che è costituito dalle *forme miste* (Maseri *et al.*, 1985).

Angina secondaria

È una forma che può essere riconosciuta clinicamente in quanto l'angina compare per un eccessivo aumento della domanda metabolica, solo e tutte le volte che il limite della riserva coronarica venga superato. In effetti, si possono avere apparenti e piccole riduzioni di tolleranza allo sforzo quando questo venga eseguito subito dopo i pasti o in un clima freddo od in altre condizioni capaci di aumentare, a parità di esercizio sostenuto, il lavoro cardiaco. Un'altra eccezione alla regola della comparsa di angina tutte le volte che venga superata una soglia critica, è data dalla possibilità di crisi ischemiche silenti. Nell'ambito delle forme di

TAB. IV. GRADI DI RIDUZIONE DELLA RISERVA DI FLUSSO CORONARICO RESIDUO MASSIMALE

Classe I
- Minima o nessuna riduzione della riserva di flusso.
- Equivalenti clinici: minima o nessuna riduzione della tolleranza allo sforzo
- Equivalenti funzionali: test da sforzo positivo solo ad elevati carichi o negativo
- Anatomia coronarica dopo nitrati: lesioni minime o subcritiche

Classe II
- Moderata riduzione della riserva di flusso.
- Equivalenti clinici: insorgenza di angina per sforzi moderati
- Equivalenti funzionali: test da sforzo positivo a circa 10 MET*
- Anatomia coronarica dopo nitrati: una o più stenosi moderate o stenosi severe con sviluppo di circolo collaterale

Classe III
- Grave riduzione della riserva di flusso.
- Equivalenti clinici: angina per attività fisica ordinaria
- Equivalenti funzionali: test da sforzo dopo nitrati positivo a circa 6 MET
- Anatomia coronarica dopo nitrati: una o più stenosi critiche

Classe IV
- Gravissima riduzione della riserva di flusso.
- Equivalenti clinici: insorgenza di angina anche per sforzi minimi
- Equivalenti funzionali: test da sforzo dopo nitrati positivo a circa 3 MET
- Anatomia coronarica: lesioni come in classe III o più gravi

* 1 MET = 3,5 ml di O_2/kg/min

angina secondaria sono compresi i pazienti con grave patologia aterosclerotica coronarica; essi presentano una soglia di tolleranza allo sforzo che in genere imparano a riconoscere, mentre non presentano dolore né per livelli di sforzo decisamente inferiori né senza causa apparente. La tolleranza allo sforzo dipende dall'entità della riduzione della riserva di flusso coronarico e può essere graduata secondo quanto esposto nella tab. IV. Il concetto di angina secondaria implica inoltre che la malattia coronarica è in fase di stabilità, con stenosi aterosclerotiche croniche compensate, in varia misura, dal circolo collaterale e senza rilevanti modificazioni attive del lume vasale.

Angina primaria

Tale forma è caratterizzata clinicamente dalla impredicibilità della comparsa degli episodi anginosi, che si presentano solitamente a riposo o per livelli di sforzo nettamente inferiori a quelli normalmente tollerati. La causa dell'ischemia è rappresentata da stenosi dinamiche delle arterie epicardiche o da costrizione inappropriata dei piccoli vasi. Il termine di angina primaria potrà essere sostituito dagli specifici meccanismi patogenetici ogni qualvolta questi siano noti. Il concetto di angina primaria non esclude la presenza di una aterosclerosi coronarica, le cui lesioni non raggiungono però livelli critici sul piano emodinamico o sono sufficientemente compensate da un circolo collaterale.

Angina mista

Due elementi contribuiscono a definire questa sindrome: il primo è dato da una o più ostruzioni coronariche critiche, che segnano il limite della massima riserva coronarica residua e con essa la massima domanda di ossigeno che il circolo coronarico può soddisfare senza sviluppo di ischemia; il secondo consiste in una serie di meccanismi dinamici che possono transitoriamente ridurre, in vario grado, il flusso coronarico. Se questo diviene insufficiente a sopperire alle richieste basali, si avrà ischemia a riposo; se la riduzio-

ne è invece di entità minore, l'ischemia comparirà per livelli di sforzo in diverse altre occasioni ben tollerati (figg. 2 e 3).

Diagnosi

Nell'*iter* diagnostico dell'a. p. possono essere distinti tre momenti successivi: 1) diagnosi della presenza di episodi di ischemia miocardica acuta transitoria; 2) diagnosi dei meccanismi causali degli episodi ischemici; 3) valutazione della gravità e dell'estensione dell'ischemia.

Diagnosi di ischemia miocardica acuta transitoria

Come già riportato, l'ischemia miocardica acuta transitoria può essere totalmente asintomatica ovvero può manifestarsi con insufficienza ventricolare sinistra acuta o con aritmie. Peraltro, il sintomo che, con frequenza di gran lunga superiore, induce il paziente a consultare il medico, è il *dolore stenocardico* che, se presente, di solito segue di qualche minuto l'insorgenza dell'ischemia. Il primo problema diagnostico è quindi costituito, dal punto di vista soggettivo, dal riconoscimento della natura stenocardica del dolore e, dal punto di vista obiettivo, dalla dimostrazione che il dolore è correlato ad ischemia miocardica transitoria.

1. *Dolore stenocardico.* – Il dolore stenocardico è il segno clinico ed anamnestico più importante per la frequenza con la quale porta il paziente dal medico. Origina dal centro del petto con frequente irradiazione alla gola ed al lato ulnare del braccio sinistro, dura pochi minuti, scompare spontaneamente o dopo assunzione di nitroglicerina. Si accompagna di solito a: ansia, angoscia, sudorazione, dispnea e palpitazioni. Queste manifestazioni associate sono particolarmente frequenti quando il dolore insorge a riposo o è intenso. Il quadro clinico sopra descritto presenta, peraltro, molteplici varianti: il dolore può essere avvertito in varie parti del torace, sia anteriormente che posteriormente, alla mandibola, alla spalla, al braccio destro o ad entrambe le braccia, all'epigastrio e all'addome. Il carattere del dolore è estremamente vario e viene descritto come un senso di peso, di compressione precordiale, come una morsa, come una sbarra che opprime il petto trasversalmente, come un nodo alla gola, come una pugnalata o come un senso di bruciore retrosternale.

Anche l'insorgenza del dolore è variabile: esso può comparire durante esercizio fisico o completamente a riposo, senza causa apparente. Da un punto di vista clinico, data la variabilità del dolore stenocardico, è importante stabilire i criteri diagnostici differenziali rispetto a dolori di altra origine. Nel quadro della *diagnosi differenziale* vanno tenuti in considerazione: 1) dolori toracici correlati a movimenti delle strutture ossee e muscolari e che possono essere provocati o riacutizzati dalla pressione; 2) dolori toracici viscerali a partenza dal polmone, dalla pleura, dal pericardio, che sono sovente in relazione con i movimenti respiratori e che spesso si modificano con la posizione; 3) infine, dolori toracici ed epigastrici che originano a livello dell'esofago e dello stomaco o del primo tratto dell'intestino e che possono essere in rapporto con i pasti e che rappresentano dolori per i quali la diagnosi differenziale con la stenocardia è sovente difficile.

I meccanismi responsabili del dolore cardiaco ischemico non sono ancora completamente noti: in particolare, non è stato ancora identificato con certezza lo stimolo o gli stimoli in grado di eccitare i recettori delle afferenze simpatiche e di dare inizio a quella serie di interazioni nervose che culminano con la percezione del dolore. Diverse sostanze chimiche quali adenosina, bradikinina, istamina e serotonina sono state chiamate in causa accanto allo stiramento della parete ventricolare come *trigger* della reazione algogena, ma non vi sono ancora evidenze definitive a favore di questa o quella ipotesi. Una volta che stimoli adeguati hanno raggiunto i recettori delle fibre amieliniche disposti tra le fibrocellule muscolari ed intorno ai vasi coronarici, l'impulso nervoso raggiunge i gangli simpatici Cvii-Tiv, viene quindi trasmesso ai corrispondenti gangli spinali e da qui al talamo e alla corteccia. Complessi meccanismi di facilitazione e di inibizione si realizzano sia a livello centrale che periferico. A tale riguardo, un modello particolarmente interessante, che appare suffragato da numerose conferme sperimentali è quello della «gate theory», che assume l'esistenza di un filtro degli stimoli dolorosi operante a livello del midollo spinale. È probabile che simili filtri esistano anche a livello ipotalamico e corticale (Melzack e Wall, 1965). Un ruolo di grande importanza, nella modulazione del dolore spetta al sistema degli oppioidi endogeni (Basbaum e Fields, 1978). In particolare le β-endorfine prodotte a livello ipotalamo-ipofisario svolgono un'azione inibente sia a livello centrale che periferico ed appaiono coinvolte nell'analgesia correlata a fattori comportamentali ed a meccanismi di condizionamento (Watkins e Mayer, 1982). Alcuni AA. hanno proposto che differenze di concentrazione delle β-endorfine nel plasma, nel liquido cerebrospinale e a livello intersinaptico, possano spiegare la diversa sensibilità individuale al dolore (Genazzani *et al.*, 1983).

2. *Ischemia miocardica silente.* – La percentuale di episodi di ischemia miocardica che decorrono senza dolore è stata stimata nell'ordine del 70%, sia in pazienti con angina variante ricoverati in Unità Coronarica (Maseri *et al.*, 1978), sia in pazienti con angina cronica stabile sottoposti a monitoraggio Holter (Deanfield *et al.*, 1983; Chierchia *et al.*, 1984). Vi sono tuttavia notevoli variazioni nel numero di episodi silenti sia tra diversi pazienti che nello stesso paziente in tempi successivi. Studi epidemiologici hanno dimostrato che oltre il 20% degli infarti miocardici acuti decorre asintomatico (Kannel e Abbot, 1984).

I pazienti con episodi ischemici silenti sono stati suddivisi in tre categorie (Cohn, 1986): 1) soggetti totalmente asintomatici; 2) pazienti divenuti asintomatici dopo un infarto miocardico; 3) pazienti nei quali gli episodi ischemici silenti si alternano a quelli sintomatici. Il motivo dell'assenza del dolore o dell'alternarsi di crisi anginose ed episodi ischemici silenti non è stato ancora definito. Due teorie sono state proposte: la prima prevede, alla base della mancata percezione del dolore, una modificazione della soglia algogena per motivi periferici o centrali; la seconda, meglio applicabile ai soggetti del terzo gruppo della classificazione sopra esposta, prevede invece che le crisi asintomatiche siano la conseguenza di una minore estensione e gravità dell'ischemia miocardica. A questo proposito se è vero che il monitoraggio Holter ha documentato che alcune crisi silenti si caratterizzano per breve durata, tuttavia esiste un'ampia sovrapposizione tra episodi silenti e sintomatici quanto a gravità dei segni di ischemia indagati con diverse metodiche. In particolare studi con radionuclidi hanno mostrato che massivi difetti di perfusione possono occorrere nonostante l'assenza di dolore (Maseri *et al.*, 1985). Inoltre indagini emodinamiche hanno evidenziato che episodi ischemici silenti possono accompagnarsi a gradi elevati di disfunzione ventricolare sinistra. Per quanto riguarda i pazienti i cui episodi ischemici sono divenuti asintomatici dopo infarto miocardico, è stata postulata un'alterazione delle terminazioni nervose come conseguenza dello stesso insulto ischemico; allo stesso modo, l'elevata frequenza di ischemia silente nei diabetici trova una giustificazione nella neu-

ropatia autonomica connessa a questa situazione morbosa. Recentemente, infine, è stata dimostrata una significativa differenza nella concentrazione plasmatica di β-endorfine tra gruppi di pazienti con ischemia da sforzo sintomatica o silente (Falcone *et al.*, 1988). I risultati ottenuti in precedenti lavori hanno tuttavia fornito a questo riguardo indicazioni contrastanti (Weidinger *et al.*, 1986; Sheps *et al.*, 1987).

La diagnosi di ischemia acuta transitoria può essere ottenuta esclusivamente in base a criteri clinici se il dolore ha le caratteristiche tipiche dell'angina, è causato dallo sforzo e scompare prontamente dopo assunzione di nitroderivati. In tutti gli altri casi, nei quali il dolore non è tipico oppure è assente, è necessario ricorrere ad una diagnosi obiettiva di ischemia sulla base di criteri desumibili da esami strumentali (v. sotto, col. 488).

Nella maggior parte dei casi, è opportuno utilizzare una combinazione di dati clinici e strumentali secondo i criteri sotto elencati:
1) dolore tipico in associazione a modificazioni elettrocardiografiche significative durante l'episodio doloroso;
2) dolore tipico (anche in assenza di modificazioni elettrocardiografiche) associato a transitoria compromissione regionale del metabolismo miocardico, della perfusione o della funzione ventricolare valutati mediante metodiche nucleari o ecocardiografiche;
3) modificazioni elettrocardiografiche transitorie di tipo ischemico (anche in assenza di dolore) associate a difetti di perfusione o del metabolismo regionali miocardici od a compromissione della funzione ventricolare (valutati come sopra).
Si deve sottolineare l'importanza del test da sforzo nella diagnosi di ischemia in quanto esso è in grado di riprodurre i sintomi, permettendo la diagnosi di angina e contemporaneamente può indicare il massimo livello di sforzo tollerabile dal paziente in assenza di ischemia consentendo una comparazione con i livelli di sforzo normalmente tollerati durante attività ordinaria. Se la diagnosi di ischemia è incerta prima dell'esecuzione del test, questo andrebbe eseguito in assenza di trattamento per aumentare la probabilità di una risposta positiva.

Diagnosi dei meccanismi causali degli episodi ischemici e della transitoria riduzione del flusso coronarico

1. *Ostruzione fissa.* – Una volta acquisita la diagnosi di ischemia miocardica acuta, sia clinicamente (v. sopra, col. 485), sia con metodiche strumentali (v. sotto, col. 488), si deve in primo luogo accertare se essa è prodotta da un aumento della domanda di ossigeno eccedente la residua riserva coronarica. A tal fine la sistematica indagine anamnestica delle situazioni che portano alla comparsa del dolore rappresenta l'elemento fondamentale. In secondo luogo, è opportuno eseguire o ripetere un test ergometrico dopo assunzione acuta di nitrati o calcioantagonisti nel tentativo di eliminare eventuali componenti dinamiche quali un aumento del tono vasocostrittore a livello della stenosi. La comparazione dei risultati così ottenuti, ed in particolare del lavoro eseguito e dei livelli di frequenza e pressione raggiunti alla comparsa di ischemia, con quelli normalmente tollerati nella vita ordinaria, o acquisiti durante test da sforzo senza farmaci permetterà di stabilire se il paziente presenta una soglia fissa o se esiste una rilevante componente funzionale.

2. *Spasmo coronarico.* – La diagnosi obiettiva consegue alla dimostrazione angiografica (v. sotto) di una occlusione totale o subtotale transitoria di un segmento arterioso coronarico, associata a segni di ischemia miocardica che si risolvono rapidamente dopo nitroderivati. In assenza di documentazione angiografica, la diagnosi presuntiva può essere posta sulla base di una storia suggestiva di angina variante: attacchi prevalentemente spontanei, di durata inferiore ai 10 min, prontamente risolti dalla nitroglicerina. Tipicamente, tali attacchi si presentano nelle prime ore del mattino e tendono a recidivare nelle stesse ore. In questi casi, la documentazione elettrocardiografica di un transitorio sopraslivellamento del tratto ST durante il dolore, porta ad una probabilità diagnostica vicina al 100%. La scomparsa degli attacchi dopo terapia con nitrati e/o calcioantagonisti rappresenta una conferma diagnostica. In pazienti con storia suggestiva, ma senza evidenze elettrocardiografiche, la diagnosi può essere confermata mediante test provocativi, come l'iperventilazione, il *cold-pressor test*, la somministrazione di metacolina, dopamina, istamina ed ergonovina. Quest'ultima modalità di induzione dell'attacco ischemico si è rivelata la più sensibile (Waters *et al.*, 1983).

3. *Riduzione del flusso coronarico da fenomeni trombotici transitori.* – Questo meccanismo può essere sospettato in pazienti con episodi di ischemia protratta scarsamente responsivi ai nitrati. La diagnosi può essere confermata dal rilievo all'angiografia coronarica di aspetti riferibili alla presenza di «lesioni complicate» (Ambrose *et al.*, 1985).

4. *Malattia dei piccoli vasi coronarici.* – Tale condizione può essere accertata, una volta raggiunta la diagnosi di ischemia ed esclusa la presenza di ostruzioni o di vasospasmo coronarici. Solitamente questi pazienti presentano una storia di angina cronica da sforzo con variabilità della soglia e al test ergometrico mostrano un sottoslivellamento ischemico del tratto ST. In molti casi tuttavia l'ECG da sforzo non fornisce risultati conclusivi per l'incapacità, da parte di questi pazienti, a completare la prova in seguito all'insorgenza di fatica muscolare o di dolore toracico lieve. Spesso l'ergonovina determina l'insorgenza di dolore in assenza di modificazioni elettrocardiografiche significative. In questi pazienti è stata descritta una ridotta capacità di vasodilatazione dei piccoli vasi ed un'aumentata tendenza alla vasocostrizione.

Valutazione dell'estensione e della gravità degli episodi ischemici

I criteri per la valutazione della gravità ed estensione dell'ischemia sono di natura clinica e strumentale. I primi si basano sulla presenza di segni e sintomi di insufficienza acuta ventricolare sinistra durante le crisi. Tra i secondi vanno segnalati: 1) depressione del segmento ST di 2 mm od oltre, persistenza del sottoslivellamento per 5 minuti o più durante il recupero, interessamento di almeno 5 derivazioni; 2) ampi difetti di captazione al ^{201}Tl, con interessamento di più territori vascolari o captazione del ^{201}Tl a livello polmonare; 3) gravi segni di disfunzione ventricolare sinistra durante sforzo, quali una riduzione della frazione di eiezione del ventricolo sinistro del 10% o più alla ventricolografia con radionuclidi.

Si deve sottolineare che, sebbene i criteri elettrocardiografici non abbiano un elevato valore predittivo positivo, tuttavia la mancanza di modificazioni significative del segmento ST ad un test da sforzo massimale, sembra incompatibile con una ischemia grave o estesa.

Diagnosi strumentale

I test diagnostici non invasivi utilizzati nello studio di pazienti anginosi possono essere divisi in quattro categorie: 1) test per la valutazione delle conseguenze elettriche dell'ischemia miocardica, come l'elettrocardiografia da sforzo o il monitoraggio Holter; 2) test per la valutazione della perfusione miocardica, come la scintigrafia perfusionale miocardica con ^{201}Tl e con ^{82}Rb (tomografia a emissione positronica — PET —); 3) test per la valutazione della funzione contrattile, come la ventricolografia radioisotopica e l'ecocardiografia; 4) test per la valutazione della

funzione metabolica miocardica, che utilizzano la PET (F-2 fluorodesossiglicoso C-palmitato) o la spettroscopia con risonanza magnetica nucleare mediante ^{31}P.

A queste indagini occorre aggiungere la arteriografia coronarica che costituisce la metodica volta a valutare esattamente la gravità della coronaropatia.

È importante sottolineare come tali indagini debbano essere in primo luogo utilizzate per definire la probabilità di malattia e va ricordato inoltre che il riferimento per la sensibilità e specificità delle indagini strumentali è ancora oggi rappresentato dall'angiografia coronarica, in quanto non si è ancora reso disponibile un «gold-standard» per il riconoscimento dell'ischemia miocardica.

Come è noto, secondo il *teorema di Bayes*, il valore predittivo di un test non è una caratteristica intrinseca del test stesso, in quanto dipende, oltre che dalla sua sensibilità e specificità, anche dalla prevalenza della malattia che si vuole riconoscere nella popolazione esaminata. Quando il teorema di Bayes viene applicato all'analisi dell'*iter* diagnostico di un singolo paziente, la prevalenza della malattia viene sostituita con la probabilità a priori ed il valore predittivo con la probabilità a posteriori. Numerosi dati hanno evidenziato recentemente l'utilità di applicare in modo sequenziale il teorema di Bayes a test diagnostici eseguiti in successione, assumendo che la probabilità a posteriori derivata da un esame diagnostico, costituisca la probabilità a priori per il test successivo. Un tale approccio si è dimostrato particolarmente idoneo in soggetti asintomatici, nei quali la prevalenza di malattia risulta poco elevata (5% nei cinquantenni di sesso maschile negli U.S.A.). In questi pazienti la probabilità di coronaropatia dopo un ECG da sforzo positivo può essere calcolata in appena il 17%; essa aumenta però al 63% nel caso di un risultato positivo ad una scintigrafia da sforzo con ^{201}Tl. È importante sottolineare che una analisi Bayesiana sequenziale richiede l'utilizzazione di test fra loro indipendenti. Ciò può essere ottenuto con l'impiego di indagini delle diverse categorie precedentemente elencate, ciascuna delle quali si riferisce ad un diverso *marker* di ischemia.

Elettrocardiogramma ed elettrocardiogramma da sforzo

L'ECG da sforzo (Ellestad, 1986) è ancora oggi considerato non solo un test fondamentale per la diagnosi e la valutazione non invasiva della cardiopatia ischemica, ma anche il termine di paragone con il quale inevitabilmente si confrontano le metodiche diagnostiche più recenti. I segni elettrocardiografici di ischemia miocardica sono molteplici ed interessano, isolatamente od in associazione, il tratto ST e l'onda T. Durante l'ischemia, il tratto ST può essere sottoslivellato rispetto alla linea di base oppure sopraslivellato. L'onda T può variare di ampiezza, di polarità e di morfologia. Il significato da attribuire alle singole alterazioni del tratto ST e dell'onda T è molto discusso, dato che manca un metodo pratico di riferimento per giudicare quando le modificazioni dell'ECG siano effettivamente espressione di ischemia. Peraltro, quando il sopra- od il sottoslivellamento sono di grado marcato, quando il sottoslivellamento è a carattere orizzontale o discendente e forma con l'onda T un'angolazione netta, in genere la probabilità che queste modificazioni siano espressione di ischemia è estremamente elevata. Di solito, l'ST è sopraslivellato quando l'ischemia è transmurale (fig. 4); quando sottoslivellato, l'ST è espressione di ischemia degli strati subendocardici (figg. 5 e 6).

Numerose indagini sono state dedicate negli ultimi anni alla valutazione di nuovi criteri elettrocardiografici per il riconoscimento dell'ischemia da sforzo, quali ad esempio le

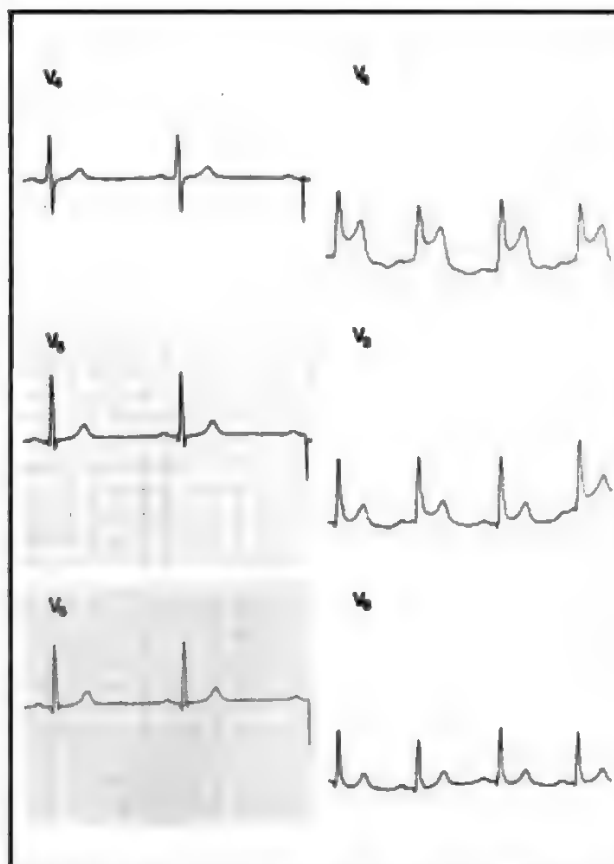



Fig. 4. *A sinistra*: elettrocardiogramma in condizioni basali. *A destra*: modificazioni elettrocardiografiche durante dolore in paziente con angina variante.

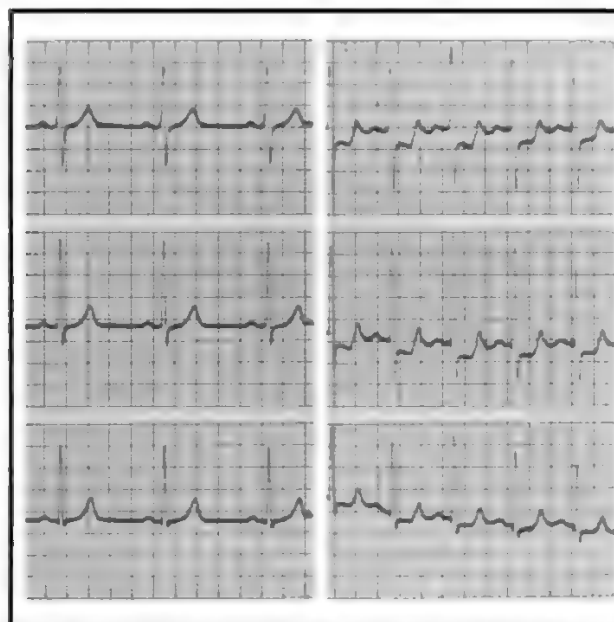



Fig. 5. *A sinistra*: elettrocardiogramma in condizioni basali. *A destra*: modificazioni elettrocardiografiche durante dolore in paziente con angina da sforzo.

A B C

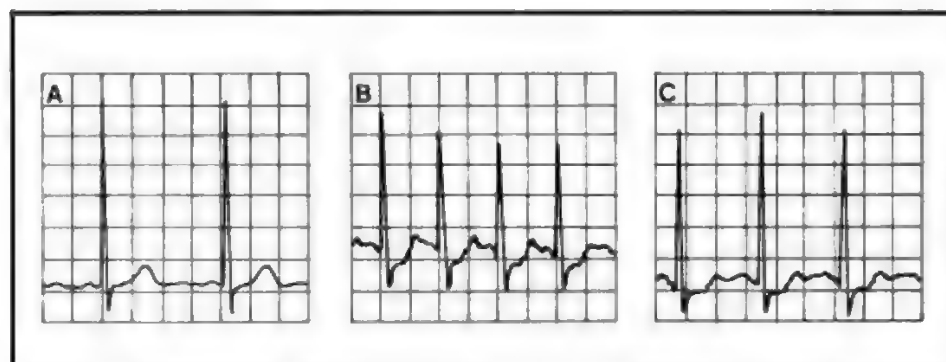



Fig. 6. Elettrocardiogramma (V_4) in test da sforzo positivo: A) tracciato in condizioni basali; B) durante lo sforzo; C) dopo lo sforzo. Sottoslivellamento del tratto ST a «onda quadra», evidente nella registrazione dopo lo sforzo. Anche le alterazioni del tratto ST registrate nel corso dello sforzo sono probabilmente abnormi.

D1 aVR V1 V4
D2 aVL V2 V5
D3 aVF V3 V6

D1 aVR V1 V4
D2 aVL V2 V5
D3 aVF V3 V6

A B

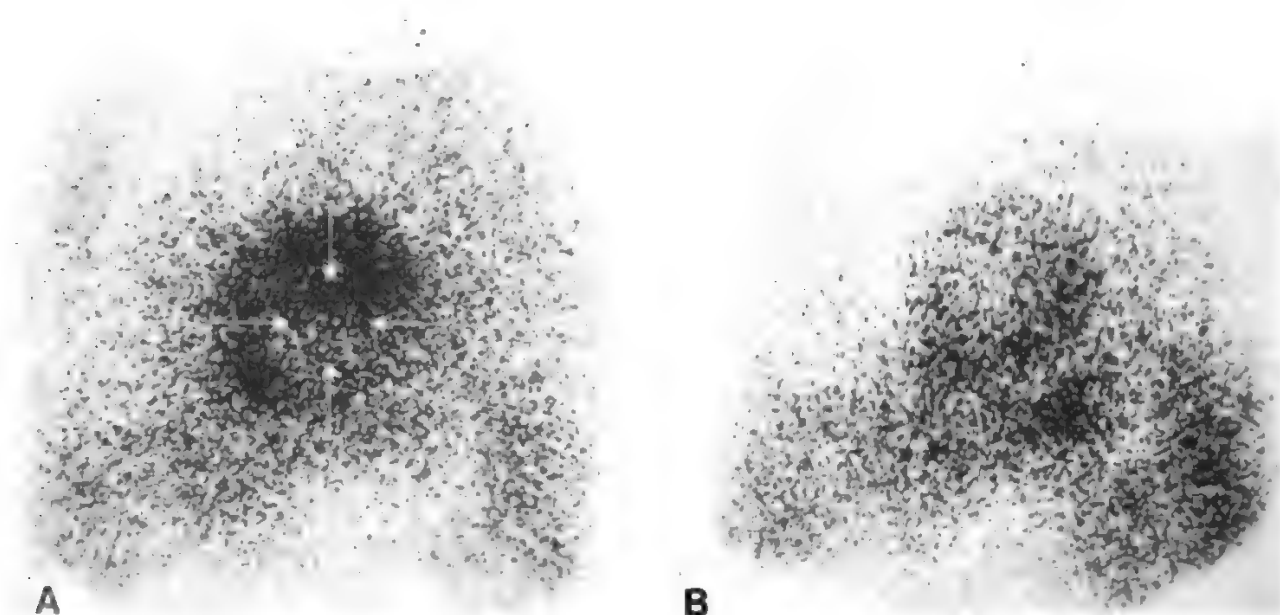
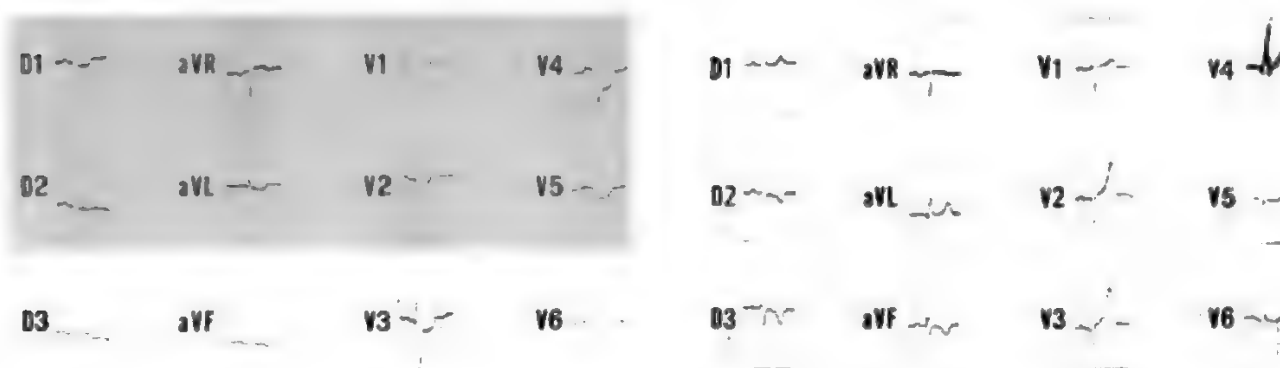



Fig. 7. Scintigrammi miocardici dopo iniezione endovena di ^{201}Tl, durante un episodio di angina spontanea (*A*) e in condizioni di base (*B*). La scintigrafia illustrata in (*A*) (proiezione obliqua anteriore sinistra di 45°) mostra un deficit (*frecce*) della captazione nella zona posteriore e postero-inferiore del miocardio, rispetto alla scintigrafia di controllo (*B*) ottenuta nello stesso paziente in assenza di ischemia. Notare che il quadro elettrocardiografico presenta la più marcata alterazione sulle antero-laterali, mentre l'ischemia è inferiore e dorsale come indicato anche dal lieve sopraslivellamento osservabile in D3.

modificazioni di ampiezza dell'onda R e le variazioni di voltaggio dell'onda Q, il cui significato tuttavia non è stato ancora definitivamente chiarito.

Elettrocardiografia dinamica
L'utilizzazione del monitoraggio Holter nella diagnostica della cardiopatia ischemica (Deanfield, 1987; Gallino *et al.*, 1984), pur presentando ancora numerose limitazioni soprattutto di ordine tecnico, ha ricevuto un notevole impulso in seguito alla dimostrazione dell'importanza e della frequenza dell'ischemia miocardica silente. Le ricerche più recenti sono volte al miglioramento dei sistemi di registrazione e di analisi del tratto ST ed al confronto dei risultati ottenuti con quelli di altre metodiche. Attualmente, non è possibile definire i valori di sensibilità e specificità di questa tecnica. Va segnalata tuttavia la sua importanza nel riconoscimento e nella quantificazione di eventi aritmici presenti durante normale attività giornaliera.

Metodiche radioisotopiche
Nell'ultimo decennio, sono stati compiuti notevoli progressi nello sviluppo di tecniche radioisotopiche (Koss *et al.*, 1987; Bonow, 1987) per lo studio della perfusione miocardica e della funzione contrattile globale e regionale. Attualmente, la scintigrafia con ^{201}Tl e la ventricolografia con ^{99}Tc sono i metodi più usati per la valutazione della ischemia miocardica a riposo o da sforzo.

Lo studio della captazione e della redistribuzione del ^{201}Tl dopo sforzo o dopo somministrazione di agenti capaci di modificare il flusso regionale (ergonovina, dipiridamolo) permette il riconoscimento di zone di ipoperfusione miocardica e la distinzione tra aree di ischemia reversibile ed aree di tessuto miocardico danneggiate irreversibilmente (fig. 7). Numerosi studi clinici hanno confrontato la sensibilità e la specificità della scintigrafia da sforzo con ^{201}Tl con quelle dell'elettrocardiogramma da sforzo nel riconoscimento di malattia coronarica in pazienti valutati per dolore anginoso. In una recente rassegna di 22 studi su oltre 2000 pazienti, sono state riscontrate una sensibilità ed una specificità dell'83 e del 90%, rispettivamente, per il ^{201}Tl, contro il 58 e l'82%, rispettivamente, per l'ECG da sforzo (Gibson e Beller, 1983). Applicando un'analisi quantitativa agli scintigrammi al ^{201}Tl si ottiene un incremento della sensibilità fino al 90%, senza modificazioni della specificità. È stata pure accertata una buona correlazione tra l'entità dei difetti di captazione evidenziabili con questa metodica e la prognosi di pazienti con a. p.

Il riconoscimento di ischemia da sforzo mediante ventricolografia con radionuclidi ^{99}Tc si basa sulla comparsa di anomalie della cinesi regionale e su un alterato comportamento della frazione di eiezione globale. Normalmente, quest'ultima si incrementa di almeno il 5% durante sforzo al cicloergometro. Applicando unitamente i criteri enunciati, la sensibilità di questa metodica risulta lievemente superiore a quella della scintigrafia con ^{201}Tl, mentre la specificità si approssima al 90% (Gibson e Beller, 1983). Anche i risultati della ventricolografia da sforzo con radionuclidi hanno dimostrato una buona correlazione con la prognosi dei pazienti anginosi.

Ecocardiografia
L'ecocardiografia (Berberich *et al.*, 1984; Distante *et al.*, 1984; Iliceto *et al.*, 1985) rappresenta attualmente la tecnica di *imaging* cardiaco più diffusa, per il suo costo relativamente basso, per la facile ripetibilità, per l'assenza di rischi e per la possibilità di ottenere immagini tomografiche del cuore secondo piani spaziali diversi. Nonostante tali vantaggi la sua utilizzazione nella diagnostica della cardiopatia ischemica, fino a pochi anni fa, è risultata limitata dalle difficoltà di ottenere immagini adeguate del ventricolo sinistro durante sforzo e per la mancanza di sicuri criteri quantitativi di valutazione dell'ipocinesia. Tali difficoltà sono state in parte superate grazie all'introduzione di altri tipi di test provocativi tra i quali particolarmente interessante è il *pacing* atriale transesofageo. Buoni risultati sono stati pure ottenuti accoppiando all'ecocardiografia il test al dipiridamolo e, nei pazienti con angina a riposo, il test all'ergonovina.

Arteriografia coronarica
L'angiografia coronarica selettiva, come si è già detto, rimane ancora il termine di riferimento per tutte le indagini volte a valutare la presenza e la gravità di una coronaropatia (figg. 8 e 9). Ancora oggi, i dati con essa ottenuti permettono di trarre valide indicazioni circa i meccanismi patogenetici implicati nelle diverse forme di cardiopatia ischemica ed in particolare nell'angina instabile. Inoltre, per le insostituibili informazioni di ordine anatomico, questa metodica è tuttora essenziale per la programmazione e la realizzazione di interventi di rivascolarizzazione coronarica. Tuttavia, la valutazione percentuale dell'entità della stenosi mediante stima visiva del diametro minimo del segmento stenotico, in raffronto con il diametro vasale di segmenti adiacenti presumibilmente normali — metodo comunemente utilizzato nella lettura di un angiogramma coronarico — presenta numerose limitazioni intrinseche. In primo luogo, esso rappresenta un criterio esclusivamente anatomico e può non fornire informazioni corrette circa

Fig. 8. Coronarografia selettiva sinistra eseguita in un paziente in condizioni basali (*a sinistra*) e durante sopraslivellamento del tratto ST nelle derivazioni precordiali (*a destra*). In condizioni basali si può notare (*freccia*) una stenosi organica non completa della coronaria discendente anteriore sinistra; in occasione del sopraslivellamento del tratto ST, l'occlusione diventa completa.

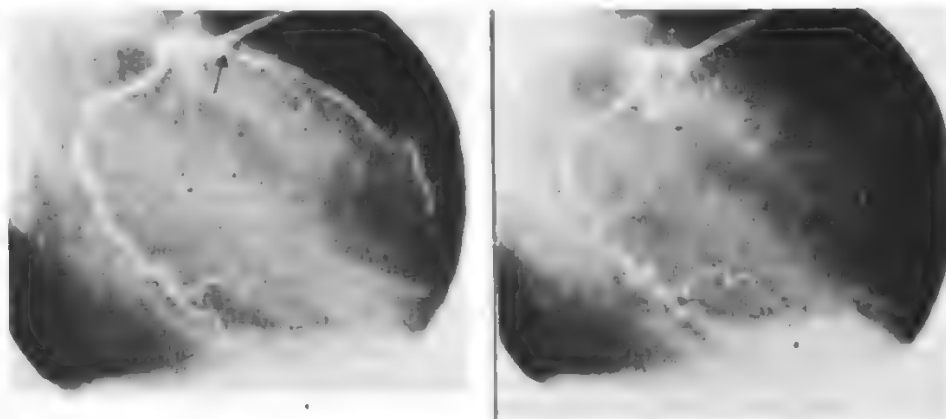
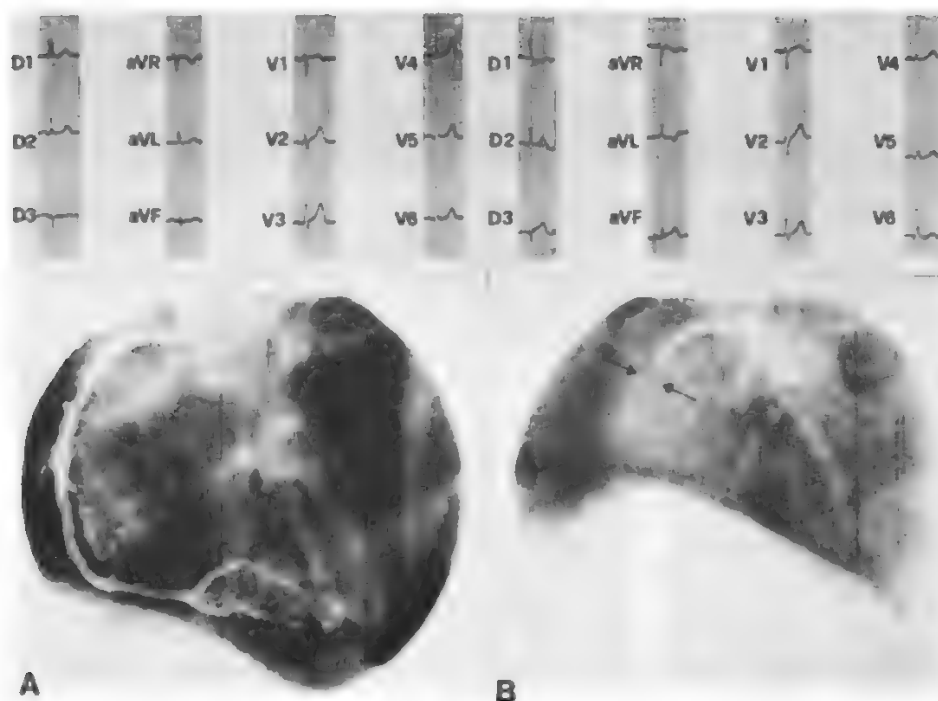



Fig. 9. La coronarografia selettiva destra in condizioni basali (*A*) mostra le irregolarità di calibro della coronaria destra senza stenosi critiche. Durante l'episodio di angina spontanea (*B*), caratterizzato da sopraslivellamento del tratto ST in D3 e in aVF, si osserva l'occlusione completa del vaso al terzo prossimale (*frecce*). L'occlusione regredisce con l'iniezione intracoronarica di nitrati.

l'effettivo significato fisiologico della lesione ostruttiva; in secondo luogo, questo metodo può dar luogo ad una variabilità di giudizio tra diversi osservatori e può sottostimare l'entità del restringimento arterioso qualora questo interessi un vaso diffusamente stenotico. Per ovviare ad alcuni di questi inconvenienti sono state messe a punto alcune sofisticate tecniche di angiografia quantitativa che hanno permesso tra l'altro di meglio valutare la reattività vasale a diversi stimoli vasomotori, anche in sede di lesione (McAlpin, 1986; Nissen *et al.*, 1986; Marcus, 1984).

Le indicazioni per l'esecuzione della coronarografia variano notevolmente da paese a paese e nei diversi centri cardiologici.

In linea di massima questo esame dovrebbe essere eseguito nei seguenti casi: 1) presenza di angina grave e rapidamente progressiva nonostante appropriata terapia medica; 2) riduzione della riserva coronarica tale da rendere impossibile l'esecuzione di sforzi anche di lieve entità senza angina nonostante terapia medica adeguata e massimale; 3) compromissione del normale stile di vita del paziente a causa dell'angina nonostante terapia medica adeguata e massimale; 4) motivi di rassicurazione individuale o di sicurezza sociale.

L'angina a riposo con buona tolleranza allo sforzo non è di per sé una motivazione assoluta alla coronarografia; in questo come in tutti gli altri casi l'indicazione deve essere posta in relazione a quelle che sono le esigenze e la psicologia del paziente e dell'ambiente che lo circonda.

Prognosi

L'identificazione dei pazienti con elevato rischio di morte o di infarto rappresenta uno dei principali problemi nello studio dei soggetti anginosi (Mock *et al.*, 1982; Reeves *et al.*, 1974; Burggraf e Parker, 1975; Proudfit *et al.*, 1983). Nella maggior parte dei pazienti la definizione prognostica riveste un'importanza anche superiore alla presenza e al controllo dell'angina che, nella maggior parte dei casi, non è di frequente insorgenza e non costituisce, almeno in via teorica, una limitazione grave della vita del paziente. L'inquadramento prognostico si riflette sulle scelte terapeutiche spesso più di quanto non si verifichi per i sintomi. Tuttavia le informazioni prognostiche attualmente disponibili non sono sufficientemente accurate soprattutto perché i pazienti vengono di solito classificati in rapporto ad un singolo parametro clinico o angiografico, mentre le reciproche relazioni tra anatomia coronarica, sintomi ed effettiva riserva coronarica residua, non sono state ancora sufficientemente considerate.

Lo studio di Framingham ha dimostrato una mortalità annua per i pazienti con angina cronica stabile di circa il 4% (Kannel e Feinlieb, 1972). Nei pazienti con angina instabile si ha invece una mortalità variabile dall'8 al 18% con un tasso di infarti dal 14 al 22% (Roberts *et al.*, 1983; Gazes *et al.*, 1973; Mulcahy *et al.*, 1985). Nell'angina variante la mortalità nel primo anno dopo la diagnosi è di circa il 10% e la proporzione di infarti non fatali è stimata intorno al 20% (Severi *et al.*, 1980; Waters *et al.*, 1983).

Tali cifre hanno tuttavia scarso significato per la grande variabilità che esiste nell'ambito di ciascuno dei gruppi precedentemente menzionati.

Numerosi criteri clinici e strumentali si sono dimostrati capaci di rivestire, singolarmente e indipendentemente, un significato prognostico; è tuttavia importante sottolineare che una accurata stratificazione dei pazienti dovrebbe basarsi sulla valutazione di molteplici parametri facilmente disponibili più che su un unico dato (anche se ottenuto con tecniche avanzate e che si è dimostrato possedere un elevato significato statistico).

Insieme all'età del paziente dovrebbero essere considerati i seguenti parametri:

1) gravità della disfunzione ventricolare (indicata da una storia di pregresso infarto, dalla presenza di onde Q

all'ECG, dalle dimensioni cardiache e dalla presenza di congestione polmonare al radiogramma del torace, dalla frazione di eiezione alla ventricolografia isotopica);

2) gravità e diffusione delle ostruzioni coronariche, non solo in termini puramente anatomici, ma anche in termini della riduzione della riserva di flusso (indicata in primo luogo da una bassa soglia di angina ed in secondo luogo dall'esistenza di ischemia grave e diffusa secondo quanto rilevabile con le comuni metodiche strumentali precedentemente discusse);

3) tendenza a presentare episodi di grave riduzione del flusso coronarico (come indicato dall'insorgenza recente o dal brusco peggioramento dell'angina o dalla presenza di episodi a riposo frequenti e protratti);

4) tendenza a sviluppare aritmie potenzialmente letali (come indicato da una storia di sincope o aritmie ventricolari «maligne» al monitoraggio Holter).

Ad una estremità dello spettro di gravità prognostica possono essere posti i pazienti con marcata disfunzione ventricolare, con bassa riserva di flusso coronarico, con aterosclerosi coronarica diffusa ed avanzata e con grave angina, soprattutto se in associazione con aritmie ventricolari «maligne». Tali pazienti presentano una prognosi severa anche a breve termine analogamente a quelli con angina di insorgenza recente o con brusco aggravamento della sintomatologia, che manifestino episodi protratti poco sensibili alla nitroglicerina. All'altra estremità dello spettro si possono collocare i soggetti con sintomi lievi e con scarsa evidenza obiettiva di ischemia nei quali solitamente è dimostrabile una buona riserva coronarica ed una ridotta tendenza a sviluppare una diminuzione transitoria del flusso. La prognosi di questi pazienti è buona anche in presenza di ostruzioni coronariche angiograficamente dimostrabili.

Trattamento dell'angina pectoris

Uso dei principali farmaci antianginosi (Opie, 1984)

1. *Nitroderivati*. – La nitroglicerina somministrata per via sublinguale rimane il farmaco di elezione per il trattamento acuto degli attacchi anginosi. Gli effetti clinici ed emodinamici si distinguono per la rapidità di comparsa (entro pochi minuti) e per la breve durata (30-60 min). Il dosaggio abituale è di 0,3-0,6 mg, per un massimo di 1,2 mg in 15 min. Lo sviluppo del fenomeno della tolleranza non è stato descritto per questo tipo di somministrazione. L'isosorbide dinitrato può essere utilizzato per via sublinguale (5-10 mg più volte al giorno) o per via orale con dosaggi variabili da 40 a 160 mg al giorno. Durante terapia protratta, nell'angina da sforzo, dosi superiori a 15 mg quattro volte al giorno non sembrano comportare vantaggi rispetto a dosaggi inferiori. Il principale problema nell'utilizzazione di questo farmaco è dato dallo sviluppo di tolleranza. La riduzione a due o tre somministrazioni giornaliere sembra impedire la comparsa di tale fenomeno. I dischi di nitroglicerina su matrici di gel di silicone o di polimeri hanno incontrato negli ultimi anni una crescente diffusione. Si deve però sottolineare che la maggior parte delle preparazioni (5-10 mg di nitroglicerina rilasciata nelle 24 h) contiene dosi di farmaco probabilmente insufficienti a produrre effetti antianginosi (Abrams, 1984). Anche per questa modalità di somministrazione, il problema principale è rappresentato dalla tolleranza che compare dopo 18-24 h dall'inizio della somministrazione. Tale fenomeno può essere evitato utilizzando regimi terapeutici che comprendano intervalli liberi dal farmaco. La durata minima di tali intervalli non è stata ancora definita, ma periodi inferiori alle 24 h sembrano essere sufficienti (Parker *et al.*, 1985). La nitroglicerina può essere somministrata per via venosa ad un dosaggio iniziale di 10 μg/min, con aumenti scalari di 10 μg/min fino all'ottenimento dell'effetto voluto. La somministrazione di nitroglicerina dovrebbe essere limitata nel tempo in primo luogo perché la maggior parte delle preparazioni prevede l'uso di etanolo come diluente, con possibilità, nei casi di trattamento protratto, di intossicazione alcolica; in secondo luogo perché a dosaggi elevati, sono stati segnalati casi di metaemoglobinemia.

2. *Betabloccanti*. – Tutti i betabloccanti sono efficaci in ugual misura nell'a. p., e la scelta del singolo farmaco è in genere condizionata soprattutto dalla necessità di ottenere la massima *compliance* terapeutica possibile. In questo senso, può essere preferibile orientarsi verso composti a più lunga emivita, in modo da consentire un'unica somministrazione al giorno. In quanto al dosaggio da impiegare, questo deve essere adattato a seconda dell'effetto sulla frequenza cardiaca a riposo, che andrebbe stabilizzata intorno ai 55-60 battiti/min, e da sforzo, che andrebbe contenuta entro i 100-110 battiti/min.

Le dosi generalmente utilizzate in clinica variano tra 120 e 400 mg/*die* di propranololo (Inderal®) *per os* o dosi equivalenti di altri betabloccanti. È preferibile iniziare con dosaggi più bassi (20-40 mg due volte al giorno) per evitare effetti collaterali. In alcuni casi di angina instabile può essere necessario ottenere un betablocco completo in tempi brevi: a tale scopo è consigliabile effettuare una infusione rapida di 5 mg di propranololo o dosaggi equivalenti di metoprololo (Seloken®) o di atenololo (Tenormin®).

3. *Calcioantagonisti*.

Verapamil. – Il verapamil (Isoptin®) può essere somministrato *per os* 3-4 volte al giorno a dosi variabili da 80 a 120 mg per ogni assunzione. È importante raccomandare ai pazienti con angina secondaria di assumere la prima dose del mattino ancora prima di alzarsi perché il farmaco raggiunga adeguati livelli plasmatici già nella prima mattinata. Un dosaggio giornaliero di 360 mg è in genere efficace e ben tollerato anche nei pazienti con angina severa. Uno studio di Pine (Pine *et al.*, 1982) non ha mostrato alcun vantaggio ed una maggiore incidenza di effetti collaterali con una dose giornaliera di 480 mg/*die*. È importante avvertire il paziente che in genere occorrono 1-2 settimane di trattamento per ottenere il massimo effetto terapeutico. È stata segnalata una esacerbazione della sintomatologia anginosa in seguito a brusca sospensione del verapamil (Subramanian *et al.*, 1981), per cui è consigliabile ridurre le dosi in maniera scalare arrivando alla sospensione della terapia in 3-4 giorni. Poiché il farmaco è eliminato per il 70% dal rene una riduzione delle dosi può rendersi necessaria nei pazienti con insufficienza renale. Inoltre, a causa di un notevole effetto di *firstpass* i valori plasmatici risultano notevolmente aumentati nei pazienti con cirrosi epatica.

Nifedipina. – La dose ottimale della nifedipina (Adalat®) varia da paziente a paziente rimanendo in genere compresa tra 40 e 120 mg/*die* in tre o quattro somministrazioni per via orale. L'efficacia del trattamento non sempre migliora in proporzione all'incremento della posologia e la sintomatologia e la tolleranza allo sforzo possono addirittura peggiorare con i dosaggi più elevati: ciò è probabilmente da riferire alla risposta simpatica riflessa conseguente alla vasodilatazione periferica. Una riduzione del dosaggio è consigliabile nei pazienti con cirrosi epatica. Nell'insufficienza renale non si verificano importanti modificazioni del profilo farmacocinetico, tuttavia gli effetti a carico della pressione arteriosa possono essere addirittura raddoppiati consigliando anche in questo caso una riduzione della posologia.

Diltiazem. – I dosaggi consigliati del diltiazem (Dilzene®) variano da 180 a 360 mg/*die* in 3-4 somministrazioni. Con una posologia di 60 mg tre volte al giorno si osserva una riduzione della frequenza cardiaca a riposo pari a quella ottenibile con dosi più elevate; gli effetti antianginosi appaiono invece più strettamente dosedipendenti; da ciò scaturisce la possibilità di adattare con successo la posologia a seconda della gravità dell'angina. Per quanto riguarda eventuali effetti *rebound* in alcuni pazienti è stato descritto un aggravamento della sintomatologia dopo sospensione del farmaco. Può essere pertanto consigliabile, come per il verapamil, una sospensione scalare del farmaco

4. *Antiaggreganti piastrinici.* – L'ac. acetilsalicilico, che rappresenta il farmaco più impiegato, è stato utilizzato a dosi variabili da 20 mg a 1300 mg al giorno. I dati finora ottenuti dimostrano un buon effetto clinico del farmaco alle dosi di 325-1300 mg/*die* nell'angina instabile e dopo *bypass* aortocoronarico. Nella prevenzione del reinfarto la FDA raccomanda l'uso di 325 mg/*die*. Esistono alcuni dati sperimentali sull'inibizione selettiva del trombossano A_2 con l'uso di dosi molto basse del farmaco; poiché ancora non vi sono prove cliniche dell'efficacia di una simile dose, è consigliabile utilizzare i dosaggi convenzionali, riducendo la quantità solo in pazienti intolleranti al farmaco.

In molti studi l'ac. acetilsalicilico è stato associato al dipiridamolo, anch'esso somministrato *per os* alle dosi di 75 mg × 3/*die*. Il vantaggio di questa associazione non è chiaro né è stato ben documentato. La ticlopidina viene somministrata *per os* alle dosi di 500 mg/*die* in due somministrazioni. È assolutamente sconsigliata l'associazione con l'ac. acetilsalicilico poiché è documentato che tale combinazione allunga in maniera marcata il tempo di emorragia.

Criteri guida per il trattamento

Un trattamento razionale dei pazienti con a. p., dovrebbe essere basato, nei singoli casi, sulla conoscenza dei meccanismi alla base degli attacchi ischemici e sul loro rapporto con la prognosi. Poiché tali indicazioni non sono sempre chiaramente disponibili, può essere opportuno tracciare alcune linee guida per il trattamento dei segni e sintomi di ischemia e considerare successivamente l'impatto della terapia sulla prognosi. Deve essere tuttavia sottolineato che un trattamento di dimostrata efficacia nel ridurre la frequenza e la gravità degli episodi ischemici, di solito ha un impatto positivo anche sulla prognosi.

In ogni caso si dovranno considerare in primo luogo alcune misure di ordine generale, volte a ridurre i fattori di rischio e a migliorare, secondo gli attuali standard, lo stile di vita.

1. *Misure generali.* – Particolare importanza rivestono i seguenti fattori:

1) evitare il fumo. Tra i pazienti con coronaropatia accertata i fumatori hanno una mortalità ed un tasso di infarti miocardici significativamente più elevati. È stato pure dimostrato che il fumo di sigaretta aumenta il consumo di ossigeno nelle 24 h, di circa il 10% e riduce il flusso coronarico in conseguenza di un aumento del tono alfa adrenergico (Nicod *et al.*, 1984);

2) trattare adeguatamente l'ipertensione;

3) controllare il diabete;

4) normalizzare il peso corporeo;

5) eseguire un'attività fisica di tipo ricreativo su base continuativa in relazione all'età e senza eccessi o sforzi violenti o bruschi;

6) evitare gli stress che causano frustrazione piuttosto che soddisfazione;

7) controllare i fattori favorenti o precipitanti l'angina, come l'anemia, la tireotossicosi, l'ipossiemia e le infezioni;

8) rassicurare il paziente stabilendo con esso un'efficace comunicazione ed informandolo dei principali aspetti correlati al trattamento e alla prognosi.

2. *Trattamento volto al controllo dei sintomi e dei segni di ischemia.*

a) *Angina primaria.* – Nei pazienti che presentano esclusivamente episodi ischemici causati da una transitoria riduzione del flusso coronarico, il trattamento con agenti volti a ridurre la domanda miocardica di ossigeno, come i betabloccanti, non trova una giustificazione razionale.

Il riconoscimento delle cause della riduzione del flusso permetterà un corretto approccio terapeutico. Così i nitroderivati ed i calcioantagonisti risulteranno indicati nei casi in cui sono in gioco fenomeni di vasocostrizione o spasmo coronarici. Un trattamento antitrombotico, rappresentato fondamentalmente dagli antiaggreganti piastrinici, dovrà essere invece preso in considerazione qualora formazioni trombotiche dinamiche appaiano coinvolte nella genesi degli episodi ischemici. Trattamenti combinati andranno eseguiti in tutti i casi nei quali i diversi meccanismi coesistono o non sono chiaramente differenziabili.

b) *Angina secondaria.* – Per i pazienti con episodi ischemici causati esclusivamente da un aumento della domanda di ossigeno, in presenza di una riduzione fissa della riserva coronarica, il trattamento di scelta è dato dalla riduzione delle richieste metaboliche miocardiche (limitazione dell'attività fisica, betabloccanti e nitrati in primo luogo, calcioantagonisti in casi particolari) e dal miglioramento della riserva di flusso coronarica, mediante interventi di rivascolarizzazione (angioplastica e chirurgia). Quest'ultimo approccio dovrebbe essere considerato in tutti i casi in cui il trattamento farmacologico non è in grado di ridurre i segni e i sintomi di ischemia tanto da permettere lo svolgimento di un'attività normale per il soggetto considerato.

c) *Angina mista.* – In questi pazienti la scelta del trattamento dovrà basarsi sia sulla riduzione della domanda miocardica di ossigeno che sulla riduzione delle resistenze coronariche dinamiche. La prevalenza dell'uno o dell'altro meccanismo patogenetico potrà indirizzare verso il tipo di farmaco da utilizzare; la monoterapia con alcuni calcioantagonisti può trovare una giustificazione nella duplice azione posseduta da questi farmaci. Nei casi di grave riduzione della riserva di flusso coronarico, dovrà essere preso in considerazione un trattamento di rivascolarizzazione coronarica.

3. *Trattamento volto al miglioramento della prognosi - Risultati dei trials clinici.* – Due importanti studi randomizzati e controllati hanno dimostrato che l'ac. acetilsalicilico è in grado di ridurre la percentuale di eventi coronarici acuti (morte o infarto miocardico) di circa il 50%, in pazienti con angina instabile (Lewis *et al.*, 1983; Cairns *et al.*, 1985). Uno studio multicentrico con ticlopidina ha pure dimostrato una significativa riduzione degli eventi coronarici acuti ad un *follow-up* di sei mesi (Violi *et al.*, 1989).

Per quanto riguarda l'angina cronica stabile tre importanti studi multicentrici, il Veterans Administration Study (VA) (The Veterans Administration Coronary Artery Bypass Surgery Cooperative Study Group, 1984), l'European Prospective Randomized Coronary Surgery Study (ECSS) (European Coronary Surgery Study Group, 1982) e il Coronary Artery Surgery Study (CASS) (CASS Principal Investigators, 1983), hanno confrontato l'impatto prognostico della terapia medica e di quella chirurgica. Tali studi iniziati tra il 1972 e il 1979 si sono conclusi tra la fine degli anni settanta e la prima metà degli anni ottanta. La mole di informazioni fornite da questi studi è stata effettivamente formidabile, giustificando l'interesse, le discussioni e spesso anche le critiche da essi suscitati, come di-

TAB. V. RISULTATI DEGLI STUDI MULTICENTRICI RANDOMIZZATI PER IL CONFRONTO DELLA TERAPIA MEDICA E CHIRURGICA NELL'ARTERIOPATIA CORONARICA

Il trattamento chirurgico migliora la sopravvivenza					
	malattia del tronco comune	malattia di 1 vaso	malattia di 2 vasi	malattia di 3 vasi	
				disfunzione V.S.	normale funzione V.S.
Studio VA (1984)	Si	No	No	Si	No
Studio Europeo (1982)	Si	—	No	—	Si
CASS (1983)	—	No	No	Si	No

mostra la ricchezza di contributi registrati al riguardo nella letteratura scientifica di questi ultimi anni. I grandi *trials* clinici, sebbene costituiscano un insostituibile approccio scientifico per la valutazione dell'efficacia di un tipo di trattamento, presentano tuttavia numerosi limiti tra i quali quelli di essere molto lenti e costosi. Spesso, la rapida evoluzione delle conoscenze e l'acquisizione di nuove tecniche e principi terapeutici portano alla prematura obsolescenza delle ipotesi che si intendevano testare. Se questo non è stato propriamente il caso dei tre studi precedentemente elencati, si deve tuttavia osservare che: 1) sono ormai trascorsi 9 anni dalla fine della fase di arruolamento del CASS, cioè dell'ultimo studio in ordine cronologico; 2) negli anni successivi alla conclusione di questi studi, vi è stata un'ampia diffusione di nuovi farmaci antianginosi, come i calcioantagonisti e di nuove tecniche terapeutiche come l'angioplastica coronarica; 3) le tecniche cardiochirurgiche, infine, hanno pure registrato una continua evoluzione, soprattutto in rapporto alla crescente applicazione dell'arteria mammaria interna per la rivascolarizzazione miocardica (v. CARDIOCHIRURGIA*).

Il tempo sta quindi lentamente erodendo l'impatto dei risultati dei tre grossi *trials* sulla pratica medica, come dimostra anche un recente lavoro pubblicato dal gruppo della Duke University (Pryor *et al.*, 1987), sulla base dei dati desunti dalla Duke Databank for Cardiovascular Disease; dai risultati di questo studio emerge che tra il 1969 e il 1984 si è registrato un continuo miglioramento della sopravvivenza, sia nei pazienti medici che in quelli chirurgici, ma l'entità del miglioramento è nettamente a favore della chirurgia ($p < 0,0001$).

Le principali implicazioni cliniche dei tre studi multicentrici sono riassunte nelle tab. V. Sia lo studio VA che l'ECSS hanno dimostrato inequivocabilmente la superiorità del trattamento chirurgico nei pazienti con malattia del tronco comune. Nel CASS pazienti di questo tipo non sono stati randomizzati, sebbene nel CASS Registry risulti ugualmente una maggiore sopravvivenza nei pazienti trattati chirurgicamente rispetto a quelli seguiti con terapia medica. Altro dato su cui i tre studi risultano concordi è che non vi è vantaggio nel trattamento chirurgico in pazienti con malattia di uno o due vasi, per quanto riguarda sia la mortalità che l'incidenza di infarto miocardico. Appaiono invece discordanti i risultati relativi ai pazienti con malattia di tre vasi. Nel VA e nel CASS non si sono avute differenze significative nei pazienti trivascolari con normale funzione ventricolare sinistra, mentre l'ECSS ha dimostrato una significativa riduzione di mortalità nei pazienti assegnati al trattamento chirurgico. D'altra parte, sia il CASS che il VA hanno dimostrato che nei pazienti con malattia dei tre vasi e ridotta funzione ventricolare sinistra si aveva una differenza significativa a vantaggio del trattamento chirurgico. Questi dati non possono essere comparati a quelli dell'ECSS, poiché in quest'ultimo studio venivano randomizzati soltanto pazienti con frazione d'eiezione del ventricolo sinistro superiore al 50%. Sebbene non sia possibile identificare con certezza la ragione di queste discordanze, la maggior parte degli AA. concorda nell'attribuire valore primario alle caratteristiche di selezione dei pazienti nelle diverse casistiche. In particolare la spiegazione più probabile di queste discrepanze può essere individuata nella randomizzazione di pazienti a minor rischio nel CASS rispetto all'ECSS. In quest'ultimo studio il 30% dei pazienti era in classe funzionale NYHA III ed un altro 12% aveva angina a riposo. Nel CASS, come è noto, venivano randomizzati solo pazienti in classe funzionale I e II, secondo la Canadian Cardiovascular Society. I risultati del CASS Registry, pubblicati nel 1985, dimostravano inoltre un significativo beneficio in pazienti con malattia di tre vasi ed angina di classe III o IV (sia con normale che con bassa frazione d'eiezione) in confronto alla terapia medica. Un altro aspetto da considerare, riguarda la scelta del trattamento in pazienti con stenosi significativa della discendente anteriore a livello prossimale. A questo proposito, nell'ECSS, pazienti con malattia di due o tre vasi ivi compresa la discendente anteriore prossimale, presentavano una sopravvivenza a 5 anni del 93% nel gruppo chirurgico e del 82% nel gruppo medico ($p = 0,0004$). Tale differenza era largamente dovuta alla minore mortalità nei pazienti bivascolari. Nel CASS questi dati non sono stati confermati, anche se gran parte degli AA. concorda nel ritenere la stenosi della discendente anteriore prossimale una lesione ad alto rischio.

Il problema oggi viene ad essere ulteriormente complicato dalla possibilità di ricorrere, anche in pazienti con malattia multivasale, all'angioplastica coronarica. Tuttavia i risultati di questo tipo di approccio non sono stati ancora chiaramente definiti: sono attualmente allo studio due *trials* che confronteranno il valore della chirurgia coronarica e dell'angioplastica in pazienti con malattia multivasale.

Per concludere questa breve discussione sui risultati dei principali *trials* clinici sul *bypass* aortocoronarico è opportuno sottolineare che, nel prendere la decisione finale sulla scelta del trattamento chirurgico, il medico deve considerare i risultati ottenuti dal centro a cui verrà affidato il paziente, risultati che possono differire notevolmente da quelli riportati in letteratura. In ogni caso, quando l'indicazione al trattamento chirurgico viene posta in base alla necessità di ridurre i segni e i sintomi di ischemia, è probabile che l'intervento porterà anche importanti benefici prognostici.

Principali sindromi cliniche

Angina da sforzo cronica stabile

Le caratteristiche principali di questa sindrome sono la stabilità dei sintomi e la loro presenza da almeno tre mesi; per

quanto riguarda invece i meccanismi scatenanti le crisi ischemiche, solo in una minoranza dei casi è possibile riconoscere le caratteristiche di un'angina secondaria. Il monitoraggio ambulatoriale dell'ECG (Deanfield *et al.*, 1983; Chierchia *et al.*, 1984) e della pressione arteriosa (Cecchi *et al.*, 1983) ha infatti dimostrato come la maggioranza degli episodi ischemici non sia precipitata da un aumento della domanda di ossigeno, bensì da una riduzione del flusso coronarico. Ciò permette l'inquadramento della maggioranza di questi pazienti nel gruppo dell'angina mista. La transitoria riduzione del flusso, che spesso si verifica durante attività fisica o stress emotivo, va riferita in questi casi ad un aumento del tono vasocostrittore a livello di stenosi organiche. I pazienti con questa sindrome possono essere classificati in rapporto al grado di riduzione della riserva coronarica massimale. Il monitoraggio Holter permette il riconoscimento di crisi ischemiche silenti, che, come si è detto, rappresentano in questi pazienti la maggioranza degli episodi.

Trattamento. – I betabloccanti rappresentano il trattamento d'elezione nei pazienti con riduzione fissa della riserva coronarica ed in quelli con angina mista e ridotta riserva di flusso. In questo gruppo di pazienti l'associazione con calcioantagonisti o nitroderivati può essere indicata in presenza di episodi a riposo. Alternativamente, nei casi di scarsa risposta alla terapia medica o di grave limitazione funzionale deve essere preso in considerazione un trattamento di rivascolarizzazione coronarica.

Nei pazienti con elevata riserva di flusso, il trattamento è rappresentato in primo luogo dai calcioantagonisti. L'uso dei nitroderivati è limitato dallo sviluppo di tolleranza. Per tale motivo è opportuna una loro somministrazione profilattica acuta nei casi di angina secondaria con crisi facilmente predicibili, mentre negli altri casi è opportuna una copertura diurna ed un intervallo libero notturno.

Angina instabile

Come è evidente dalla definizione di questa sindrome (v. sopra: *classificazione*), l'angina instabile comprende pazienti eterogenei, con meccanismi patogenetici e prognosi diversa. La prevalenza dell'uno o dell'altro tipo di pazienti varia radicalmente nelle diverse serie riportate e dipende dal centro in riferimento. In linea di massima, solo una minoranza di pazienti presenta una storia precedente di angina cronica stabile con progressiva e grave riduzione della soglia ischemica. Nella maggior parte dei casi, il danno aterosclerotico coronarico non è diverso da quello riscontrabile in pazienti con angina cronica stabile, tanto che la distribuzione di malattia mono- bi- e trivasale risulta sovrapponibile nei due gruppi; solo l'incidenza di malattia del tronco comune appare, in qualche modo, più elevata (Alison *et al.*, 1978). La frequenza di arteriogrammi coronarici normali è stata stimata intorno al 5% (Alison *et al.*, 1978). Nella maggior parte dei pazienti con angina instabile il principale meccanismo responsabile di ischemia è costituito dalla presenza di una transitoria riduzione del flusso coronarico. A conferma di ciò, il monitoraggio continuo di pazienti con angina instabile ha dimostrato che, tipicamente, una riduzione della saturazione di ossigeno a livello del seno coronarico — espressione di una riduzione del flusso — precede di poco la comparsa delle alterazioni dell'ECG e del dolore, cui spesso fanno seguito un aumento della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa (Chierchia *et al.*, 1980). I meccanismi coinvolti nella riduzione del flusso coronarico (vasocostrizione, spasmo, trombosi transitoria non occlusiva) sono spesso presenti in varie associazioni o si succedono nello stesso paziente.

Per un migliore inquadramento prognostico e terapeutico dei pazienti con angina instabile, questi dovrebbero essere classificati in rapporto alla gravità ed all'estensione dell'ischemia, al grado di riduzione della riserva coronarica ed al prevalente meccanismo di riduzione del flusso. Per quanto riguarda il primo punto, utili informazioni possono essere fornite oltre che dal monitoraggio elettrocardiografico continuo che permette, tra l'altro, il riconoscimento di crisi ischemiche silenti in oltre la metà dei casi, anche dall'ecocardiogramma e dalla scintigrafia con ^{201}Tl. In uno studio, la persistenza di ischemia silente, nonostante la terapia, si è dimostrata il miglior predittore di eventi sfavorevoli (Gottlieb *et al.*, 1986). Per quanto riguarda gli altri due punti si può rilevare come dati importanti possano essere desunti dall'anamnesi e dalla risposta alla terapia.

La prognosi migliore deve essere attribuita a pazienti con elevata riserva coronarica e con prevalenza di meccanismi correlati ad aumentato tono vasocostrittore o a spasmo coronarico; la prognosi peggiore ai pazienti con bassa riserva coronarica e formazioni di transitorie ostruzioni trombotiche coronariche.

La coronarografia dovrà essere eseguita con urgenza in tutti i pazienti resistenti al trattamento medico; nei pazienti con gravi caratteristiche prognostiche sarà invece opportuno attendere il «raffreddamento» della sintomatologia.

Trattamento. – Solitamente si utilizzano nitroderivati e calcioantagonisti associati ad antiaggreganti piastrinici. La dose dei primi due sarà progressivamente aumentata fino ad ottenere il completo controllo dei sintomi. Nei casi resistenti è indicata l'infusione di nitroglicerina per via venosa. In presenza di una ridotta riserva coronarica si assoceranno i betabloccanti. Le esperienze con farmaci trombolitici, sono ancora parziali e non permettono di trarre conclusioni definitive. In tutti i casi di resistenza al trattamento, l'esame coronarografico dimostrerà la possibilità o meno di un intervento di rivascolarizzazione coronarica. Negli altri casi, i criteri per un eventuale intervento sono gli stessi precedentemente descritti.

Mancando di studi prospettici che abbiano comparato i risultati dell'angioplastica e della chirurgia nell'angina instabile, la scelta del trattamento si basa su studi osservazionali. In molti centri, la presenza di malattia monovasale con conservata funzione ventricolare, in presenza di angina refrattaria al trattamento orienta verso la scelta dell'angioplastica (v. ANGIOPLASTICA TRANSLUMINALE PERCUTANEA*). Viceversa in presenza di malattia multivasale o del tronco comune, viene posta più spesso un'indicazione alla chirurgia (v. CARDIOCHIRURGIA*).

Angina variante o angina di Prinzmetal

Questa sindrome è prodotta tipicamente dallo spasmo coronarico, più spesso in assenza di lesioni aterosclerotiche significative (figg. 8 e 9). Il dolore compare a riposo, più raramente durante o dopo esercizio fisico. La sintomatologia è generalmente grave e predilige le prime ore del mattino. Oltre la metà delle crisi ischemiche registrate all'ECG decorre in forma silente. Molti dei pazienti con angina variante presentano una storia di forti fumatori e l'età media è più bassa rispetto a quella di pazienti con angina cronica da sforzo.

La suscettibilità allo spasmo coronarico può persistere immodificata per diversi mesi o anni o può scomparire totalmente in breve tempo.

La prognosi risulta peggiore:

1) nei pazienti che tendono a sviluppare aritmie nel corso degli episodi ischemici;

2) nei pazienti con grave malattia coronarica;

3) nei pazienti con spasmo protratto.

Dei criteri diagnostici si è già detto nel capitolo relativo alla diagnosi.

Trattamento. – Circa il 90% dei pazienti risponde favorevolmente al trattamento con calcioantagonisti e nitroderivati, mentre i betabloccanti possono esercitare un ruolo sfavorevole, poiché il blocco dei β-recettori delle pareti coronariche, produce a questo livello un aumento relativo dell'alfa tono vasocostrittore. Nei casi resistenti, è stata proposta la denervazione cardiaca con risultati dubbi. In pratica, un trattamento di fondo con calcioantagonisti e la somministrazione di nitroderivati per via sublinguale alla comparsa del dolore, rappresenta il trattamento di scelta.

Bibliografia

Nota: nella stesura del testo si è tenuto particolarmente conto di quanto pubblicato da A. Maseri in *Medicina-Riv. EMI* (1981) e da A. Maseri in *Advances in Internal Medicine* (1987).
Abrams J., *Am. J. Cardiol.*, 1984, **54**, 220.
Alison H. W. *et al.*, *Am. J. Cardiol.*, 1978, **41**, 204.
Ambrose J. A., Winters S. L., Stern A. *et al.*, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1985, **5**, 609.
Ambrose J. A., Winters S. L., Arora R. R. *et al.*, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1986, **7**, 472.
Basbaum A. L., Fields H. L., *Ann. Neurol.*, 1978, **4**, 451.
Berberich S. N., Zager J. R. S., Plotnick G. D., *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1984, **3**, 284.
Bonow R. E., *Circulation*, 1987, **75** (Suppl. 11), 18.
Braunwald E., Ross J. jr., Sonnenblick E. H., *Mechanisms of Contraction in the Normal and Failing Heart*, 1976, 2 ed., Little Brown, Boston, p. 357.
Braunwald E., Kloner R. A., *Circulation*, 1982, **66**, 1146.
Brown B. G. *et al.*, *Circulation*, 1981, **69**, 1089.
Burggraf G. W., Parker J. O., *Circulation*, 1975, **51**, 146.
Cairns J. A. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1985, **313**, 1369.
Califf R. M., Mark D. B., Harrell F. E. *et al.*, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1988, **11**, 20.
Cannon R. O. *et al.*, *Circulation*, 1987, **75**, 163.
Carmeliet E., *Circulation*, 1984, **70**, 149.
CASS Principal Investigators: Coronary Artery Surgery Study (CASS), *Circulation*, 1983, **68**, 939.
Cecchi A. C., Dovellini E. V., Marchi F. *et al.*, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1983, **1**, 934.
Chesnais J. M., Coraboeuf E., Sauviat M. P. *et al.*, *J. Mol. Cell Cardiol.*, 1975, **7**, 627.
Chierchia S., Brunelli C., Simonetti I. *et al.*, *Circulation*, 1980, **61**, 759.
Chierchia S., Gallino A., Smith G. *et al.*, *Lancet*, 1984, **II**, 1353.
Cohn P. F., *Silent Myocardial Ischemia and Infarction*, 1986, Marcel Dekker, New York.
Deanfield J. E., Maseri A., Selwyn A. P. *et al.*, *Lancet*, 1983, **II**, 753.
Deanfield J. E., *Am. J. Cardiol.*, 1987, **59**, 18C.
Distante A., Rovai D., Picano E. *et al.*, *Am. Heart J.*, 1984, **108**, 440.
Edmin M., Lattanzi F., Picano E., *Medicina-Riv. EMI*, 1989, **9**, 173.
Ellestad M. H., *Stress Testing*, 1986, Davis, Philadelphia.
European Coronary Surgery Study Group, *Lancet*, 1982, **II**, 1173.
Falcone C., Specchia G., Rondanelli L. G. *et al.*, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1988, **11**, 719.
Falk E., *Circulation*, 1985, **71**, 699.
Fitzgerald D. J., Roy L., Catella F. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1986, **315**, 983.
Freedman S. B., Richmond D. R., Kelly D. T., *Circulation*, 1982, **66**, 705.
Furchgott R. F., Zawadski J. V., *Nature*, 1980, **288**, 373.
Gallino A., Chierchia S., Smith G. *et al.*, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1984, **4**, 245.
Gazes P. C., Mobley E. M. jr., Faris H. M. jr. *et al.*, *Circulation*, 1973, **48**, 331.
Genazzani A. R., Petraglia F., Facchini V. *et al.*, *Cephalalgia*, 1983, **1**, 35.
Gibson R. S., Beller G. A., in Rahimtoola S. H. ed., *Controversies in Coronary Artery Disease*, 1983, Davis, Philadelphia, p. 1.
Goldman L. *et al.*, *Circulation*, 1981, **64**, 1227.
Gottlieb S. O., Weisfeldt M. L., Ouyang P. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1986, **314**, 1214.
Gotto A. M. jr., Farmer J. A., in Braunwald E. ed., *Heart Disease*, 1988, Saunders, Philadelphia, p. 1153.
Hamby R. I., Gupta M. P., Young M. W., *Am. Heart J.*, 1973, **35**, 211.
Hurst J. W., Logue R. B. *et al.*, *The Heart*, 1987, McGraw-Hill, New York.
Ilicetc S., Sorino M., D'Ambrosio G. *et al.*, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1985, **5**, 193.
Imai K. *et al.*, *Cardiovasc. Res.*, 1983, **17**, 696.
Kannel W. B., Feinlieb M., *Am. J. Cardiol.*, 1972, **29**, 154.
Kannel W. B., Abbott R. D., *N. Engl. J. Med.*, 1984, **311**, 1144.
Katz A. M., *Am. J. Cardiol.*, 1973, **32**, 456.
Koss J. H., Kobren S. M., Grunwald A. M., *Am. J. Cardiol.*, 1987, **59**, 531.
Lewis H. D. jr., Daves J. V., Archibald D. G. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1983, **309**, 396.
Lucarini A. R., Lattanzi F., Urbani P. M., Picano E., *Medicina-Riv. EMI*, 1989, **9**, 175.
Magnani B., *Cardiologia*, 1986, UTET, Torino.
Marcus M. L., *The Coronary Circulation in Health and Disease*, 1983, McGraw-Hill, New York.
Marcus M. L., *N. Engl. J. Med.*, 1984, **310**, 819.
Maseri A., L'Abbate A., Baroldi G. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1978, **299**, 1271.
Maseri A., Severi S., De Nes D. M. *et al.*, *Am. J. Cardiol.*, 1978, **42**, 1019.
Maseri A., Klassen G., Lesch M. eds., *Primary and Secondary Angina Pectors*, 1978, Grune & Stratton, New York.
Maseri A., *Br. Heart J.*, 1980, **43**, 648.
Maseri A., *Angina pectoris*, in *Medicina-Riv. EMI*, 1981, **1**, 1-31, *bibl.*
Maseri A., Chierchia S., *Prog. Cardiovasc. Dis.*, 1982, **25**, 169.
Maseri A., Chierchia S., Davies G. *et al.*, *Am. J. Med.*, 1985, **79**, (3A), 7.
Maseri A., Chierchia S., Kaski J. C., *Am. J. Cardiol.*, 1985, **56**, 30E.
Maseri A., *Am. J. Coll. Cardiol.*, 1987, **9**, 249.
Maseri A., in Beretta Anguissola A. ed., *Trattato delle Malattie Cardiovascolari*, 1987, UTET, Torino.
Maseri A., *Angina Pectoris: Expanded Concepts*, in Stollerman G. H. *et al.*, *Advances in Internal Medicine*, 1987, **32**, 27-68, *bibl.*
McAlpin R. N., *Circulation*, 1980, **61**, 296.
McAlpin R. N., *Can. J. Cardiol.*, 1986, Suppl. A, 209.
Melzack R., Wall P. D., *Science*, 1965, **150**, 971.
Menotti A., Capocaccia R., Farchi F. *et al.*, *Acta Cardiol.*, 1985, **72**, 88.
Mock M. B., Ringqvist I., Fisher L. D. *et al.*, *Circulation*, 1982, **66**, 562.
Morgan K. G., *Am. J. Cardiol.*, 1987, **59**, 24A.
Mulcahy R., Awadhi A. H. A., de Buitleor M. *et al.*, *Am. Heart J.*, 1985, **109**, 753.
Nicod P., Rehr R., Winniford M. D. *et al.*, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1984, **4**, 964.
Nissen S. E., Elion J. L., Booth D. C. *et al.*, *Circulation*, 1986, **73**, 562.
Opie L. H., *Drugs and the Heart*, 1987, Grune & Stratton, New York.
Osakada G., Hess O. M., Gallagher K. P. *et al.*, *Am. J. Cardiol.*, 1983, **51**, 1750.
Parker J. O., Van Koughnett K. A., Farrell B., *Am. J. Cardiol.*, 1985, **56**, 724.Picano E. *et al.*, *Hypertension*, 1988, **12**, 238.
Picano E. *et al.*, *Hypertension*, 1988, **12**, 238.
Pine M. B., Citron P. D., Bailly D. J. *et al.*, *Circulation*, 1982, **65**, 17.
Proudfit W. L., Shirey E. K., Sheldon W. C. *et al.*, *Circulation*, 1968, **38**, 947.
Proudfit W. L., Bruschke A. V. G., MacMillan J. P. *et al.*, *Circulation*, 1983, **68**, 986.
Pryor D. B., Harrell F. E. jr., Rankin J. S. *et al.*, *Circulation*, 1987, **76** (Suppl. V), 13.
Przyklenk K., Kloner R. A., *Circ. Res.*, 1986, **58**, 148.
Reeves T. J., Oberman A., Jones W. B. *et al.*, *Am. J. Cardiol.*, 1974, **33**, 423.
Roberts K. B., Califf R. M., Harrell F. E. jr. *et al.*, *Circulation*, 1983, **68**, 970.
Severi S., Davies J., Maseri A., *Am. J. Cardiol.*, 1980, **46**, 226.
Sheps D. S., Adams K. F., Hinderliter A. *et al.*, *Am. J. Cardiol.*, 1987, **59**, 523.
Subramanian V., Millar Craig M. W., Davies A. B. *et al.*, *Am. Heart J.*, 1981, **101**, 849.
Theroux P., Latour J.-G., Leger C. *et al.*, *Circulation*, 1987, **75**, 156.
The Veterans Administration Coronary Artery Bypass Surgery Cooperative Study Group (VA), *N. Engl. J. Med.*, 1984, **311**, 1333.
Vatner S. F., Franklin D., Van Citters R. L. *et al.*, *Circ. Res.*, 1970, **27**, 11.
Vincent M. G., Anderson G. L., Marshall H. V., *N. Engl. J. Med.*, 1983, **309**, 220.
Violi F. *et al.*, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1989, **13**, 238.
Waters D. D., Szlacheic J., Bonan R. *et al.*, *Circulation*, 1983, **67**, 310.
Waters D. D., Miller D., Szlacheic J. *et al.*, *Circulation*, 1983, **68**, 258.
Watkins L. R., Mayer D., *Science*, 1982, **216**, 1185.

Weidinger F., Hammerle A., Sochor H. *et al.*, *Am. J. Cardiol.*, 1986, **58**, 428.
Welch C. C., Proudfit W. L., Sheldon W. C., *Am. J. Cardiol.*, 1975, **35**, 211.
Woodman O. L., Vatner S. F., *Am. J. Physiol.*, in corso di stampa.

ATTILIO MASERI, PAOLO DE MARZIO E FRANCESCO BALSANO

ANGIOCOLITI [v. vol. I, col. 2274]

SOMMARIO

Etiopatogenesi

Nell'insorgenza di un'angiocolite acuta due sono i fattori determinanti e indispensabili: l'ostruzione, completa o incompleta, della via biliare e l'infezione batterica.

La causa ostruttiva può essere di diversa natura: le lesioni benigne acquisite sono più comuni delle neoplasie e delle anomalie congenite del sistema biliare. Le condizioni morbose più frequentemente responsabili dell'insorgenza di un'a. acuta (2/3 dei casi) sono la calcolosi del coledoco e le stenosi iatrogene postchirurgiche della via biliare principale. Seguono, in ordine di frequenza, le neoplasie, comprese quelle della papilla di Vater, le anomalie congenite delle vie biliari, e le manovre endoscopiche (queste ultime responsabili di a. in un'esigua percentuale di casi).

Circa le a. postchirurgiche, va precisato che le anastomosi bilioenteriche normalmente non provocano una flogosi batterica delle vie biliari, a meno che non si determini un'ostruzione, anche parziale, dell'anastomosi stessa.

Tra le anomalie congenite associate a episodi angiocolitici va ricordata in primo luogo la malattia di Caroli (figg. 1 e 2), o dilatazione congenita sacciforme-cistica delle vie biliari intraepatiche (v. FEGATO E VIE BILIARI*, *malattia di Caroli*), spesso associata anche a dilatazione delle vie biliari extraepatiche. In tale affezione, i sintomi legati all'a. si manifestano tra i 20 e i 50 anni e hanno carattere ricorrente; la terapia è solo chirurgica. Un'altra anomalia congenita che può manifestarsi con episodi colangitici è rappresentata dalle cisti coledociche, che prediligono il sesso femminile (70%), il bambino o il giovane adulto. In questi casi, l'a. rappresenta una conseguenza dei calcoli formatisi in queste dilatazioni sacciformi.

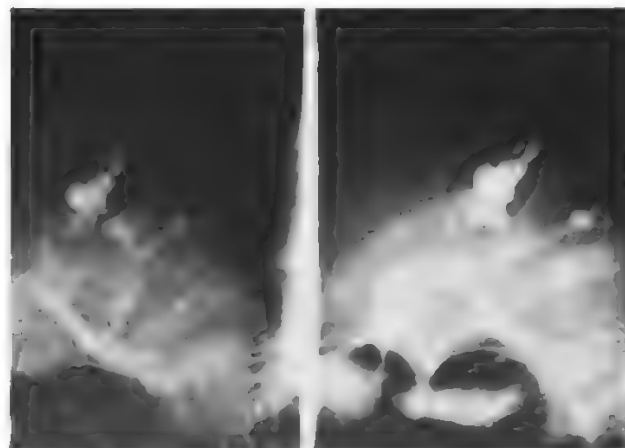



Fig. 1. Quadro di colangiografia retrograda endoscopica (ERC) di malattia di Caroli con tipica dilatazione sacciforme-cistica delle vie biliari intraepatiche.

Fig. 2. Quadro scintigrafico sequenziale di malattia di Caroli.

L'a. acuta costituisce una rara complicanza della colangiografia retrograda endoscopica (0,8% dei casi). Sono soprattutto colpiti i soggetti con una stenosi, generalmente neoplastica, del coledoco.

Comunque prodotta, l'ostruzione di uno dei dotti del sistema biliare non determina di per se stessa l'insorgenza di un'a. Un classico esempio è rappresentato dal carcinoma della testa del pancreas, che, sebbene determini un grave ittero ostruttivo, solo raramente è alla base di un'infezione acuta delle vie biliari.

È stato dimostrato sperimentalmente che l'incremento della pressione idrostatica che si verifica nel coledoco in conseguenza dell'ostruzione deve raggiungere un livello critico affinché l'invasione batterica delle vie biliari possa indurre un'a. Nel cane, ad es., nel quale la normale pressione idrostatica coledocica è di 70 mmH_2O, l'iniezione di *Escherichia coli* direttamente nel coledoco stesso non produce alcun effetto tossico o settico sino a che la pressione intraduttale non raggiunge i 250 mmH_2O.

Poiché nei pazienti affetti da coledocolitiasi, anche in assenza di a. la bilicoltura è spesso positiva, mentre essa è spesso negativa nei soggetti con neoplasie del coledoco, si suppone che la principale sorgente di infezione della bile sia rappresentata dalla colecisti, abitualmente infetta nei casi di coledocolitiasi. Poiché, generalmente, l'infezione è determinata da colibatteri, si suppone che un'altra importante sorgente sia rappresentata dall'intestino, dal quale i germi raggiungerebbero le vie biliari attraverso il circolo portale.

Le concentrazioni di colibatteri riscontrate nelle bilicolture dei soggetti con a. sono generalmente molto elevate, vicine ai valori propri del colon.

L'*Escherichia coli* è il batterio più comunemente isolato. Meno frequenti sono i batteri dei generi *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Enterobacter*, lo *Streptococcus faecalis* e altri aerobi; tra gli anaerobi sono compresi il *Bacteroides fragilis* e il *Clostridium perfringens*.

La bilicoltura risulta positiva per più di un batterio nell'87% dei pazienti con a. Essa è altresì positiva nell'80% dei pazienti con coledocolitiasi o stenosi non neoplastiche del coledoco. Tale positività scende al 46% nelle stenosi coledociche neoplastiche. L'emocoltura risulta positiva, nelle a., in circa il 40% dei casi.

Diagnostica per immagini

Un *esame radiologico diretto dell'addome* dovrà sempre essere eseguito in tutti i casi di sospetta a. acuta, al fine di evidenziare eventuali ombre opache da calcoli o presenza di aria nelle vie biliari.

Tuttavia, la diagnosi strumentale dell'a. si basa attualmente sull'impiego, in prima istanza, dell'*ecotomografia*. Quest'esame permette infatti di evidenziare, in caso di a., una dilatazione delle vie biliari sia in presenza che in assenza di calcoli. Qualora l'esame ecotomografico sia risultato tecnicamente insoddisfacente, o comunque non dirimente dal punto di vista diagnostico, potrà essere utile la esecuzione della *tomografia computerizzata*, che fornisce un quadro simile a quello ecografico ma più ricco di dettagli. È importante tenere presente che queste due indagini possono dare esito falsamente negativo se eseguite entro le prime 24 h dall'inizio dell'episodio angiocolitico, in quanto la dilatazione dei dotti biliari può non essersi ancora resa evidente. È, pertanto, consigliabile, in caso di esame negativo, la ripetizione dell'ecotomografia dopo 48 h.

Nel caso in cui l'ecotomografia (ECT) e la T.A.C. abbiano escluso la presenza di vie biliari dilatate, potrà essere utile una *scintigrafia biliare*, eseguita con uno dei derivati dell'ac. iminodiacetico (v. SCINTIGRAFIA [XIII, 2219]). Questa procedura è in grado di indicare se l'albero biliare si visualizza e il tempo di comparsa della radioattività nell'intestino. Un importante campo di impiego della scintigrafia biliare è rappresentato dai pazienti più volte sottoposti a interventi sulle vie biliari e portatori di anastomosi biliodigestive (coledocoduodenostomia, ricostruzione dei dotti epatici ed epatodigiunostomia). Questi pazienti, infatti, vanno frequentemente soggetti a episodi clinici caratterizzati da ittero, febbre e dolori all'ipocondrio destro. Ovviamente, è importante sapere se tale sintomatologia sia da attribuire a una semplice a. ovvero consegua a una stenosi in qualche punto dell'anastomosi chirurgica. I mezzi diagnostici disponibili in questi casi sono pochi: infatti l'ecotomografia ha frequentemente un valore limitato per la presenza di aria nella zona da esaminare, mentre la colangiografia retrograda endoscopica e la colangiografia transepatica risultano spesso tecnicamente difficili a causa dei pregressi, e spesso ripetuti, interventi chirurgici sulle vie biliari. La scintigrafia, viceversa, oltre a essere non invasiva e di facile esecuzione, ha un'accuratezza diagnostica dell'85% nel differenziare un processo infiammatorio da una stenosi e nel localizzare la sede dell'ostruzione. È importante segnalare che l'accuratezza diagnostica dell'indagine scende notevolmente quando i valori della bilirubinemia superano i 20 mg/100 ml.

Le tecniche più spesso risolutive dal punto di vista diagnostico restano, comunque, la *colangiografia retrograda endoscopica* (ERC) e la *colangiografia transepatica percutanea* (PTC, o PTHC), che trovano anche importante applicazione sotto il profilo terapeutico. La PTC è maggiormente indicata quando il paziente è itterico, in presenza di

Fig. 3. Quadro ERC (colangiografia retrograda endoscopica) di litiasi della porzione terminale del coledoco con dilatazione delle vie biliari a monte.

Fig. 4. Quadro ERC (colangiografia retrograda endoscopica) di litiasi coledocica in soggetto con anastomosi biliodigestiva (coledoco-duodenostomia).

TAB. I. SCHEMA DI DIAGNOSI E TRATTAMENTO ENDOSCOPICO DELLE ANGIOCOLITI

Anamnesi
Triade di Charcot
Leucocitosi
Indici colestasi
↓
Radiografia addome diretta
↓
ECT/T.A.C.

Vie biliari dilatate → ERC/PTC → PTE

Vie biliari non dilatate → Scintigrafia biliare → ERC → PTE

PTE ↓
Drenaggio biliare
Estrazione calcoli
Protesi biliari

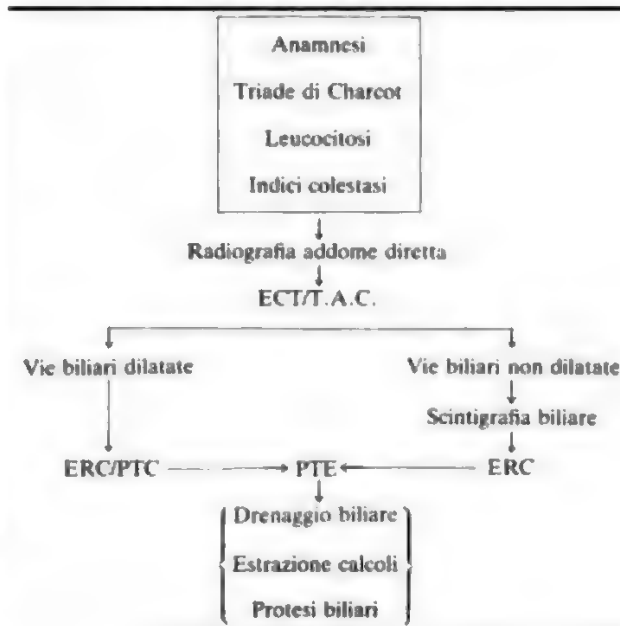
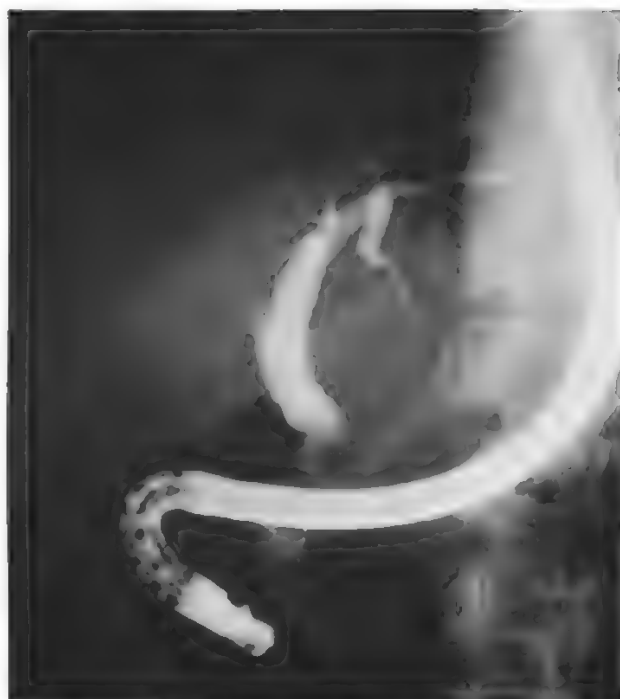



Fig. 5. Quadro ERC di litiasi della porzione terminale del coledoco e papillotomo in sede per eseguire papillosfinterotomia transendoscopica (PTE).

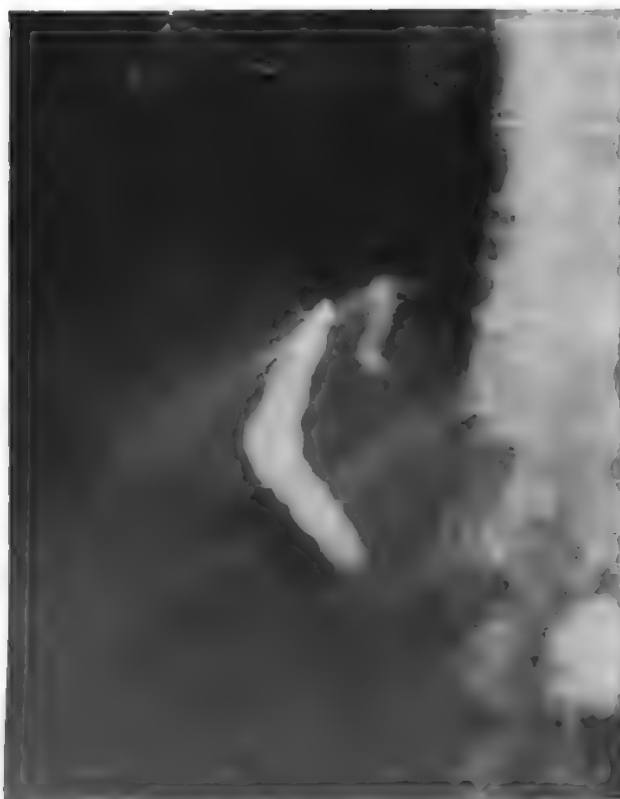



Fig. 6. Stesso quadro della fig. 5 dopo papillosfinterotomia transendoscopica (PTE) e fuoriuscita dei calcoli.

dotti biliari dilatati all'ecotomografia o alla T.A.C. e quando si sospetti l'esistenza di una lesione ostruttiva neoplastica. In questi casi la PTC è preferibile all'ERC in quanto quest'ultima può comportare un rischio superiore di complicanze. Inoltre, la PTC consente una migliore visualizzazione di eventuali colangiocarcinomi situati nella porzione prossimale dell'albero biliare.

La ERC è, viceversa, la tecnica di elezione quando la lesione sospetta è un calcolo incuneato o una stenosi della parte terminale del coledoco (figg. 3 e 4). In tali casi, il suo impiego assume anche utilità terapeutica, per la possibilità di rimuovere direttamente il calcolo o per applicare drenaggi previa papillosfinterotomia transendoscopica o PTE (v. sotto: *terapia*) (tab. 1). V. anche: COLANGIOGRAFIA*.

Terapia

Trattamento medico

Il trattamento medico di un paziente con quadro clinico di a. acuta ha essenzialmente lo scopo di controllare l'infezione mediante l'impiego di antibiotici, di sedare il dolore e di ristabilire o mantenere l'equilibrio idroelettrolitico nell'attesa di identificare, il più rapidamente possibile, la causa dell'ostruzione. Poiché l'a. acuta è ancor oggi, una malattia gravata da una non trascurabile mortalità, l'inizio di tali provvedimenti terapeutici deve essere immediato.

Il trattamento inizia con il posizionamento di un sondino nasogastrico e l'apporto parenterale di liquidi al fine di evitare l'instaurarsi di ileo paralitico o distensione gastrica.

Gli antibiotici di primo impiego sono le associazioni dell'ampicillina con un aminoglicoside. Queste associazioni sono efficaci nei confronti di tutti gli aerobi; tuttavia, nei casi particolarmente gravi, in presenza dei segni clinici di un'a. suppurativa, e qualora non vi sia risposta entro 24 h dall'inizio del trattamento, si rende necessaria l'aggiunta di un farmaco attivo sui germi anaerobi (clindamicina o metronidazolo). Buoni risultati sono stati anche ottenuti impiegando l'associazione cloramfenicolo-cefalotina.

Ovviamente, è indispensabile un monitoraggio continuo delle funzioni vitali del paziente; la comparsa di alterazioni dello stato di coscienza o di gravi stati ipotensivi deve indurre al trasferimento in unità di cura intensiva. Qualora la terapia medica non dia un'adeguata risposta entro 24 h, è in genere indicato intervenire chirurgicamente.

Trattamento chirurgico

Il trattamento chirurgico dell'a. acuta consiste nella decompressione dell'albero biliare e, quando possibile, nella asportazione della lesione ostruente.

L'a. acuta semplice è generalmente un episodio autolimitantesi, controllabile con misure non chirurgiche, almeno nella fase acuta. In questi casi, pertanto, si può attuare una chirurgia di elezione, rivolta alla rimozione della causa responsabile dell'accesso angiocolitico, una volta superata la fase acuta. La chirurgia di elezione è possibile anche per le a. acute recidivanti.

Nelle a. acute suppurative, invece, si rende spesso necessario un intervento urgente di decompressione delle vie biliari per drenare il pus che si è formato a questo livello e a livello epatico. Pertanto, il posizionamento di un drenaggio per via chirurgica, o per via endoscopica (v. sotto), si rende indispensabile entro le prime 24 h dall'insorgenza dell'episodio angiocolitico. Un ritardo in termini di tempo può mettere in serio pericolo la vita del paziente.

Trattamento endoscopico

Si tratta fondamentalmente della papillosfinterotomia transendoscopica (figg. 5 e 6), con possibilità di estrarre

calcoli, posizionare drenaggi biliari transnasali, posizionare protesi biliari.

La PTE si esegue durante una normale ERC diagnostica, qualora, una volta diagnosticata la causa dell'a., se ne ravvisi l'utilità. È da sottolineare che già la sola PTE consente un adeguato drenaggio biliare, e quindi una buona decompressione della via biliare stessa. Inoltre, dopo PTE può essere posizionato in coledoco e lasciato *in situ* un catetere transnasale che assicuri un drenaggio costante.

Se la ERC ha consentito di porre diagnosi di litiasi della porzione terminale del coledoco, la PTE eseguita durante la stessa seduta permette l'estrazione dei calcoli mediante un catetere speciale fornito di un cestello terminale. Alcuni endoscopisti preferiscono peraltro, una volta eseguita la PTE, lasciare che i calcoli (se di diametro inferiore a 1 cm) fuoriescano spontaneamente dalla papilla di Vater.

La PTE trova anche impiego nelle neoplasie papillari e sovrapapillari, nei pazienti con rilevante ittero al fine di provvedere a un adeguato drenaggio prima dell'intervento chirurgico e nei pazienti anziani e defedati, in cui l'intervento chirurgico sia controindicato. In questi casi costituiscono un trattamento parachirurgico palliativo la PTE stessa e la possibilità di posizionare endoprotesi.

La PTE trova importante campo di impiego anche nei soggetti con episodi angiocolitici non ancora colecistectomizzati; in questi casi si evita l'intervento di urgenza, consentendo, nel contempo, un opportuno drenaggio biliare: l'intervento può essere in tal modo posposto di 48 h ed eseguito in condizioni di minor acuzie.

Angiocolite o colangite sclerosante

L'a. sclerosante è una malattia, primitiva o secondaria, caratterizzata da una sclerosi obliterante, di origine infiammatoria, a decorso progressivo, dei dotti biliari extraepatici e intraepatici.

La più comune forma primitiva può manifestarsi isolatamente ovvero associarsi a malattie infiammatorie croniche dell'intestino (specialmente rettocolite ulcerosa), o a fibrosi mediastinica o retroperitoneale. La forma secondaria consegue nella maggior parte dei casi a coledocolitiasi o a precedenti interventi chirurgici sulle vie biliari. Negli ultimi anni sono state inoltre identificate altre due possibili cause di a. sclerosante secondaria: l'infusione di sostanze citotossiche nell'arteria epatica per il trattamento di metastasi epatiche da cancro del colon-retto e il trattamento chirurgico di cisti idatidee epatiche. Nel primo caso il meccanismo responsabile sembra essere un effetto tossico diretto del farmaco sul tratto biliare; il processo angiocolitico, una volta instauratosi, non sembra essere reversibile, neanche dopo sospensione del trattamento. Nel secondo caso, il danno dei dotti biliari sembra essere conseguente all'iniezione all'interno delle cisti idatidee, di farmaci antiparassitari che agirebbero come caustici sull'epitelio dei dotti biliari.

L'etiologia dell'a. sclerosante primaria è ancora sconosciuta; tuttavia, essa appare in molti casi strettamente associata alla colite ulcerosa. Pertanto, appare possibile che alcuni meccanismi immunologici, peraltro imprecisati, svolgano un ruolo nella patogenesi di questa malattia. In questo senso depone, sia pure indirettamente, l'aumentata frequenza di anticorpi sierici anticolon riscontrata nei pazienti con a. sclerosante primaria e colite ulcerosa.

Studi molto recenti hanno inoltre posto in evidenza, nella bile dei soggetti con colangite sclerosante primaria, un incremento della concentrazione di tutte le classi di immunoglobuline, così come degli immunocomplessi. Altro dato interessante è costituito dal riscontro, nei soggetti con colite ulcerosa e a. sclerosante, di un S.R.E. deficitario, cioè incapace di depurare il plasma dagli immunocomplessi circolanti.

Il quadro anatomopatologico dell'a. sclerosante è quello o di un'a. fibrosa o di una trasformazione dei dotti biliari in cordoni fibrosi o di una completa scomparsa dei dotti biliari stessi.

Fra le nuove conoscenze anatomopatologiche acquisite negli ultimi anni, particolare importanza viene attribuita alla presenza di colangettasie a pareti molto sottili, a forma tubulare o sacciforme, con o senza segni di a. acuta. Reperto morfologico patognomonico viene oggi considerato la presenza di colangettasie intraepatiche associate a dotti biliari obliterati.

Secondo i più moderni orientamenti, si distinguono essenzialmente 3 forme anatomopatologiche di a. sclerosante primaria, contraddistinte da una diversa suscettibilità al trattamento chirurgico.

A) *Sclerosi diffusa dei dotti biliari intra ed extraepatici*: questa varietà, che si associa frequentemente alla colite ulcerosa, può rimanere silente e asintomatica per alcuni anni o dare complicanze tardive. In questi casi il trattamento chirurgico non trova particolare utilità a meno che la malattia non sia complicata da litiasi, stenosi segmentarie, neoplasie.

B) *Sclerosi segmentaria, generalmente extraepatica*: in questi casi l'intervento chirurgico risulta di notevole utilità. Generalmente si esegue una epatico- o coledocodigiunostomia secondo Roux.

C) *Pericoledocosclerosi diffusa extraepatica*: si tratta di una forma molto rara di a. sclerosante, in cui il tessuto pericoledocico va incontro a un processo di sclerosi diffusa. La diagnosi differenziale con una neoplasia sclerosante del dotto epatico è, in questi casi, difficile. La terapia chirurgica è di scarsa utilità, mentre molto più vantaggiosa risulta la terapia steroidea.

Una quarta categoria di a. sclerosante primaria è rappresentata dalla sclerosi diffusa dei dotti biliari associata a cirrosi epatica. Si tratta di una forma a evoluzione rapidamente infausta nel giro di alcuni mesi. In tale situazione, ovviamente, la terapia chirurgica non trova impiego.

La diagnosi di a. sclerosante si avvale, in primo luogo, della ERC, che fornisce un quadro caratteristico, caratterizzato da grossolane irregolarità del calibro dei dotti biliari con tratti dilatati e tratti stenotici. Quando si sospetti l'esistenza di questa malattia, l'esame deve essere eseguito con precauzioni e cautela, evitando, in particolare, di iniettare eccessive quantità di mezzo di contrasto che potrebbero provocare l'insorgenza di fatti settici. Pertanto sarà necessario instaurare un'adeguata terapia antibiotica prima dell'esame e continuarla, per un sufficiente periodo di tempo, anche dopo l'indagine.

Anche utile dal punto di vista diagnostico risulta la PTC, che consente di ottenere immagini molto simili ■ quelle ottenute con la ERC. L'ecotomografia e la T.A.C. non trovano invece particolari indicazioni, se non per la dimostrazione di un'eventuale cirrosi epatica con ipertensione portale.

L'unica reale terapia chirurgica dell'a. sclerosante primaria in fase sintomatica per avanzata insufficienza epatica è rappresentata dal trapianto di fegato, che, secondo recentissime casistiche, garantirebbe una sopravvivenza ■ 1 anno dell'80%, a 3 anni del 60% (v. FEGATO E VIE BILIARI*, *trapianto*).

Bibliografia

Bockus H. L., *Gastroenterology*, vol. 6, 1985, Saunders, Philadelphia.

Chapman ■. W. G., *Sclerosing Cholangitis*, in *Curr. Opin. Gastroenterol.*, 1987, **3**, 574.

Cheli R., *Notes on Gastroenterology. From Symptom to Therapy*, 1987, Boehringer Ingelheim, Firenze.

Dupas J. L., *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 1987, **11**, 229.

Rosseland A. R., *Scand. J. Gastroenterol.*, 1987, **22**, 1153.

Sleisenger M. H., Fordtran J. S., *Gastrointestinal Disease*, 1978, Saunders, Philadelphia.

Spiro H. A., *Gastroenterologia clinica*, 1989, UTET, Torino.

MARIA CATERINA PARODI

ANGIOEDEMA EREDITARIO: v. QUINCKE, EDEMA ANGIONEUROTICO DI (XII, 2167).

ANGIOGRAFIA: v. ARTERIOGRAFIA*; ARTERIOGRAFIA (II, 852); FLEBOGRAFIA (VI, 1720); LINFANGIOGRAFIA (VIII, 1748); RADIOLOGIA DIGITALE (XII, 2435).

ANGIOGRAFIA DIGITALE: v. ARTERIOGRAFIA*; RADIOLOGIA DIGITALE (XII, 2435).

ANGIOGRAFIA RETINICA A FLUORESCENZA

Sin.: fluorangiografia. - F. *angiographie rétinienne en fluorescence.* - I. *retinal fluorescein angiography.* - T. *Fluoreszenz Netzhautangiographie.* - S. *angiografía retinal en fluorescencia.*

SOMMARIO

Definizione

L'*angiografia retinica a fluorescenza* (o *fluorangiografia retinica* [f.]) consiste nell'iniezione di fluoresceina nel circolo generale della persona in esame, seguita dall'esecuzione di fotografie del fondo oculare non appena la sostanza ha raggiunto il circolo corioretinico. Introdotta nella pratica clinica nei primi anni '60, costituisce un mezzo utilissimo per la diagnosi, l'indicazione del trattamento e il suo monitoraggio in un gran numero di malattie retiniche. Mentre sino alla sua introduzione la diagnosi e lo studio di queste affezioni si basavano su indagini «statiche», la f. ha consentito finalmente un'analisi «dinamica» del *fundus*, consentendo, tra l'altro, una visualizzazione ottimale dei vasi retinici, impossibile con qualsiasi altro tipo di tecnica diagnostica.

Note storiche

Nel 1954 la fluorescenza fu utilizzata per la prima volta nella storia oftalmologica, per diagnosi e indicazioni terapeutiche, da parte di Edward Maumenee che descrisse un caso di neoformazione al polo posteriore dell'occhio di un paziente, con caratteri tali da essere interpretata, sia come un emangioma coroideale sia come un melanoma, ed era ovviamente necessario risolvere questo dubbio diagnostico in relazione alla eventuale enucleazione. Iniettata la fluoresceina nella vena del braccio del paziente, Maumenee, sfruttando il filtro blu-cobalto in dotazione alla sua lampada a fessura, vide che la neoformazione si iniettava fortemente di fluoresceina: la diagnosi di emangioma della coroide fu confermata e al paziente fu risparmiata l'enucleazione. Negli anni successivi lo stesso Maumenee e altri ricercatori quali Flocks, Chao, Miller e Stanford si impegnarono per cercare di fissare su pellicola quanto potevano vedere attraverso l'oculare della lampada a fessura. I primi tentativi effettuati sulla retina dei gatti usando una cinepresa, incoraggiarono altri studiosi tra i quali Novotny e Alvis, che furono i primi a ottenere, nel 1960, buoni risultati fotografici nell'uomo. I lavori pubblicati da questi due ultimi AA., universalmente considerati i veri iniziatori della f., aprirono la strada alle ricerche cliniche di Dollery, Norton, Gass, Amalric che, tramite un rapido ampliamento delle conoscenze patogenetiche nel campo delle alterazioni corioretiniche, portarono a notevoli cambiamenti nella terapia delle stesse affezioni. Nell'ultimo decennio le notevoli migliorie tecniche apportate — *flashes* più potenti, pellicole più sensibili e soprattutto filtri più selettivi — hanno contribuito a rendere qualitativamente migliore l'immagine fluorangiografica che ha assunto ai giorni nostri un ruolo di primo piano nella diagnostica oftalmologica.

Materiali e tecnica d'esame

Materiali

La sostanza che rende possibile la f., sfruttando il fenomeno della fluorescenza, è la *fluoresceina*. Si tratta di una sostanza cristallina la cui formula chimica è $C_{20}H_{14}O_5$, con p. m. di 376, 27 e p. f. tra i 314 e i 316 °C.

Il sale sodico di fluoresceina è ben solubile in acqua, si lega in parte alle proteine plasmatiche, in particolare alle albumine, in una percentuale variabile tra il 40 e l'85%. La fluorescenza di questo colorante è determinata da alcuni fattori. La fluoresceina assorbe la luce blu dello spettro visibile con un picco compreso tra i 480 e i 500 nm, mentre emette luce visibile tra i 500 e i 600 nm, con un picco compreso tra i 520 e i 530 nm. Sebbene i picchi di assorbimento e di emissione siano molto vicini tra loro, l'uso di opportuni filtri di eccitazione e di barriera, non ingenera alcun problema di sovrapposizione di energia (*energy crossover*), riducendo così al minimo la pseudofluorescenza. Il pH e la concentrazione del colorante nel sangue sono gli altri fattori che influenzano l'intensità della fluorescenza. Fortunatamente la fluorescenza del colorante è molto intensa al pH fisiologico di 7,4, per cui ciò non rappresenta un problema.

La fluoresceina è farmacologicamente ben tollerata e pressoché priva di effetti tossici: diluita in un *range* compreso tra lo 0,5 e il 25%, può essere iniettata in quantità più che sufficiente (15 mg/kg) per ottenere un'adeguata fluorescenza retinica.

Il *retinografo* è lo strumento con il quale viene effettuata la f. I modelli disponibili in commercio sono attualmente numerosi e, pur differendo per alcuni «optionals», conservano alcune caratteristiche comuni: un lampeggiatore elettronico, filtri interferenziali di eccitazione e di arresto, un corpo macchina motorizzato. La sorgente di luce utilizzata è il *flash* di un lampeggiatore elettronico (temperatura 6750 °K) che, a differenza della luce prodotta da una lampada al tungsteno (temperatura 2800 °K) ha una notevole quantità di luce blu. È noto che solo la radiazione compresa nello spettro del blu eccita la fluoresceina per cui la qualità di un'angiografia è tanto migliore quanto più alta è la percentuale di blu della luce utilizzata. I filtri interferenziali utilizzati devono rispettare le caratteristiche della fluoresceina già descritte. Il filtro di eccitazione deve trasmettere, o meglio far passare, solo la luce blu tra i 465 e i 500 nm, picco di assorbimento della fluoresceina, mentre il filtro di barriera deve trasmettere luce tra i 520 e i 530 nm, picco di emissione della fluoresceina.

Il corpo macchina utilizzato è dotato di *winder*, un dispositivo che consente di effettuare almeno 1 fotogramma al sec; la pellicola b/n impiegata deve essere sufficientemente sensibile per poter essere impressionata dalla debole quantità di luce fluorescente. Non a caso viene utilizzata una pellicola b/n a 400 ASA, successivamente «tirata» in sede di sviluppo a 800 ASA per poter ottenere delle buone stampe.

Nel corso dei prossimi anni la f., grazie ai notevoli progressi nel campo dell'elettronica e dell'elaborazione digitale delle immagini, risulterà più semplice ed efficace nelle sue modalità d'uso. Infatti, il limite del sistema fotografico tradizionale è costituito proprio dalle sue caratteristiche intrinseche: eseguito l'esame occorre attendere lo sviluppo e la stampa del rullino fotografico impressionato al fine di poter analizzare gli angiogrammi eseguiti.

Si può intuire quindi come un sistema fluorangiografico indipendente dal metodo fotografico consenta di annullare i limiti sopra descritti. All'inizio degli anni '70 fu proposto un sistema fluorangiografico dotato di una telecamera in sostituzione dell'apparecchio fotografico, ma la scarsa qualità dell'immagine televisiva ottenuta non consentì una vasta diffusione di tale sistema.

Solo recentemente, la più alta risoluzione delle videocamere attuali ha consentito di ridurre al minimo il *gap* qualitativo esistente tra immagine fotografica e immagine video.

Il sistema fluorangiografico attualmente proposto è costituito da una telecamera installata su un retinografo, un

personal computer a essa collegato e dotato di video e tastiera per l'operatore, un monitor per la telecamera, un disco a grande capacità per la memorizzazione delle immagini. Gli angiogrammi acquisiti dalla telecamera sono convertiti dal *personal computer* in forma digitale e appaiono sul monitor in «tempo reale». Il *software* in dotazione al sistema, ovverosia i suoi programmi, consente di analizzare le immagini così ottenute in modo da facilitare l'interpretazione dell'angiogramma. Ad es., è possibile ingrandire particolari desiderati, esaltare il contrasto e così via. Ultimato l'esame si possono archiviare gli angiogrammi su un disco in tecnologia laser (*optical disk*) a grandissima capacità o si può decidere di cancellare l'intero esame se di scarso interesse.

L'osservazione di tutte le immagini scattate al termine dell'esame consente valutazioni immediate sia diagnostiche che terapeutiche. Non occorre più attendere le stampe dell'angiografia eseguita per decidere, ad es., eventuali trattamenti fotocoagulativi. Ne derivano vantaggi nella qualità dell'assistenza fornita al paziente ambulatoriale, oltre alle possibilità di eseguire il trattamento fotocoagulativo sulla base di esami «attuali».

Importante inoltre appare la sensibile riduzione delle giornate di degenza per i pazienti ricoverati con evidenti riflessi positivi sulla durata e quindi sul ricambio delle degenze ospedaliere; inoltre, occorre ricordare il notevole «risparmio» di materiale fotografico di consumo (pellicole, sviluppi e stampa) e di personale specializzato (tecnici di fotografia e di laboratorio).

Per concludere, la diffusione della f. computerizzata renderà questo esame ancora più utilizzato grazie proprio alle sue caratteristiche di semplicità d'uso e di riproducibilità delle immagini, conservando l'enorme vantaggio del «tempo reale» rispetto al sistema fotografico tradizionale.

Tecnica d'esame

Tra le indagini diagnostiche oftalmologiche la f. rappresenta senz'altro una delle metodiche più «invasive». Per ottenere un buon risultato è fondamentale informare il paziente delle modalità di esecuzione e, soprattutto, delle motivazioni cliniche dell'esame. Spesso una cattiva qualità degli angiogrammi ottenuti è dovuta a scarsa collaborazione del paziente non debitamente informato. Il medico operatore deve poi ben documentarsi sulla patologia per la quale è stato richiesto l'esame fluorangiografico al fine di decidere quale dei due fondi oculari debba essere fotografato per primo e per sapersi orientare preventivamente sui tempi d'esecuzione. Ad es., una retinopatia diabetica necessita di precise fotografie dell'intera retina in modo da valutare globalmente l'estensione e la gravità della retinopatia; al contrario una maculopatia implica una concentrazione pressoché assoluta sul polo posteriore.

A questo punto si può effettuare l'esame che deve, tuttavia, essere preceduto da alcuni fotogrammi ottenuti mediante l'uso di opportuni filtri monocromatici.

In effetti, nella pratica clinica, si utilizza prima della f. una fotografia in luce verde (aneritra), mentre, molto utili, anche se meno diffusi, appaiono altri due filtri: il rosso e il blu che, insieme al verde, possono fornire informazioni spesso preziose per l'interpretazione fluorangiografica e la diagnosi clinica. Il filtro blu è utile nelle alterazioni retiniche superficiali (quali membrane epiretiniche) o nel reperimento della foveola; il filtro rosso nell'identificazione di alterazioni sottoretiniche (nevi coroideali) o dell'epitelio pigmentato (accumuli di pigmento); il filtro verde per la massima visualizzazione dei vasi retinici.

Eseguite le fotografie con i diversi filtri monocromatici si può procedere all'angiografia. L'iniezione del colorante nella vena del braccio deve essere discretamente rapida (circa 2 sec) in modo da ottenere un buon contrasto a livello retinico. Il tempo braccio-retina varia dai 5 ai 30 sec, dipendendo da gittata cardiaca, viscosità del sangue e calibro dei vasi. Le modalità di comparsa della fluoresceina nell'angiogramma normale possono essere classicamente riassunte in 4 fasi o tempi.

1. *Fase coroideale.* – La brevità del tragitto delle arterie ciliari brevi rende possibile l'osservazione della coroide da 1 a 2 sec prima dell'arrivo del colorante alle arterie retiniche. Questo riempimento coroideale non si manifesta in maniera uniforme, cominciando generalmente nella metà temporale, e continuando per settori in tempi diversi (*choroidal delay*; lett.: *ritardo coroideale*). Ove esistano, le arterie cilioretiniche si evidenziano nel medesimo tempo.

2. *Fase arteriosa.* – Si manifesta come una vera e propria invasione di luce che aumenta progressivamente d'intensità per diminuire nei tempi successivi. Il calibro dei vasi arteriosi appare più grande in angiografia che all'esame oftalmoscopico, questo perché l'oftalmoscopia evidenzia solo la corrente assiale dei globuli rossi mentre la fluoresceina colora ugualmente il plasma che predilige la periferia del lume vascolare. Ecco perché la f. è il mezzo migliore per evidenziare il calibro reale dei vasi.

3. *Fase arterovenosa.* – Si evidenzia circa 2 sec dopo la fase arteriosa. È in questo stadio che si esplora al meglio il letto capillare retinico, in particolare nella regione maculare e perifoveale, dove la densità del pigmento melanico favorisce un maggior contrasto.

4. *Fase venosa.* – È la fase terminale dell'esame: il riempimento venoso è completo, la fluorescenza arteriosa è ormai solo evidenziata da una sottile linea bianca. La fluorescenza di fondo, coroideale e retinica, si estingue fino a scomparire quasi del tutto dopo 8-10 min dall'iniezione.

Durante l'esecuzione dell'esame il paziente può lamentare nausea (10%), vomito (3,5%), lipotimia (3%). Questi disturbi, dovuti sia a una blanda reazione al colorante che, soprattutto, a una notevole ansia del paziente, sono generalmente facilmente controllabili senza per questo perdere i tempi dell'esame.

Incidenti più seri sono rappresentati da reazioni cutanee a tipo ipersensibilità immediata: prurito, orticaria o, raramente, edema di Quincke. Complicanze più gravi di tipo cardiologico e/o respiratorio sono ancora più rare; la loro frequenza è stimata a circa 1/3000 esami, mentre per l'incidente fatale, è di 1/50.000 casi. In ogni caso è doveroso avere a disposizione in sede d'esame l'attrezzatura necessaria in caso di intervento urgente (ossigeno, cortisone, etc.).

Indicazioni cliniche

Per meglio comprendere l'utilità della f. è necessario considerare il comportamento di alcune strutture corioretiniche in seguito all'iniezione della fluoresceina.

Abbiamo visto nel precedente capitolo come la coroide sia interessata per prima dalla comparsa della fluorescenza. La struttura «porosa» dell'endotelio vasale della coriocapillare comporta la diffusione del colorante negli spazi extravascolari, ma la presenza dell'epitelio pigmentato impedisce la diffusione della fluoresceina nella soprastante retina, mascherando in parte la fluorescenza coroideale. Infatti la visibilità della coroide dipende dalla densità e dalla distribuzione del pigmento nelle cellule stesse dell'epitelio pigmentato; non a caso nella regione maculare, dove le cellule appaiono istologicamente più alte e ricche di pigmento, la fluorescenza trasmessa dalla coriocapillare è pressoché assente. L'effetto è reso ancora più evidente, nella regione foveolare, dalla presenza di un ulteriore filtro rappresentato dal pigmento xantofillico. Il comportamento

della fluoresceina a livello dei vasi retinici può essere spiegato alla luce delle caratteristiche istologiche dei capillari. Lo studio di tali caratteristiche è stato reso possibile dall'avvento della microscopia elettronica che ha consentito di evidenziare la presenza di *tight junctions* tra le cellule. Queste «giunzioni strette» impediscono la diffusione extravasale di sostanze quali la ferritina, la perossidasi e, appunto, la fluoresceina. In condizioni fisiologiche quindi, i vasi retinici si comportano come dei tubi impermeabili al colorante: la fluoresceina scorre entro di essi senza diffondere nel tessuto circostante. Pertanto tutte le *noxae* patogene che producono alterazioni a carico della parete endoteliale dei vasi retinici conducono, attraverso la diffusione del colorante, al fenomeno della iperfluorescenza (diabete mellito, occlusioni venose con capillaropatia edematosa, etc.). Fenomeni di ipofluorescenza, per difetti di riempimento, saranno invece presenti in tutti i casi in cui si producono obliterazioni vascolari (diabete mellito, occlusioni arteriose, occlusioni venose con capillaropatia ischemica, etc.).

Retinopatia diabetica

La retinopatia diabetica, una delle complicanze più temute del diabete mellito, è forse la patologia retinica che più di ogni altra è legata alla f. Questa consente utili informazioni su entrambi gli aspetti fondamentali della retinopatia diabetica: l'ischemia retinica (secondaria alla obliterazione vascolare) e l'edema retinico (conseguenza dell'iperpermeabilità). Entrambi questi tipi di alterazione possono essere indagati e visualizzati fluorangiograficamente con precisione e completezza estranee alle altre metodiche diagnostiche oggi disponibili.

È facile comprendere come la più razionale classificazione fluorangiografica della retinopatia diabetica distingua, pertanto, una forma occlusiva e una edematosa. In effetti i due tipi di alterazione costantemente coesistono ed è il prevalere dell'uno o dell'altro a determinare il tipo di retinopatia (figg. 1-3). In base a questo tipo di classificazione (che tiene conto soprattutto delle premesse patogenetiche) la forma proliferante della retinopatia può essere considerata uno stadio avanzato della forma occlusiva in cui l'estensione delle aree di non perfusione retinica ha condotto alla comparsa delle neovascolarizzazioni. Tra le lesioni capillari rinvenibili in corso di retinopatia diabetica, la f. consente di indagarne in modo più preciso e dettagliato alcune: le dilatazioni capillari, le obliterazioni capillari e il *leakage* capillare (punto di perdita del colorante).

La prima lesione, cioè la *dilatazione capillare*, viene oggi considerata la prima vera manifestazione retinica della microangiopatia diabetica. Sarebbe conseguenza dell'iperglicemia e dell'accumulo di metaboliti intermedi come l'ac. lattico, mentre la iperaggregabilità eritrocitaria con la riduzione della quantità di ossigeno rilasciato ai tessuti da parte dell'emoglobina, costituirebbe un importante cofattore responsabile.

Questa fase delle alterazioni fluorangiografiche sarebbe, secondo alcuni AA., suscettibile di regressione mediante miglior controllo metabolico. Qualora invece la dilatazione persista, si determina la comparsa dei microaneurismi, da sempre considerati il più caratteristico segno oftalmoscopico degli stadi iniziali della retinopatia diabetica (fig. 3). Viceversa la dilatazione capillare deve essere considerata un reperto di esclusiva pertinenza fluorangiografica.

L'*obliterazione dei capillari retinici* rappresenta il momento che precede la comparsa sia dei microaneurismi che delle neovascolarizzazioni. La patogenesi di tale alterazione viene ricondotta da alcuni AA. ad anomalie a carico della massa circolante e del plasma mentre, secondo altri, la lesione primitiva sarebbe a carico della parete endoteliale. L'estensione dei processi occlusivi può essere estremamente varia, trattandosi in alcuni casi di microcclusioni capillari coinvolgenti la rosa capillare perifoveale, in altri di ampie aree di ischemia retinica estese a tutta la periferia e

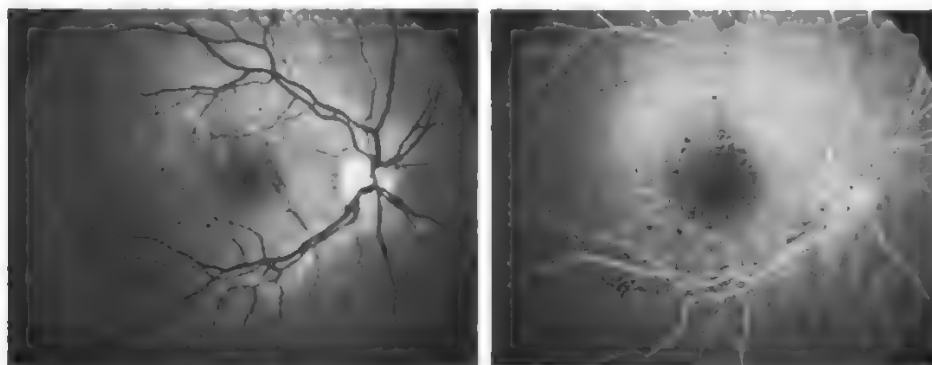
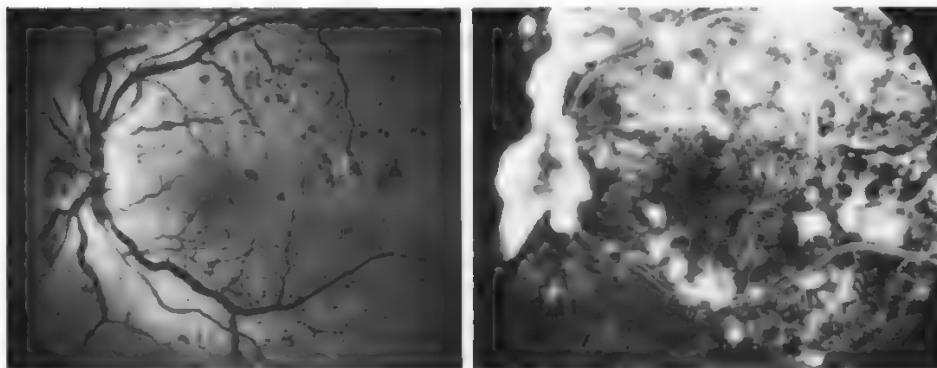



Fig. 1. La retinopatia diabetica non proliferante è caratterizzata *oftalmoscopicamente* da ectasie microvascolari, emorragie retiniche ed essudati duri (*a sinistra*). *Fluorangiograficamente*, invece, si rilevano iperfluorescenze da accumulo nei microaneurismi, ipofluorescenze da schermo a livello delle emorragie retiniche e «pooling» in corrispondenza delle zone di edema (*a destra*). *Nota*: i quadri fluorangiografici sono stampati in bianco e nero, in quanto è praticamente impossibile la loro realizzazione a colori.

Fig. 2. Nella retinopatia diabetica non proliferante con maculopatia essudativa sono in genere rilevabili *oftalmoscopicamente* microaneurismi, emorragie retiniche ed essudati duri. Questi ultimi si dispongono spesso a cercine intorno alle alterazioni microvascolari responsabili della diffusione di liquido e di soluti lipoproteici. Il successivo riassorbimento della componente liquida porta al conglutinarsi delle lipoproteine nello strato plessiforme esterno con formazione dei tipici essudati giallastri.

Fig. 3. Le neoformazioni vascolari, in corso di diabete mellito, possono avere sede sia a livello papillare che retinico (*a sinistra*). *Fluorangiograficamente* producono tipici fenomeni di diffusione del colorante con margini sfumati e tendenza all'aumento delle dimensioni nei tempi tardivi dell'esame. Ipofluorescenti per difetto di riempimento, sono invece le aree ischemiche (responsabili della formazione dei neovasi) (*a destra*).

media periferia. La f. è l'unico esame che consenta l'esatta definizione di questo tipo di lesioni al loro primo insorgere. L'esame oftalmoscopico consente infatti informazioni sull'ischemia retinica solo quando questa ha assunto dimensioni cospicue. Nulle invece risultano le informazioni oftalmoscopiche quando le lesioni ischemiche si limitano a circoscritte obliterazioni capillari.

Per quanto infine concerne il *leakage capillare*, cui fluorangiograficamente corrisponde un'iperfluorescenza, esso viene attribuito alla scomparsa delle *tight junctions* endoteliali dei capillari retinici. Queste alterazioni devono essere considerate di pertinenza esclusivamente fluorangiografica: esse infatti non possono essere rilevate mediante l'esame oftalmoscopico che consente l'individuazione solo dell'edema maculare conclamato oppure degli essudati duri, che dell'edema cronico sono conseguenza.

Caratteristiche degli stadi più avanzati della retinopatia diabetica e di più agevole rilievo oftalmoscopico possono essere considerate lesioni come noduli cotonosi, vene a corona di rosario, emorragie retiniche e, infine, alterazioni vascolari intraretiniche.

Questo tipo di alterazioni viene attualmente considerato caratteristico della forma preproliferante della retinopatia diabetica.

Anche in questo stadio avanzato della retinopatia diabetica, l'impiego della f. consente informazioni molto più dettagliate soprattutto sull'estensione esatta delle aree di non perfusione capillare e sull'eventuale presenza di iniziali neovascolarizzazioni sovente di difficilissima individuazione oftalmoscopica.

Quando la retinopatia si accompagna alla presenza delle neovascolarizzazioni epiretiniche, epipapillari o iridee, la diagnosi oftalmoscopica diviene più agevole e la f. assume soprattutto il ruolo di documento obiettivo e base per il trattamento laser più che strumento di diagnosi e classificazione. I segni fluorangiografici di neovascolarizzazione sono costituiti da una precoce iperfluorescenza a margini indistinti che aumenta rapidamente di dimensioni nei vari tempi dell'esame. Tale tipo di *leakage* viene interpretato come conseguenza dell'anomala struttura dei vasi neoformati la cui parete è costituita da solo endotelio, mancante delle *tight junctions* dei normali capillari retinici.

La f. è un esame molto utile e, sovente, indispensabile nella gestione dei pazienti affetti da retinopatia diabetica. È molto più sensibile delle altre metodiche diagnostiche disponibili, soprattutto nella definizione dell'ischemia retinica e nella quantificazione dell'edema maculare. Lo schema consigliato per l'esecuzione dell'esame nei pazienti diabetici è il seguente: *a*) *in assenza di segni oftalmoscopici di retinopatia*, la f. va eseguita dopo 5 anni di diabete insulinodipendente e dopo 10 anni di diabete non insulinodipendente; *b*) *in presenza di segni oftalmoscopici di retinopatia*, la f. viene eseguita costantemente.

I successivi controlli fluorangiografici vengono eseguiti annualmente nei casi di retinopatia diabetica non proliferante con lesioni iniziali e ogni 6 mesi nei casi di lesioni più avanzate.

In presenza di una retinopatia diabetica proliferante la f. viene eseguita ogni 3 o 6 mesi a seconda della gravità del quadro.

Il *follow-up* sarà opportunamente modificato in presenza di retinopatie a evoluzione accelerata (forme floride dei giovani) o nelle forme con scarsissima tendenza evolutiva.

Angiomatosi retiniche

Le angiomatosi retiniche sono anomalie vascolari retiniche primitive, congenite, a volte associate ad altre forme di angiomatosi in altri distretti.

L'importanza di riconoscere queste vasculopatie retiniche risiede essenzialmente nella possibilità di trattare gli stadi iniziali delle forme a carattere evolutivo al fine di conservare una funzionalità visiva valida.

Sulla base dell'esame oftalmoscopico le angiomatosi retiniche si possono distinguere clinicamente in varie forme: angiomatosi retinica di Von Hippel, le teleangectasie retiniche, la sindrome di Coats, l'angioma retinico cavernoso, l'aneurisma cirsoide della retina.

Prima di descrivere brevemente gli aspetti clinici delle prime 3 forme (le ultime 2 sono estremamente rare) occorre ricordare l'importanza della f. nelle angiomatosi retiniche. La fluorangiografia retinica (fig. 4), spesso molto utile nell'evidenziare le lesioni iniziali difficili da rilevare oftalmoscopicamente, appare indispensabile nel monitoraggio della malattia, specie a seguito di trattamenti fotocoagulativi laser o criocoagulativi, al fine di valutare l'efficacia dell'intervento terapeutico effettuato.

1. *Malattia di Von Hippel*. – L'angiomatosi retinica, o malattia di Von Hippel, nella sua forma tipica è costituita da 2 vasi assai dilatati (afferente ed efferente), emergenti dalla papilla ottica che, con decorso tortuoso, si dirigono verso la periferia retinica dove terminano in una formazione rotondeggiante (facoma). Nella maggioranza dei casi questa formazione è unica ma, sovente, ve ne possono essere multiple localizzate in vari distretti retinici o a livello della papilla ottica. L'affezione, bilaterale in 1/3 dei casi, ha carattere ereditario (autosomico dominante) e si osserva generalmente per la prima volta tra i 10 e i 30 anni.

È accompagnata, nella sua fase evolutiva, da essudati retinici sovente confluenti che, se localizzati al polo posteriore, sono spesso responsabili del calo visivo lamentato dal paziente. Nelle forme più evolute può comparire un distacco di retina o una emorragia endovitreale. Considerato

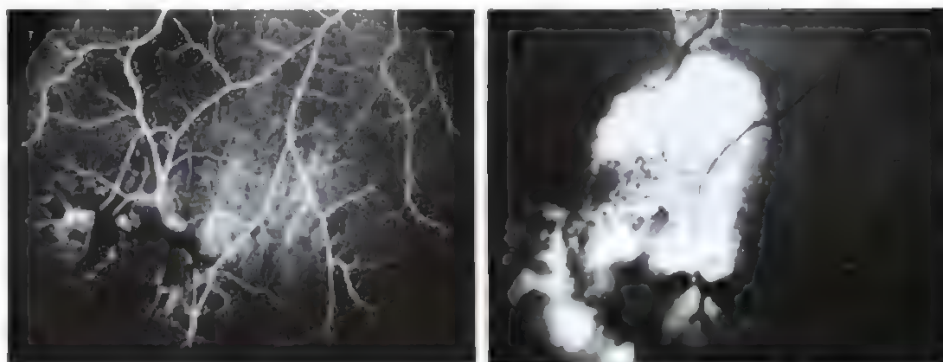



Fig. 4. La *fluorangiografia* retinica è l'esame che consente la migliore visualizzazione delle alterazioni vascolari che caratterizzano le angiomatosi retiniche (*a sinistra*). Tali alterazioni sono responsabili degli imponenti fenomeni essudativi ben evidenziati dalla foto a luce verde (*a destra*).

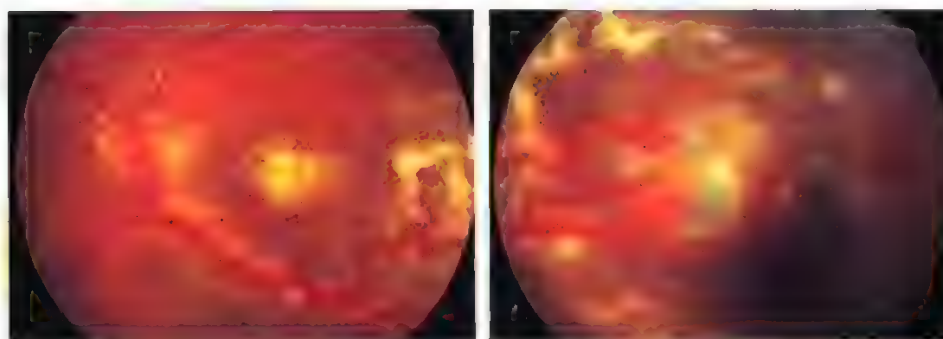



Fig. 5. Nella facomatosi retinica tipo «Von Hippel», *oftalmoscopicamente* sono ben evidenziabili il vaso afferente e il vaso efferente che appaiono enormemente dilatati e tortuosi (*a sinistra*). Nella periferia retinia tali vasi raggiungono il facoma che si presenta come un disco rosa-grigiastro più o meno circondato da edema, emorragie ed essudati (*a destra*).

istologicamente un emangioblastoma, il facoma può essere localizzato anche in altri distretti, in particolare nel cervelletto, o in organi viscerali quali rene, fegato (malattia di Von Hippel-Lindau) (v. anche: FACOMATOSI [VI, 635]).

L'aspetto angiografico caratteristico è dato dall'evidenza dei vasi afferente ed efferente e dall'iperfluorescenza del facoma che contrasta con aree di non perfusione retinica adiacenti al tumore (fig. 5).

2. *Teleangectasie retiniche.* – Si tratta di un'anomalia di probabile natura congenita, generalmente riconosciuta nei giovani, caratterizzata da formazioni microaneurismatiche che possono interessare contemporaneamente più zone retiniche con predilezione per i settori periferici. Affezione monolaterale, a lenta evoluzione, generalmente presente solo a livello retinico, è spesso associata a ectasie arteriolari e venulari.

Le teleangectasie più accentuate sono accompagnate da edema retinico ed essudati biancastri che possono manifestarsi anche a distanza dell'angiomatosi, nell'area maculare, configurando il quadro caratteristico della sindrome di Coats (v. sotto).

L'esame fluorangiografico, oltre a evidenziare chiaramente le alterazioni descritte, mette in risalto l'alterata permeabilità vasale e consente di individuare le aree non perfuse, risultando quindi un esame fondamentale per un approccio fotocoagulativo preciso.

3. *Malattia di Coats.* – Condizione molto simile alle teleangectasie miliari, la malattia di Coats è caratterizzata dalla presenza, in particolare al polo posteriore, di grosse masse essudative bianco-giallastre, con cristalli rifrangenti e piccole emorragie nel loro contesto (v. anche: RETINA, *retinopatie vascolari* [XIII, 1053]).

Le anomalie vascolari, presenti soprattutto nelle zone periferiche, sono costituite da ectasie fusiformi, globulari, ampollari, isolate o a grappolo. Come le teleangectasie la sindrome di Coats è un'affezione unilaterale, si osserva quasi esclusivamente nel maschio e non si associa ad alterazioni in altri distretti.

La malattia ha caratteri evolutivi molto accentuati (soprattutto nei bambini) e porta sovente a gravissime complicazioni (distacco di retina, glaucoma neovascolare). Anche in queste forme, specie in quelle più evolutive, tipiche del bambino e dell'adolescente, la f. consente una migliore visualizzazione delle alterazioni vascolari e delle aree retiniche non perfuse.

Emangioma della coroide

Tumore vascolare spesso classificato tra gli amartomi (v.), è localizzato frequentemente temporalmente alla papilla ottica.

All'esame oftalmoscopico si presenta come una massa solida giallastra sollevata sul piano retinico a bordi in genere ben demarcati e iperpigmentati. Spesso la retina soprastante presenta atrofia dell'epitelio pigmentato associata a isole di iperpigmentazione.

Istologicamente è caratterizzato da un aumento di spessore della coroide, causato dalla formazione di lacune ematiche rivestite da un sottile strato endoteliale.

Privo di capsula propria, il tumore è talora causa di glaucoma secondario, sia per la concomitante presenza di malformazioni congenite dell'angolo camerulare sia per la compressione delle vene vorticose, cui consegue un rallentamento del flusso venoso, incrementato dal maggior numero di vasi coroideali.

L'aspetto fluorangiografico dell'emangioma della coroide è caratterizzato dall'iperfluorescenza cospicua della lesione evidenziabile nelle fasi precoci dell'esame. Nel tempo coroideale e arterioso, l'iperfluorescenza è maggiormente evidente, specie in presenza di atrofia dell'epitelio pigmentato. Nel tempo venoso, i canali vascolari del tumore sono ben visibili e distinguibili dalla rete vascolare retinica soprastante, mentre nelle fasi successive l'accumulo di colo-

rante nel tessuto è responsabile dell'iperfluorescenza delle fasi più tardive dell'esame.

Vasculiti retiniche

Per vasculite retinica si intende l'infiammazione delle pareti dei vasi retinici sia arteriosi che venosi. Il processo infiammatorio è caratterizzato da inguainamento e da infiltrazione cellulare delle pareti vasali, con scarsa alterazione, almeno nelle fasi iniziali della malattia, del flusso ematico. I vasi venosi sono più frequentemente interessati dal processo infiammatorio dando luogo a periflebite.

All'esame oftalmoscopico la vena interessata appare segnata da una doppia striatura biancastra di estensione variabile (segmentaria o diffusa) accompagnata da edema perivasale più o meno importante. Con il progredire del processo vasculitico, che tendenzialmente coinvolge la periferia retinica per poi estendersi al polo posteriore, si può assistere anche ad alterazioni del calibro vasale con restringimenti segmentari e occlusioni parcellari. Come ultima complicanza si possono osservare neovascolarizzazioni ed emorragie retiniche e vitreali. La periarterite si evidenzia oftalmoscopicamente in modo analogo alla periflebite, tuttavia sono più frequenti i segni di arterite obliterante con infarti retinici e neoformazioni vasali. L'evoluzione naturale delle vasculiti retiniche comporta edema maculare cistoide, un interessamento del nervo ottico con edema papillare e conseguente atrofia ottica.

Clinicamente si possono distinguere vasculiti retiniche primarie o idiopatiche e forme secondarie a una retinite o a malattie sistemiche.

1. *Malattia di Eales.* – È una perivasculite retinica idiopatica che colpisce tipicamente giovani adulti tra i 20 e i 30 anni. Bilaterale nel 90% dei casi è caratterizzata da periflebite prevalentemente periferica, neoformazioni vascolari ed emorragie vitreoretiniche recidivanti. Nelle fasi iniziali la sintomatologia soggettiva è rappresentata da fugaci annebbiamenti visivi e miodesopsie determinati da piccole emorragie vitreali; con il progredire della malattia le emorragie tendono a ripetersi e il riassorbimento diviene sempre più parziale determinando gravi compromissioni della funzione visiva. In altri casi l'esordio può essere brusco con importante deficit visivo causato da un'emorragia vitreale massiva (v. anche: EALES, MALATTIA DI [V, 709]).

L'esame oftalmoscopico durante le prime fasi della malattia, evidenzia un processo di periflebite retinica a carico di rami venosi periferici in uno o più settori della retina. Con il progredire della vasculite si ha un restringimento di tutte le vene retiniche periferiche, con successivo interessamento dei vasi più grossi e del polo posteriore. La fibrosi perivascolare comporta restringimento di calibro dei vasi fino a occlusioni vasali. Le neoformazioni vascolari, che fanno seguito all'ischemia retinica, sono responsabili delle emorragie vitreali. La f. retinica consente di individuare il *leakage* di colorante a carico dei vasi interessati dalla flogosi. Nelle fasi più avanzate essa è utile al fine di individuare le aree di non perfusione retinica in modo da consentire un valido trattamento fotocoagulativo laser, il quale permette di evitare le neoformazioni vascolari o di indurne la regressione, qualora già presenti.

Malattia di Behçet

È una malattia che coinvolge vari distretti potendo manifestarsi a livello della mucosa orale e genitale, interessare la cute, l'apparato visivo, il sistema nervoso e viscerale. Più frequente nel sesso maschile (4:1) ha andamento cronico progressivo con frequenti riacutizzazioni.

Ad etiologia ancora non ben definita, la malattia di Behçet può essere considerata una malattia del connettivo per la presenza di una vasculite obliterante a livello di tutti gli organi interessati, correlata a immunocomplessi circolanti e ad alterazioni immunitarie. L'interessamento oculare, presente nell'80% dei casi, è più frequente in Giappone e nel Bacino del Mediterraneo, rappresentando il 4% delle flogosi uveali (v. anche: BEHÇET, MALATTIA DI [II, 2180]; BEHÇET, MALATTIA DI*).

La vasculite retinica, espressione dell'angioite obliterante riscontrabile istologicamente in tutti gli organi colpiti, è l'elemento caratterizzante della malattia a livello oculare. Infatti la classica iridociclite con ipopion non è in realtà così frequente non essendo quindi elemento indispensabile per formulare la diagnosi.

L'aspetto oftalmoscopico varia a seconda dello stadio della malattia e/o della gravità dell'episodio acuto. Inizialmente o nei casi lievi si può osservare un'iperemia papillare associata a congestione venosa, dilatazione dei capillari ed edema retinico al polo posteriore. Nei casi più gravi il quadro descritto appare più evidente con formazione di essudati ed emorragie, con segni di periflebite che può evolvere verso quadri di occlusione vascolare.

La f. è utile, ai fini diagnostici, per evidenziare i primi segni di vasculite retinica e di sofferenza papillare che, nelle fasi iniziali, non sono evidenziabili con il solo esame oftalmoscopico.

Occlusione arteriosa

L'occlusione dell'arteria centrale della retina (OACR), o di uno dei suoi rami, comporta una severa ischemia a carico dei territori a valle della sede dell'ostruzione vascolare con conseguente compromissione totale o parziale della funzione visiva (v. anche: RETINA, *retinopatie vascolari* [XIII, 1053]).

Occorre ricordare che, nella maggioranza della popolazione, l'arteria centrale della retina è la sola responsabile della vascolarizzazione degli strati retinici interni, mentre solo nel 15-30% sono presenti arterie cilioretiniche di derivazione coroideale. Altra caratteristica importante della circolazione retinica è la assenza di anastomosi vascolari che rende quindi estremamente vulnerabili i tessuti retinici in caso di ostruzioni dell'arteria centrale o di uno dei suoi rami.

Poco significativa in caso di OACR, la f. è utile nelle ostruzioni di branca per meglio definire il vaso interessato dall'occlusione e monitorare nel tempo l'eventuale ripristino del flusso sanguigno. L'aspetto fluorangiografico dell'occlusione arteriosa è l'ipofluorescenza causata dal difetto di perfusione vascolare. Mentre nell'OACR l'ipofluorescenza è pressoché assoluta, nell'occlusione di branca l'ipofluorescenza è a carico esclusivamente del vaso interessato del quale è possibile individuare, tramite l'esame, il punto di occlusione; se, al contrario, l'occlusione è parziale il flusso sarà rallentato con ritardo del tempo angiografico rispetto ai territori normalmente perfusi.

Occlusione venosa

L'occlusione della vena centrale della retina (OVCR) si manifesta generalmente con una brusca riduzione dell'acuità visiva a carico dell'occhio colpito. L'aspetto oftalmoscopico è caratterizzato da edema della papilla, dilatazioni e tortuosità dell'albero venoso, noduli cotonosi, edema retinico ed emorragie a fiamma al polo posteriore (fig. 6).

L'occlusione di branca della vena centrale della retina (ObVCR) si manifesta in una percentuale 3 volte superiore rispetto all'OVCR. La branca temporale superiore è il vaso più frequentemente interessato, mentre i rami nasali sono colpiti raramente (fig. 7). Il calo visivo è generalmente meno drammatico e importante rispetto all'OVCR, dipen-

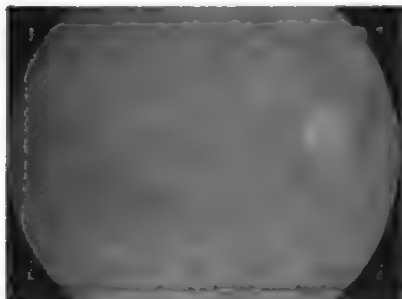



Fig. 6. Il quadro *oftalmoscopico* dell'occlusione della vena centrale della retina è caratterizzato da congestione e tortuosità dei vasi, edema papillare, emorragie retiniche diffuse in sede superficiale e/o profonda, noduli cotonosi.

dendo dall'estensione e dalla sede delle alterazioni sopra descritte, che assumono un tipico aspetto a triangolo con apice rivolto verso la sede dell'ostruzione vascolare (in queste forme l'edema della papilla è modesto o del tutto assente). L'esame fluorangiografico, oltre a documentare l'entità del danno vascolare, permette di valutare l'estensione e la gravità delle alterazioni retiniche presenti. Angiograficamente, infatti, si riconoscono tre forme di occlusione venosa: ischemica, edematosa, mista.

Nella prima forma l'ischemia retinica appare importante ed estesa con modesta componente edematosa, mentre, al contrario, nella forma edematosa la rottura della barriera ematoretinica interna è l'aspetto angiografico dominante. Nella forma mista i due aspetti sono presenti contemporaneamente con predominanza dell'una o dell'altra forma. Questa classificazione è importante al fine di valutare sia la prognosi funzionale che l'opportunità di una terapia fotocoagulativa.

La forma ischemica, infatti, deve necessariamente portare a un trattamento laser al fine di evitare complicanze gravi dell'OVCR, quali il glaucoma neovascolare che può insorgere anche entro soli 3 mesi dall'occlusione. Anche la forma edematosa può comportare l'opportunità di un trattamento fotocoagulativo, in particolare nel caso di importante diffusione di colorante in sede maculare.

In tutte le forme, infine, la f. è importante per monitorare nel tempo l'evoluzione della malattia al fine di rilevare precocemente segni di ischemia retinica, difficilmente individuabili con il solo esame oftalmoscopico.

Maculopatie degenerative

Le affezioni degenerative che colpiscono la regione maculare possono insorgere congenitamente o presentarsi durante tutto l'arco della vita. L'aspetto delle lesioni, le modalità di comparsa e la loro evoluzione consentono di classificare clinicamente varie forme di maculopatia. In questo capitolo ricorderemo brevemente le forme di più frequente riscontro.

1. *Malattia di Stargardt*. – È la forma più frequente di degenerazione maculare giovanile. Forma ereditaria a carattere autosomico recessivo, si osserva nell'infanzia e nell'adolescenza, anche se sono descritte forme, a lenta evoluzione, nell'adulto.

L'aspetto oftalmoscopico iniziale è caratterizzato dall'attenuazione o dalla scomparsa bilaterale del riflesso foveolare fisiologico e dalla presenza di piccole formazioni biancastre disposte a corona intorno alla macula (fig. 8). Successivamente le lesioni descritte aumentano di dimensioni assumendo un aspetto flavimaculato. Nelle fasi più evolute si può riscontrare un'area di atrofia centrale più o meno estesa con compromissione importante dell'acuità visiva.

La f. è assai utile, ai fini della diagnosi, nelle fasi iniziali. L'iperfluorescenza dovuta all'effetto finestra causato dalle lesioni dell'epitelio pigmentato comporta un tipico aspetto denominato «occhio di coda di pavone», elemento fluorangiografico peculiare di questa malattia.

2. *Degenerazione vitelliforme (di Best)*. – Affezione maculare bilaterale ereditaria, a carattere autosomico dominante, si osserva generalmente nei giovani adulti, anche se è possibile riscontrarla nei bambini. L'aspetto morfologico della lesione è diverso a seconda dello stadio in cui si evidenzia: iniziale, evolutivo, atrofico.

L'aspetto oftalmoscopico tipico dello stadio iniziale è rappresentato da una formazione arrotondata giallastra a limiti netti di dimensioni varie (da 1/4 a 3-4 diametri papillari) centrata sulla regione maculare. La formazione è in genere unica; in rari casi è possibile riscontrare contemporaneamente più lesioni site nel polo posteriore. Nello stadio evolutivo la formazione assume un aspetto a «pseudo-ipopion» causato dalla frammentazione del materiale del disco vitelliforme che tende così ad agglomerarsi verso il basso. Un'area di atrofia corioretinica ben delimitata rappresenta lo stadio terminale atrofico, difficile da diagnosticare per la sua atipicità. L'acuità visiva permane valida nello stadio iniziale, contrastando con l'aspetto morfologico della regione maculare, e tende a diminuire negli stadi successivi, non raggiungendo però valori molto bassi (v. anche: RETINA, *retinopatie ereditarie* [XIII, 1050]). La f., pur non apportando validi contributi essenziali per la diagnosi clinica, può essere utile nel rilevare eventuali neovascolarizzazioni sottoretiniche che possono verificarsi nel corso della malattia.

3. *Maculopatia miopica*. – L'aspetto oftalmoscopico delle lesioni maculari in soggetti affetti da miopia degenerativa consente di individuare una forma atrofica, una emorragica e una sieroemorragica.

La forma atrofica si presenta oftalmoscopicamente come ampie aree biancastre di atrofia corioretinica con aspetto a carta geografica. La maculopatia miopica emorragica è caratterizzata dalla presenza di una chiazza rosso-lacca, espressione di un versamento ematico sottoretinico spesso

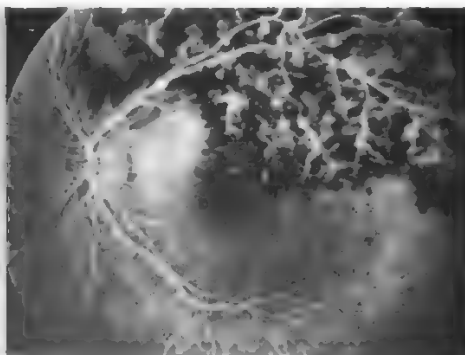



Fig. 7. Quando l'occlusione di una vena retinica è insorta da poco tempo, il quadro oftalmoscopico (*a sinistra*) è dominato dalla presenza delle emorragie retiniche che producono, nell'esame *fluorangiografico* (*a destra*), fenomeni di ipofluorescenza per mascheramento.

Fig. 8. Nella malattia di Stargardt *fluorangiograficamente* si rilevano chiazzette iperfluorescenti (*in alto*) che possono corrispondere alle aree biancastre visibili *oftalmoscopicamente* (*in basso*).

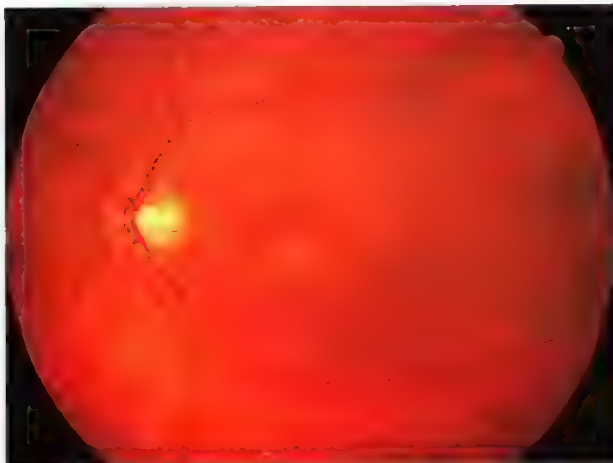
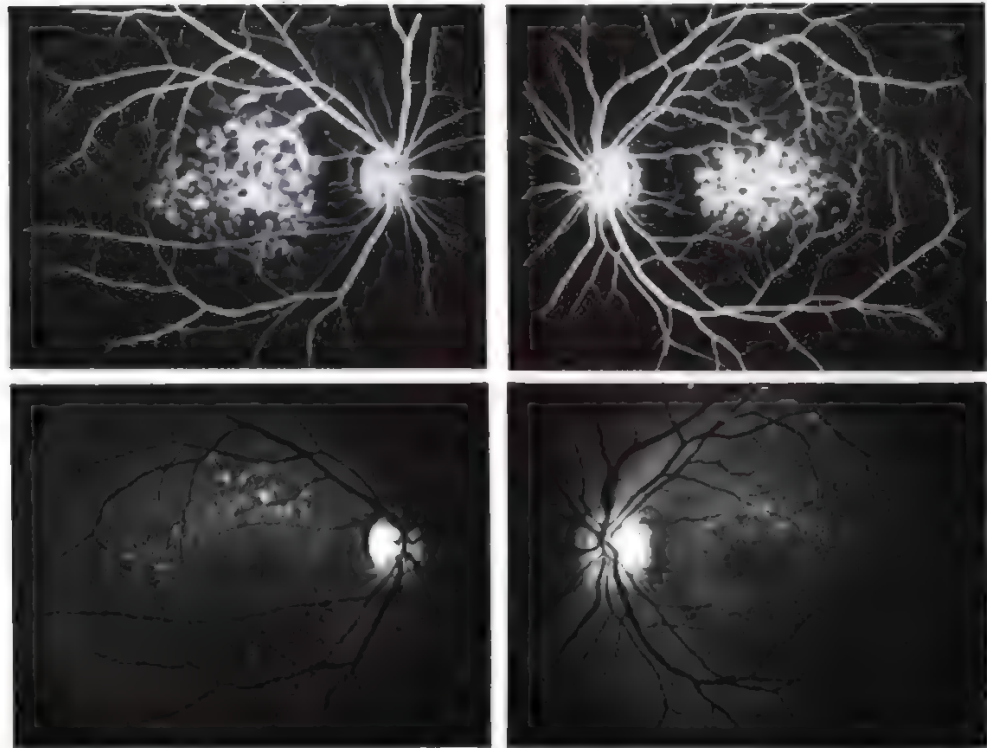



Fig. 9. La membrana neovascolare sottoretinica si presenta oftalmoscopicamente come un'area grigiastra, a margini sfumati, posta in sede prossima alla regione maculare, associata in genere a distacco del neuroepitelio e versamenti emorragici sottoretinici o intraretinici. Talora un'essudazione cronica può accompagnarsi a essudati duri in sede circostante.

causato da una rottura della membrana di Bruch con conseguente coinvolgimento della coriocapillare sottostante. La forma sieroemorragica si presenta oftalmoscopicamente come una chiazza grigiastra, circondata da un alone spesso emorragico che, in alcuni casi, può estendersi fino a interessare la parte centrale; mentre l'area grigiastra è espressione di un distacco sieroso dell'epitelio pigmentato, l'alone emorragico è indicativo di una membrana neovascolare sottoretinica (coroideale).

La f. non fornisce, in genere, ulteriori informazioni nella forma atrofica, mentre appare utilissima nella forma emorragica per escludere la presenza di un neovaso sottoretinico e, nella sieroemorragica, per valutare appieno i caratteri di quest'ultimo. Raramente il solo esame oftalmoscopico consente, infatti, di individuare con precisione i limiti della membrana neovascolare sottoretinica responsabile del deficit visivo lamentato dal paziente, mentre la f., evidenziando in maniera netta la lesione presente, permette un approccio fotocoagulativo efficace e sicuro. Il medico operatore infatti, solo tramite il confronto tra biomicroscopia e f. e individuando punti di repere precisi quali accumuli di pigmento o vasi retinici, può eseguire un trattamento laser efficace. In questa forma quindi la f. rappresenta non solo lo strumento di diagnosi clinica, ma anche un mezzo indispensabile per una corretta e valida terapia.

4. *Degenerazione maculare senile.* – È tra le degenerazioni maculari la forma più frequente, rappresentando una delle maggiori cause di cecità nell'anziano.

Dal punto di vista clinico è possibile distinguere due grandi quadri di degenerazione maculare senile: la forma secca (a carattere atrofico) e la forma umida (a carattere essudativo) (fig. 9).

La degenerazione colloide della macula rappresenta il primo momento delle alterazioni. Essa è bilaterale, simmetrica e può assumere aspetti oftalmoscopici diversi: piccole chiazze rotondeggianti giallastre, isolate o confluenti, con margini netti alle volte pigmentati. Con il passare degli anni le lesioni possono interessare tutto il polo posteriore, estendendosi alle volte fin oltre le arcate vascolari. La f. è utile nel valutare la possibile evoluzione della lesione verso la forma essudativa. Quest'ultima può manifestarsi con disturbi funzionali (metamorfopsie) e un deficit dell'acuità visiva centrale più o meno grave.

All'osservazione oftalmoscopica si presenta come una formazione ovale circoscritta a limiti netti, di colorito bianco-grigiastro, di dimensioni variabili, sollevata sul piano

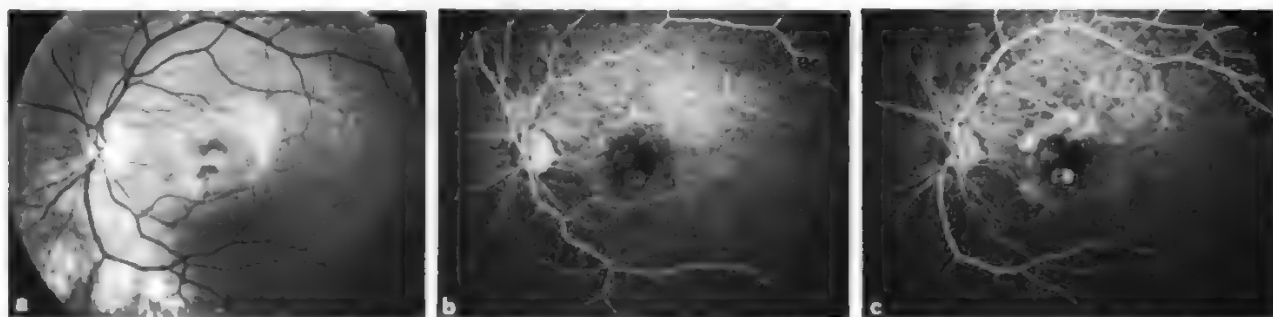



Fig. 10. L'iperfluorescenza secondaria ad una membrana neovascolare sottoretinica compare precocemente (fig. 10, *b*), ha margini sfumati e tende ad aumentare d'intensità e dimensioni nei tempi tardivi (fig. 10, *c*). La foto a luce verde (fig. 10, *a*) evidenzia quasi costantemente, in associazione topografica con la membrana, la presenza di un distacco del neuroepitelio ed, eventualmente, come in questo caso, un'emorragia retinica ed essudati duri.

retinico. Di norma localizzata in sede centrale può essere accompagnata da una componente emorragica più o meno importante. L'evoluzione naturale della malattia porta alla comparsa di una reazione fibrovascolare caratterizzata da una membrana giallastra ovalare o a carta geografica a limiti netti, talvolta con depositi di pigmento sparsi (fig. 10).

Di solito bilaterale, la degenerazione essudativa si presenta tuttavia nei due occhi in stadi evolutivi diversi: spesso infatti i pazienti si accorgono della menomazione visiva di un occhio quando l'acuità visiva centrale dell'occhio controlaterale è già compromessa. Anche in questa forma la f. retinica è importante sia per la diagnosi che per il monitoraggio della malattia. Infatti, come nelle maculopatie miopiche, la possibilità di recidive dopo laserterapia deve essere tenuta in considerazione e di conseguenza il controllo fluorangiografico riveste un ruolo fondamentale nella gestione della malattia.

Le degenerazione maculare senile atrofica può essere considerata come una evoluzione della colloide, ma può manifestarsi anche indipendentemente da essa. Si presenta sotto forma di aree iperpigmentate alternate ad aree ipopigmentate dove la rarefazione del pigmento consente l'osservazione della coriocapillare sottostante (v. anche: RETINA, *malattie degenerative della macula* [XIII, 1058]).

Se l'atrofia assume morfologicamente un aspetto rotondeggiante a limiti netti la si può definire atrofia areolare senile della macula. L'aspetto fluorangiografico è caratterizzato da una netta iperfluorescenza, a caratteri precoci, con margini netti, che aumenta di intensità ma non di dimensioni nei tempi dell'esame. Tale iperfluorescenza è secondaria a un effetto finestra determinato dall'atrofia dell'epitelio pigmentato. L'acuità visiva è, anche in questo caso, seriamente compromessa.

Tumori

Nella valutazione dei tumori oculari, la f. è senza dubbio un esame utile ai fini di una diagnosi precisa. Inoltre, è indispensabile per un corretto monitoraggio delle lesioni che, ovviamente, nel caso di neoplasie, riveste un ruolo fondamentale.

Ricorderemo qui di seguito i tumori oculari più frequenti e significativi dal punto di vista angiografico (v. anche: RETINA, *tumori* [XIII, 1067]).

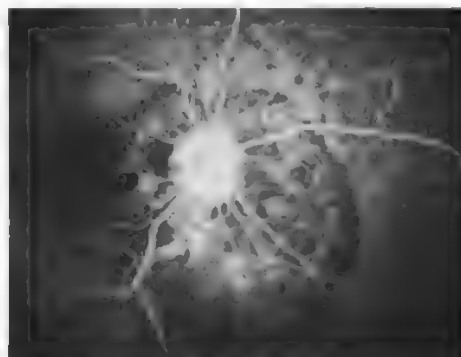
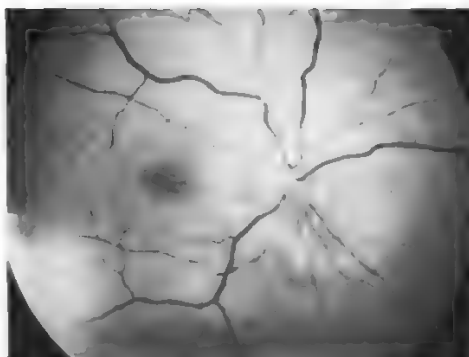
1. *Retinoblastoma.* – Si tratta della neoplasia più frequente della retina nei primi periodi della vita (80% di tutti i tumori retinici). Di origine neuroectodermica è bilaterale nel 25% dei casi riconoscendo una familiarità spiccata (20-30%). Come è noto, il retinoblastoma si sviluppa nell'80-90% dei bambini con mutazioni dei due alleli del gene *Rb* posto sul cromosoma 13 (v. ANTIONCOGENI*).

Generalmente diagnosticato entro i primi 15 mesi di vita, ha due modalità di sviluppo: nel tipo *esofitico* la crescita avviene verso la coroide, mentre nel tipo *endofitico* il tumore si estende verso il vitreo.

Localizzato tendenzialmente al polo posteriore può manifestarsi anche all'estrema periferia retinica o assumere uno sviluppo plurifocale. A evoluzione clinica spesso rapida, il retinoblastoma prevede vari stadi di sviluppo: asintomatico nelle prime fasi (ma già evidenziabile oftalmoscopicamente), è responsabile successivamente del tipico riflesso pupillare biancastro (*leucocoria*) o di strabismo. Nello stadio successivo subentrano alterazioni morfologiche evidenti quali: buftalmo, eterocromie dell'iride per neovascolarizzazione, midriasi omolaterale, mentre lo stadio terminale prevede l'estensione extraoculare e metastatica del tumore.

Ai fini della diagnosi precoce, sono fondamentali l'esame oftalmoscopico, l'ecografia e altri esami strumentali come radiografie del cranio e dell'orbita, T.A.C. e ciò al fine di consentire sia una diagnosi differenziale con altre malattie causa di leucocoria (persistenza del vitreo primitivo iperplastico, fibroplasia retrolentale, etc.) sia un trattamento terapeutico tempestivo. La f., ove possibile considerata l'età del paziente, può essere utile nei retinoblastomi endofitici a sviluppo plurifocale ove si può tentare un trattamento conservativo. Trattandosi di un tumore con una rete vascolare propria ben sviluppata, la f. consente di visualizzare con precisione anche lesioni di dimensioni ridotte, difficilmente individuabili con il solo esame oftalmoscopico. Nelle prime fasi angiografiche, si può osservare chiaramente la rete vascolare della neoformazione cui fa seguito, nelle fasi tardive, l'iperfluorescenza da accumulo di colorante nel tessuto (*staining*).

2. *Melanoma.* – È la neoplasia maligna oculare più frequente (71% dei casi) interessando maggiormente la 5ª decade di vita. La sede più comune di insorgenza è la coroide (93% dei casi); più raro è invece a livello del corpo ciliare (4%) e dell'iride (3%). L'esame oftalmoscopico evidenzia una massa brunastra rilevata a limiti sfumati con alterazioni a carico della retina soprastante. Nelle fasi iniziali la diagnosi differenziale va posta con il nevo della coroide, tumore pigmentario a superficie liscia, di colorito marrone uniforme e con margini netti. Oltre che sui caratteri oftalmoscopici la diagnosi differenziale tra nevo e melanoma si avvale del risultato di esami strumentali quali l'ecografia e la f.

Fig. 11. Quando è presente un melanoma della coroide la *fluorangiografia* (*a destra*) evidenzia fenomeni di ipofluorescenza, per mascheramento prodotto dal pigmento tumorale, e fenomeni di iperfluorescenza prodotto da vasi propri del melanoma. La contemporanea presenza di un distacco del neuroepitelio dimostra l'attività essudativa della neoformazione (*a sinistra*).

L'aspetto angiografico del nevo è caratterizzato da un effetto schermo a carico della fluorescenza coroideale, mentre non si evidenzia alcuna iperfluorescenza in corrispondenza della lesione. In caso di melanoma la f. evidenzia il circolo vascolare autonomo della neoformazione (in particolare nelle fasi precoci) ben distinguibile dai vasi retinici soprastanti (fig. 11). La diffusione del colorante dalla parete dei vasi del tumore è responsabile dell'iperfluorescenza delle successive fasi dell'esame, accentuata dall'accumulo di colorante nel tessuto neoformato.

Il trattamento per tumori circoscritti e di piccole dimensioni (inferiori ai 10 mm di diametro) può avvalersi della fotocoagulazione e/o di terapie radianti, mentre per melanomi più voluminosi è necessaria l'enucleazione.

Istologicamente distinguibile in quattro stadi progressivamente maligni — tipo fusato A, fusato B, tipo misto di grado I e II —, il melanoma rivela una spiccata tendenza a sconfinare nelle strutture limitrofe sia verso la membrana di Bruch che verso la sclera. Precoci anche le metastasi per via ematica che coinvolgono di preferenza organi quali il fegato, i polmoni, il cervello e l'apparato digerente.

3. *Tumori metastatici*. – I tumori primitivi che più frequentemente danno metastasi coroideali sono quelli del polmone, dell'apparato gastroenterico e della prostata nell'uomo, della mammella nella donna. Oftalmoscopicamente le metastasi, in genere multiple, appaiono come aree giallastre, opache, rotondeggianti, tendenzialmente localizzate al polo posteriore in sede paramaculare.

La f. appare molto utile ove sia necessaria una diagnosi differenziale nei confronti di melanomi scarsamente pigmentati. Infatti occorre ricordare che nel 20-30% dei casi non è possibile evidenziare clinicamente il tumore primitivo. In caso di secondarismi, nelle fasi precoci dell'esame è possibile individuare numerose aree di iperfluorescenza coroideale, mentre la circolazione retinica soprastante appare integra. Nelle fasi successive le isole di iperfluorescenza tendono a confluire tra loro interessando così, per accumulo di colorante, tutta la lesione visibile oftalmoscopicamente.

L'effetto *staining* (accumulo di colorante nel tessuto) permane anche dopo che la fluoresceina non è più contenuta nei vasi retinici, potendo così essere evidenziato anche a distanza di 30-40 min dall'iniezione del colorante.

Bibliografia

Berkow J., Kelley J., Orth D., *Fluorescein Angiography*, 1984, American Academy of Ophthalmology, New Orleans.
Brancato R., Bandello F., Pissarello R., *Fluorangiografia e retinopatia diabetica*, Atti Congresso Internazionale su *La Retinopatia Diabetica: epidemiologia, patogenesi, diagnosi*, 1987, Firenze (in corso di stampa).
Gass J. D. M., *Stereoscopic Atlas of Macular Diseases: a Funduscopic and Angiography Presentation*. The C. V. 1970, Mosby, St. Louis.
Saracco M., Romagnou M., *Séméiologie fluorescéinique du fond d'oeil*, 1979, Masson, Paris.
Schatz H. *et al.*, *Fluorescein Angiography of the Ocular Fundus*, 1986, Medical Books, New York.

ROSARIO BRANCATO, FRANCESCO BANDELLO E RICCARDO PISSARELLO

ANGIOPLASTICA TRANSLUMINALE PERCUTANEA

F. *angioplastique transluminale percutanée*. - I. *percutaneous transluminal angioplasty*. - T. *percutane transluminale Angioplastik*. - S. *angioplastia percutánea transluminal*.

SOMMARIO

ANGIOPLASTICA TRANSLUMINALE NON CARDIACA

Introduzione

L'angioplastica transluminale percutanea (PTA: *Percutaneous Transluminal Angioplasty*) è una metodica di radiologia di intervento che consente, in alternativa alla chirurgia, il trattamento delle lesioni arteriose stenotico-obliterative mediante cateteri a palloncino gonfiabile. L'impiego della PTA, inizialmente limitato alle arterie femorale e poplitea, si è successivamente esteso a tutti gli altri distretti vascolari.

I cateteri utilizzati per la PTA sono inoltre attualmente impiegati, con diametri diversi, per la dilatazione di stenosi delle valvole cardiache, delle vie biliari, dell'apparato digerente e delle vie escretrici.

Cenni storici

La prima PTA fu eseguita da Dotter, nel 1964, su un'arteria poplitea impiegando una serie di cateteri coassiali di

calibro progressivamente crescente. Tale metodica, successivamente ripresa e modificata da altri (Staple, 1968; Zeitler *et al.*, 1971, etc.) non trovò largo sviluppo, restando limitata al distretto femoropopliteo a causa del piccolo calibro (massimo 4 mm) raggiungibile dal sistema coassiale.

Il concetto di dilatazione con catetere a palloncino fu sviluppato per la prima volta da Porstman, verso la fine degli anni '60. Egli, infatti, ideò un catetere fornito di fenestrature verticali a un'estremità e dotato di una guida metallica con annesso palloncino in latice gonfiabile. Una volta posizionata l'estremità fenestrata del catetere a livello della stenosi, il palloncino veniva introdotto per mezzo della guida e gonfiato a livello delle fenestrature in modo da dilatare il lume arterioso. Il limite principale di tale tecnica stava nel poter disporre solo di cateteri di calibro unico e di palloncini di dimensioni non superiori a 10 mm di diametro.

Nel 1974 Grüntzig mise a punto un nuovo catetere da dilatazione in PVC dotato di palloncino gonfiabile fino a una pressione di circa 5 atm. Il principale vantaggio di questo catetere consisteva nella possibilità di poter variare il diametro e la lunghezza del palloncino in rapporto al calibro dell'arteria da dilatare e all'estensione del tratto stenotico. Oggi, infatti, esiste un'ampia gamma di cateteri di Grüntzig in cui il calibro del catetere varia da 5 a 7 F, mentre il diametro del palloncino per le arterie va da 2,5 a 12 mm e la lunghezza da 1,5 a 10 cm (per la strumentazione impiegata nell'angioplastica transluminale delle coronarie, v. sotto col. 552).

Questo catetere, successivamente perfezionato, permetteva la dilatazione anche delle arterie iliache e renali e dava un decisivo impulso alla PTA che trovava rapidamente larga diffusione in Europa e negli U.S.A.

La miniaturizzazione del catetere a palloncino ha consentito successivamente la dilatazione delle arterie coronarie, realizzata per la prima volta nell'uomo da Grüntzig nel 1978. Questa nuova applicazione e il continuo perfezionamento del materiale hanno portato, negli ultimi anni, a un larghissimo impiego della metodica, con risultati clinici assai soddisfacenti e con una notevole riduzione dei costi per interventi di chirurgia vascolare (Doubilet e Abrams, 1984; Dotter, 1983; Hall e Grüntzig, 1984; Jang *et al.*, 1982).

Attualmente esiste una grande varietà di cateteri da PTA che facilitano l'accesso anche ai vasi tortuosi e di piccolo calibro e permettono la dilatazione delle stenosi più resistenti. I nuovi materiali impiegati (polietilene, Mylar®, PVC e nylon, etc.) resistono infatti a pressioni assai elevate (anche oltre 15 atm) evitando il rischio di rottura del palloncino, mentre apposite siringhe con manometro permettono di mantenere e di controllare la pressione adeguata al trattamento della stenosi durante il gonfiaggio (Jang, 1986).

Tecnica della PTA

Dopo aver eseguito l'angiografia preliminare, si valuta la sede e la morfologia della lesione stenotica e si sceglie il catetere a palloncino di lunghezza e calibro adeguati misurando sui radiogrammi il calibro dell'arteria indenne adiacente alla stenosi. A causa dell'ingrandimento radiografico dell'immagine si ottiene così una modesta sovradilatazione del vaso. Ovviamente non si deve tener conto, nella misurazione, dell'eventuale dilatazione post-stenotica.

Il primo passo consiste nella puntura dell'arteria a valle della stenosi e nell'attraversamento della stenosi con guida metallica. Si utilizzano generalmente guide *sterable* molto sottili (0,16) con estremità in platino. Questa manovra, infatti, deve essere eseguita con grande delicatezza, evitando di portare la guida verso falsi lumi e osservandone attentamente il decorso sul monitor.

Il passaggio sottointimale della guida a livello della stenosi può infatti provocare la dissecazione o la perforazione del vaso. Nel caso si sospetti questa complicazione, la guida viene sfilata e si inietta manualmente una piccola quantità di mezzo di contrasto attraverso il catetere. Il riscontro di dissecazione o perforazione impone l'immediata sospensione della procedura e l'accurata sorveglianza del paziente per trattare tempestivamente eventuali complicazioni maggiori.

Superata la stenosi con la guida, si spinge oltre anche il catetere angiografico che, nel caso di stenosi molto serrate, esercita una prima dilatazione. Successivamente si controlla con mezzo di contrasto la corretta posizione endoluminale del catetere e si inietta soluzione fisiologica eparinata (circa 2000-3000 U. I.).

Per il cambio del catetere si utilizzano apposite guide con il corpo abbastanza rigido (*heavy duty*) per facilitare l'avanzamento del catetere a palloncino (ad es., della Ditta Terumo). Dopo aver introdotto la guida, si sfila il catetere angiografico e si introduce quello da dilatazione. Durante la manovra è importante evitare movimenti della guida che, in vasi di piccolo calibro, soprattutto nelle arterie tibiali e renali, possono indurre spasmi arteriosi.

In questi casi è importantissimo il trattamento immediato degli spasmi con vasodilatatori arteriosi, ad es. nitroglicerina per via intrarteriosa in dosi di 100-200 ng per volta, ripetute anche più volte. In donne giovani, particolarmente predisposte agli spasmi arteriosi, può essere utile somministrare, prima delle sedute, un calcioantagonista come la nifedipina per via generale.

Il palloncino viene posizionato a cavaliere della stenosi osservando i reperi radiopachi posti alle sue estremità. Il gonfiaggio viene eseguito con mezzo di contrasto diluito e attentamente osservato sul monitor, mentre la guida viene sempre mantenuta in posizione onde evitare lesioni da parte della punta del catetere.

Il numero, la durata e la pressione dei gonfiaggi dipendono dall'entità della stenosi e dal tipo di catetere impiegato. Generalmente vengono utilizzate siringhe da 10 ml, che consentono di esercitare manualmente una pressione di circa 9 atm. L'impiego di un manometro raccordato alla siringa permette di controllare esattamente la pressione di gonfiaggio, evitando il rischio di rottura del palloncino.

La dilatazione della stenosi è indicata dalla progressiva scomparsa dell'incisura sui margini del pallone, che assume una forma regolarmente cilindrica. La deformazione e/o la sovradistensione del palloncino sono un segno di imminente rottura. La rottura del palloncino può determinare gravi danni alla parete dell'arteria, fino alla rottura. Comunque i nuovi palloncini in polietilene sono più rigidi e difficilmente si deformano.

Terminata la dilatazione, si ritira il catetere, dopo aver completamente sgonfiato il pallone e si controlla il risultato iniettando mezzo di contrasto. Il mantenimento della guida oltre la stenosi permette un rapido e sicuro avanzamento del catetere nel caso sia necessaria un'ulteriore dilatazione.

Successivamente viene eseguita un'angiografia di controllo, evitando l'iniezione del mezzo di contrasto in prossimità della sede della dilatazione, in quanto la presenza di lesioni intimali può favorire la dissecazione del vaso.

L'introduzione e lo sfilamento del catetere da dilatazione attraverso la sede di puntura arteriosa, deve avvenire col palloncino ben sgonfio e con un movimento di rotazione del catetere onde ridurre il trauma arterioso. È raccomandabile l'impiego di introduttori di 1 o 2 F superiori al calibro del catetere.

Il diametro dei palloncini attualmente disponibili varia dai 2 ai 20 mm, la lunghezza da 1,5 a 10 cm e la pressione

di gonfiaggio da 6 a oltre 15 atm (i palloncini da 20 mm si usano generalmente per valvuloplastica).

La sede di puntura è generalmente femorale, ma in certi casi è più vantaggiosa quella ascellare, particolarmente in pazienti con trapianto renale, in cui le arterie renali sono anastomizzate alle arterie ipogastriche, oppure nel caso di arterie renali ad angolo molto acuto.

La preparazione del paziente e le precauzioni da osservare durante la PTA sono quelle comunemente impiegate durante gli esami angiografici, con una sorveglianza particolarmente accurata nelle ore successive al fine di trattare tempestivamente le eventuali complicazioni. A tal fine è necessaria *équipe* chirurgica prontamente disponibile.

Oltre all'eparinizzazione, durante la procedura viene instaurata una terapia antiaggregante a lungo termine (almeno 4-5 mesi) al fine di prevenire la trombosi nella sede della dilatazione.

Indicazioni e risultati della PTA nei diversi distretti arteriosi periferici

La premessa indispensabile per un'accurata indicazione è un esame angiografico di buona qualità che dimostri esattamente la sede, l'estensione, la morfologia della lesione stenotica, nonché le condizioni del circolo arterioso nel distretto interessato. Tali informazioni sono fondamentali per la scelta della via d'accesso, del catetere a palloncino di calibro e lunghezza adeguati, e per evidenziare le eventuali controindicazioni nel caso di lesioni molto estese o diffuse.

È importante che la selezione dei pazienti venga fatta in collaborazione col chirurgo vascolare sulla base dei dati clinici, anche in previsione del trattamento di eventuali complicazioni.

La PTA può essere inoltre vantaggiosamente associata all'intervento chirurgico come nel caso di stenosi isolate delle arterie iliache, la cui dilatazione può favorire la pervietà di un *bypass* femoropopliteo o femorofemorale (Kadir e Smith, 1982; Courtheoux e Maiza, 1986). Un'ulteriore possibilità, in fase di sviluppo, prevede la ricanalizzazione con il laser dell'arteria occlusa, immediatamente seguita dalla dilatazione con palloncino.

Le principali indicazioni alla PTA sono qui di seguito riportate.

Distretto iliaco

a) Stenosi segmentarie di breve lunghezza e isolate, considerate lesioni «ideali» e con maggior probabilità di successo (fig. 1);

b) stenosi del *carrefour*, per cui viene eseguita la dilatazione con doppio palloncino. I due palloncini, introdotti per via transfemorale destra e sinistra, vengono, cioè, gonfiati contemporaneamente a livello della stenosi (fig. 2);

c) stenosi delle arterie ipogastriche, frequentemente causa di impotenza;

d) lesioni estese e diffuse del distretto iliaco in pazienti ad alto rischio operatorio per le condizioni generali o per l'età avanzata;

e) obliterazioni segmentarie delle arterie iliache, soprattutto se acute o comunque relativamente recenti, preferibilmente non oltre 3-4 mesi (Colapinto *et al.*, 1986). In questi casi la PTA, preceduta dall'infusione endoarteriosa di farmaci trombolitici (urochinasi), rende spesso possibile la ricanalizzazione, se pur accompagnata da un maggior rischio di complicanze come il distacco di emboli (Pernes e Vitoux, 1986; Fiessinger e Vitoux, 1986);

Fig. 1. Uomo di 45 anni con *claudicatio* alla gamba destra e pressione arteriosa di 160/110 mmHg. *A*) All'esame arteriografico digitale si evidenziano stenosi serrata dell'arteria iliaca comune destra, stenosi dell'arteria renale destra ed occlusione dell'arteria iliaca interna sinistra. *B*) Particolare della stenosi dell'arteria iliaca comune destra con dilatazione post-stenotica. *C*) Dopo PTA dell'arteria iliaca comune destra con palloncino da 10 mm il calibro dell'arteria all'origine è tornato normale. *D*) Dopo 4 mesi viene effettuata anche la PTA dell'arteria renale destra. In quell'occasione l'esame di controllo dell'arteria iliaca comune destra mostra una perfetta ricanalizzazione dell'arteria con aspetto normale del calibro in tutta la sua lunghezza e scomparsa della dilatazione post-stenotica.

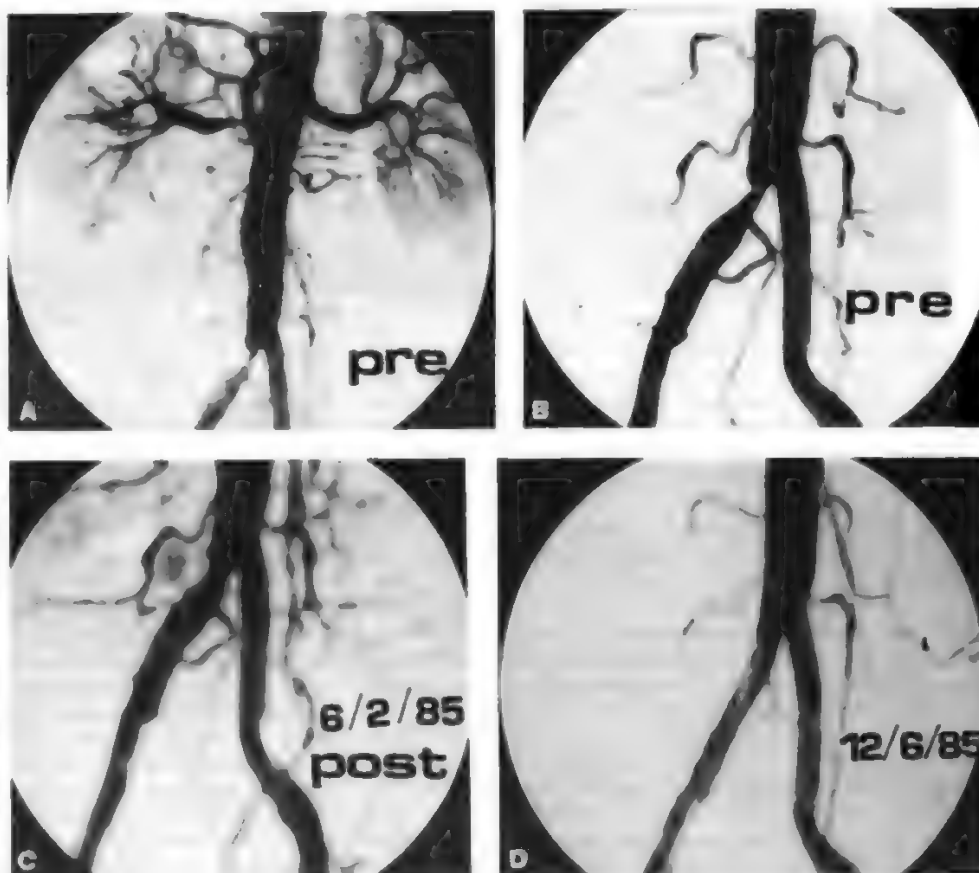
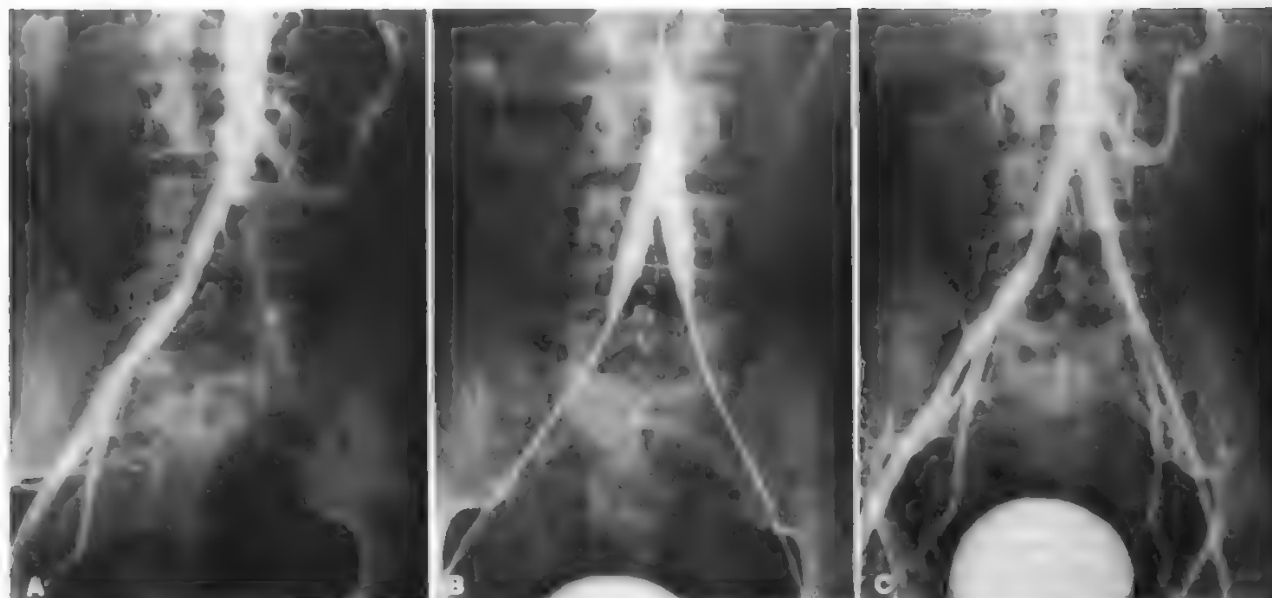



Fig. 2. Uomo di 54 anni. *A*) Stenosi serrata dell'arteria iliaca comune sinistra a livello della biforcazione, con notevole riduzione del flusso a valle. *B*) Viene eseguita la dilatazione con doppio palloncino (tecnica dei *kissing balloons*). In questo modo si evita la dissecazione dell'arteria controlaterale durante la dilatazione dell'arteria stenotica. *C*) Ripristino a livello dell'arteria iliaca comune sinistra di un calibro sovrapponibile a quello dell'arteria controlaterale con normalizzazione del flusso a valle.

f) stenosi postoperatorie: la dilatazione delle stenosi anastomotiche nei *bypasses* iliacofemorali offre una valida alternativa al reintervento chirurgico.

Distretto femoro-popliteo-tibiale

a) Stenosi segmentarie e isolate dell'arteria femorale e poplitea: anche queste sono lesioni «ideali» e con maggiori probabilità di successo (fig. 3);

b) obliterazione dell'arteria femorale superficiale, solo nei casi in cui sia presente l'indicazione clinica (Hewes e White, 1986). Se l'ostruzione è inferiore a 12 cm è possibile tentarne l'attraversamento con catetere a guida, e successivamente eseguire la PTA. In caso di ostruzioni più estese è preferibile eseguire la ricanalizzazione con laser;

c) stenosi postoperatorie: dilatazione delle stenosi anastomotiche nei *bypasses* femoropoplitei;

d) lesioni localizzate distalmente all'arteria poplitea: per la maggior incidenza di complicazioni dovute al piccolo calibro e all'elevata frequenza di spasmi, con possibile drastica riduzione di flusso e trombosi immediata, la PTA è indicata solo in casi clinicamente selezionati o inoperabili.

La PTA è controindicata nelle stenosi con placche ulcerate, in quelle associate a lesioni aneurismatiche, nonché nelle obliterazioni molto recenti con presenza di trombi non organizzati per l'elevato rischio di embolia periferica (Kempczinski, 1979).

In questi casi è consigliabile far precedere alla dilatazione una trombolisi con fibrinolitici. L'infusione, ad es., di urochinasi si effettua per mezzo di una pompa arteriosa collegata a un catetere posizionato con estremità a ridosso del tratto ostruito, alla dose di 75.000/100.000 U. I./h, fino alla lisi completa del trombo.

I risultati della PTA nel distretto iliacofemorale sono sovrapponibili a quelli della chirurgia mediante *bypass* aortobifemorale, con una percentuale di successo immediato del 96% circa e dell'89% a 3 anni (Kadir *et al.*, 1983; Brewster e Darling, 1972).

Nel distretto femoropopliteo, lavori recenti riportano una percentuale di successo del 91-94% per le stenosi corte e del 74-91% per le obliterazioni di lunghezza inferiore a 10 cm, con una frequenza di complicazioni del 3,2% (nello 0,13% trattate chirurgicamente) (Zeitler *et al.*, 1983).

In pazienti con arteriopatia all'ultimo stadio candidati all'amputazione, la dilatazione e/o la ricanalizzazione mediante PTA hanno ottenuto una remissione dei sintomi nel 73% dei casi (Lu *et al.*, 1982a; Lu *et al.*, 1982b; Greenfield, 1980; Martin *et al.*, 1981). Essendo del tutto sovrapponibili i risultati ottenuti con la PTA rispetto a quelli conseguiti chirurgicamente con *bypass* in vena, la PTA appare senz'altro la metodica d'elezione (Kinnison *et al.*, 1985) per il trattamento di lesioni del distretto iliaco-femoro-popliteo, mentre l'intervento chirurgico rimane indicato nei casi in cui essa non sia effettuabile.

Arterie renali

La PTA delle arterie renali è indicata principalmente nelle stenosi con ipertensione nefrovascolare, sia di origine arteriosclerotica che da iperplasia fibromuscolare. Essa è indicata anche qualora esista una stenosi delle arterie renali non associata a ipertensione, ma accompagnata da insufficienza renale. Recentemente, inoltre, si è dimostrata molto valida anche nel trattamento delle stenosi arteriose dei reni trapiantati.

Importante è localizzare con esattezza il punto della stenosi, effettuando anche proiezioni oblique nel caso di stenosi ostiali, e studiare accuratamente la morfologia del vaso, con angiografia sia convenzionale che digitale. Infatti, conoscere il diametro esatto del vaso è fondamentale per la scelta del diametro del palloncino.

Nei pazienti ipertesi è opportuno eseguire preliminarmente il dosaggio della renina con prelievi selettivi dalle vene renali per poter stabilire se esista una correlazione tra entità della stenosi e reninemia. Nel caso esista un'iperincrezione di renina da parte del rene interessato, i risultati

Fig. 3. Uomo di 51 anni, già operato 2 anni prima a livello dell'arteria poplitea sinistra. *A*) L'esame arteriografico mostra occlusione completa della arteria poplitea sinistra di 1 cm di lunghezza. *B*) Le teste di freccia indicano il tratto occluso. Si nota la riabitazione distale dell'arteria poplitea con riempimento retrogrado attraverso ampi circoli collaterali. *C*) Attraversamento della stenosi ed iniezione di mezzo di contrasto (m.d.c.) attraverso il catetere posizionato a valle: dimostrazione di un ottimo circolo distale. *D-E*) PTA eseguita con palloncino da 4 mm di diametro. A basse pressioni di gonfiamento (*D*) si nota una incisura a livello della stenosi che scompare (*E*) ad alte pressioni. *F*) L'esame di controllo dopo PTA mostra la ricanalizzazione dell'arteria poplitea.

dell'angioplastica sono ottimi: infatti, eliminata la stenosi, i valori di renina, e quindi di pressione, ritornano rapidamente normali in oltre il 90% dei pazienti trattati (Martin *et al.*, 1981; Martin *et al.*, 1981) (figg. 4 e 5).

Nei casi in cui non esista correlazione tra stenosi e livelli di renina si può ottenere un buon risultato clinico nel 20% dei casi circa (Bourgoignie *et al.*, 1970).

Dopo la dilatazione di una lesione arteriosclerotica o displastica, è determinante, ai fini del successo, che la stenosi residua non superi il 20-30% del lume vasale. Nel caso che, dopo la prima dilatazione, persista una stenosi di grado elevato, si rende spesso necessaria, a distanza di qualche mese, una seconda dilatazione per l'elevata frequenza di recidive. Per la maggior resistenza di queste stenosi si rende inoltre necessario l'impiego di cateteri a palloncino con elevata pressione di gonfiaggio (oltre 10 atm).

I risultati meno soddisfacenti si ottengono nelle stenosi ostiali, prodotte, cioè, da placche della parete aortica coinvolgenti l'origine delle arterie renali e non da lesioni intrinseche del vaso (Sos *et al.*, 1983; Tegtmeyer *et al.*, 1984; Cicuto *et al.*, 1981). Risultati eccellenti si sono invece ottenuti recentemente nel trattamento delle stenosi insorte su arterie di reni trapiantati e accompagnate da ipertensione, con normalizzazione dei valori pressori subito dopo la dilatazione (Raynaud e Bedrossian, 1986). Alcuni AA., tuttavia, riportano, in questi casi, una più elevata incidenza di ristenosi (Sniderman *et al.*, 1983; Gerlock *et al.*, 1983).

In conclusione i risultati migliori si ottengono:

a) in pazienti con iperplasia fibromuscolare;

b) in pazienti con lesioni arteriosclerotiche associate a iper-reninemia;

c) in pazienti con stenosi arteriose su reni trapiantati.

La percentuale di successo immediato dell'angioplastica delle arterie renali è globalmente del 70-90% (Tegtmeyer *et al.*, 1984; Colapinto *et al.*, 1982; Katzen *et al.*, 1979; Sos *et al.*, 1982; Puijlaert *et al.*, 1981). La frequenza di ristenosi varia dal 12,9 al 22,5% ed è generalmente maggiore per le stenosi arteriosclerotiche (Tegtmeyer *et al.*, 1981), soprattutto se ostiali. Nei casi di recidiva, la PTA può comunque essere ripetuta, spesso con maggiore facilità rispetto alla prima procedura.

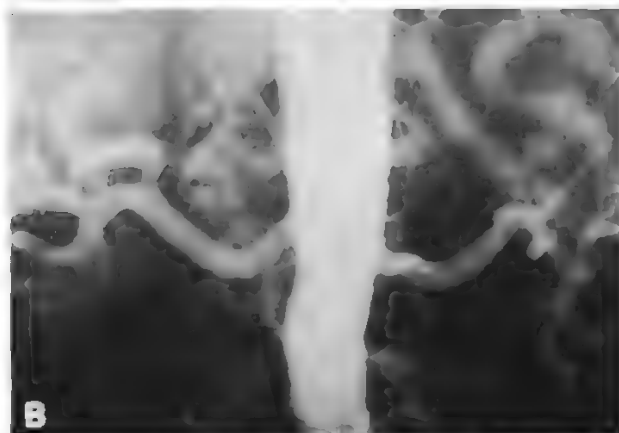
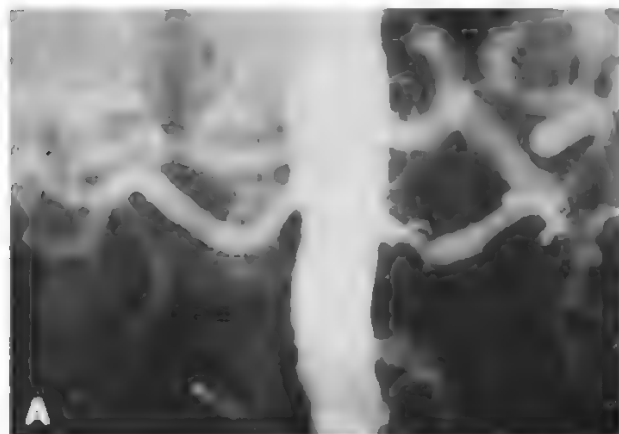



Fig. 4. Uomo di 57 anni con pressione arteriosa di 210/120 mmHg. *A*) All'aortografia si evidenzia una breve stenosi dell'arteria renale sinistra a 1 cm dall'origine con dilatazione post-stenotica. *B*) Dopo PTA con palloncino da 6 mm si apprezza normalizzazione del calibro. A distanza di 24 h la pressione arteriosa si è normalizzata con valori 130/70 mmHg.

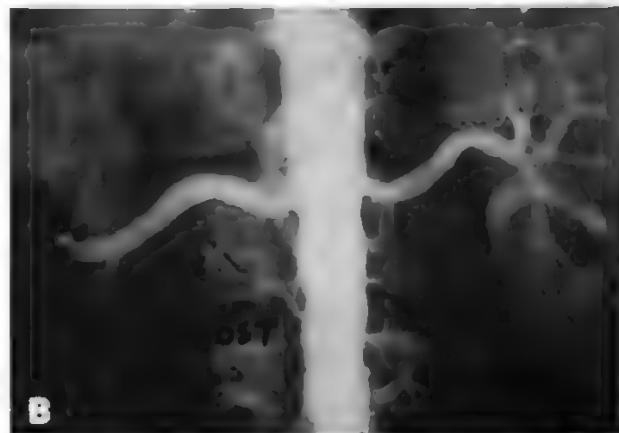



Fig. 5. Uomo di 49 anni con pressione arteriosa 190/100 mmHg. *A*) Stenosi ostiale bilaterale molto più marcata a destra (95%) dove si apprezza una dilatazione post-stenotica. *B*) Nella stessa seduta viene effettuata PTA bilaterale con palloncino da 6 mm; a distanza di 2 h la pressione arteriosa si è portata a 130/90 mmHg.

Vasi mesenterici

La PTA è indicata anche nelle stenosi dei vasi mesenterici nei pazienti con *angina abdominis*. Nel 1982, Golden *et al.* hanno riportato 7 casi di pazienti con stenosi sintomatiche di 2 vasi trattate mediante PTA dell'arteria mesenterica superiore. In 6 casi vi è stata remissione completa dei sintomi, con un *follow-up* esteso fino a 28 mesi. L'impiego della PTA, limitatamente ai casi con stenosi di almeno 2 vasi mesenterici e con sintomatologia sicuramente accertata, è confortato dagli scarsi risultati della chirurgia, che presenta, inoltre, una significativa percentuale di mortalità (Reul *et al.*, 1974).

Vasi epiaortici

A livello dei vasi epiaortici, la PTA trova limitata applicazione per la potenziale gravità delle eventuali complicazioni. L'indicazione più frequente è costituita dalle stenosi dell'arteria succlavia con «furto» della vertebrale nei pazienti sintomatici (figg. 6 e 7). Benché esista rischio di embolizzazione dell'arteria vertebrale con possibili focolai necrotici della fossa posteriore, tale evenienza si è dimostrata molto rara, minore dell'1% (Motarjeme *et al.*, 1981; Bachman e Kim, 1980; Hodgins e Duton, 1982; Vitek e Keller, 1986).

Solo pochi casi di PTA delle arterie carotidi e vertebrali sono riportati in letteratura (Wiggli e Gratzl, 1983; Motarjeme *et al.*, 1981; Tsai e Matovich, 1986). Le indicazioni comprendono i pazienti ad alto rischio operatorio e soprattutto le stenosi da iperplasia fibromuscolare della carotide interna in cui la lesione è localizzata nella tunica media con integrità dell'intima (Corrin *et al.*, 1981; Dublin *et al.*, 1983; Hasso *et al.*, 1981). La PTA è inoltre indicata nelle stenosi della carotide esterna nei pazienti candidati a intervento di *bypass* extracranico per aumentare il flusso nell'arteria temporale superficiale, favorendo così la pervietà del *bypass* (Vitek, 1983; Mullan *et al.*, 1980). Benché le casistiche siano piuttosto limitate, una revisione preliminare indica una percentuale di complicazioni del 20% circa, nettamente superiore a quella della chirurgia (Bockenheimer e Mathias, 1983).

Lesioni congenite

Infine, la PTA viene sempre più utilizzata nel trattamento di lesioni stenotiche congenite, in particolare della coartazione aortica e nella dilatazione di stenosi valvolari congenite, sia polmonari che aortiche. In questi ultimi casi, si utilizzano contemporaneamente 2 palloncini da 20 mm di diametro per ottenere un maggior effetto dilatante. Molto valida si è dimostrata la PTA anche per le stenosi chirurgiche dell'aorta (coartazione postchirurgica) (Kumpe, 1981;

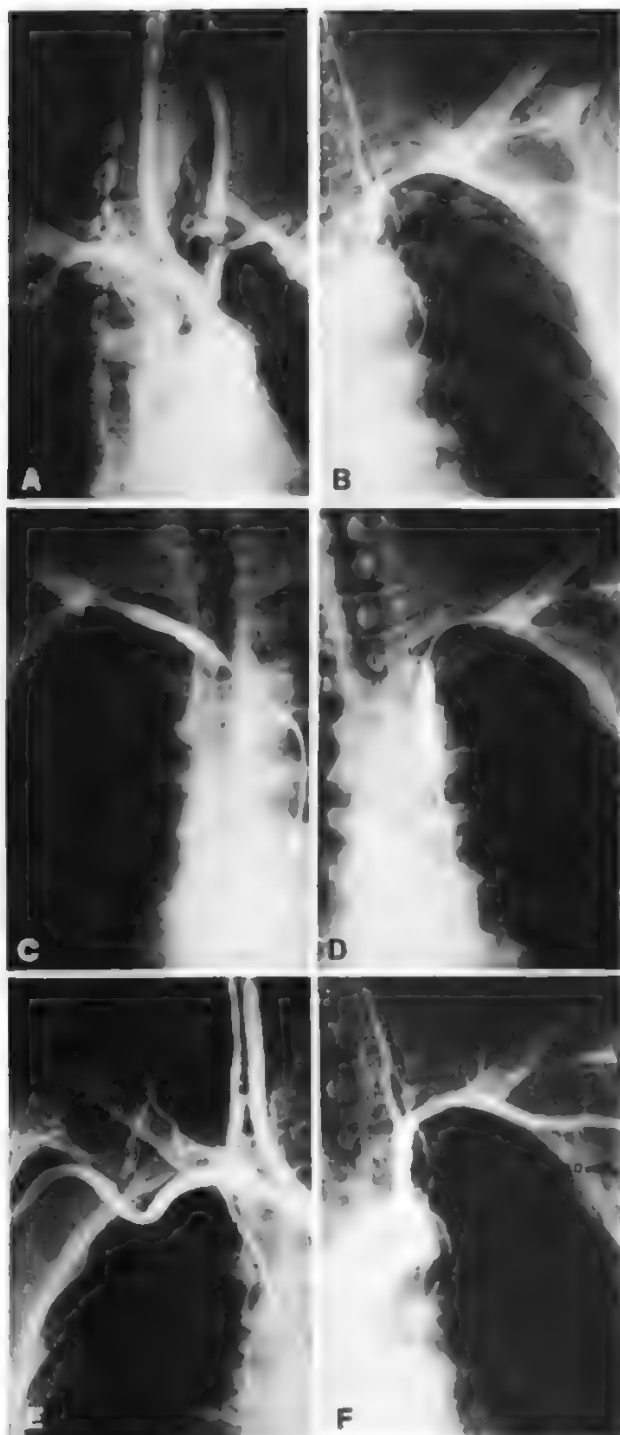



Fig. 6. Donna di 53 anni con stenosi bilaterale delle arterie succlavie. *A*) Stenosi dell'arteria succlavia destra all'origine prima dell'emergenza dell'arteria vertebrale e dilatazione poststenotica. La pressione arteriosa massima a livello dell'arteria omerale è di 125 mmHg. *B*) Reperto analogo a sinistra con stenosi ancora più serrata all'origine dell'arteria succlavia sinistra e pressione arteriosa massima misurata a livello dell'arteria omerale di 105 mmHg. *C-D*) Palloncini gonfiati a livello dei tratti stenotici di destra e sinistra. *E*) Dopo PTA il calibro all'origine dell'arteria succlavia destra si è normalizzato, e la pressione arteriosa a livello dell'arteria omerale destra è di 140 mmHg. *F*) Anche a sinistra dopo PTA si evidenzia un calibro pressoché normale, con pressione arteriosa distale di 140 mmHg.

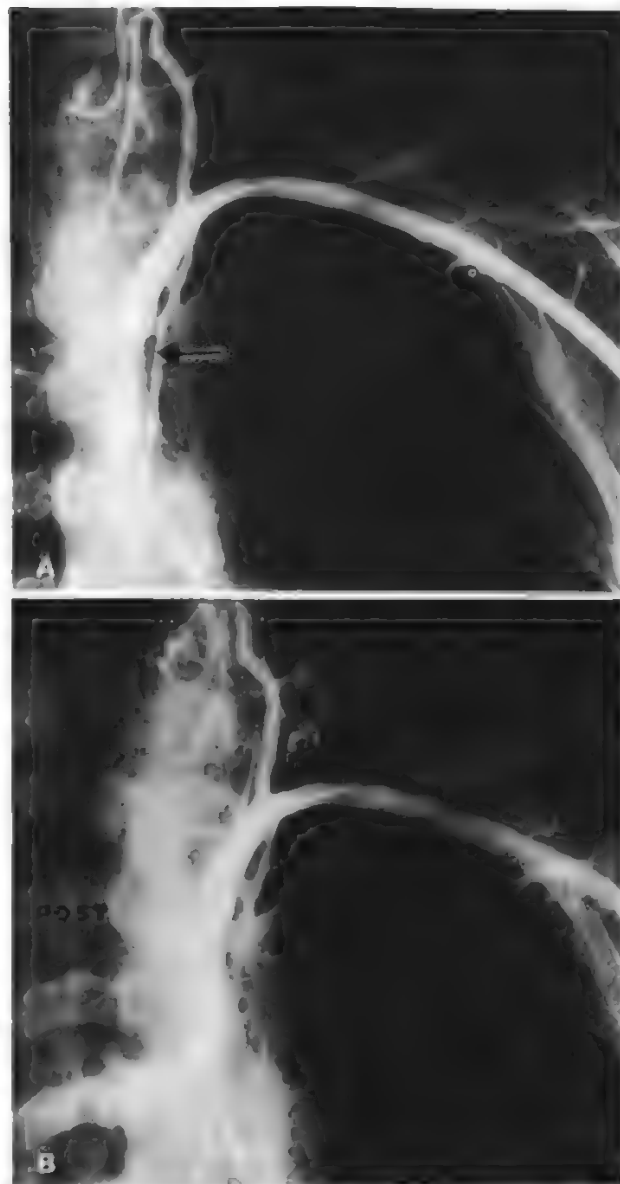



Fig. 7. Donna di 48 anni con sindrome da «furto» della succlavia. *A*) All'esame arteriografico è ben evidente una stenosi serrata all'origine dell'arteria succlavia sinistra. *B*) Dopo PTA il tratto stenotico non è più visibile. Immediata scomparsa anche dei sintomi da «furto».

Grollman *et al.*, 1980; Tegtmeyer *et al.*, 1980; Nanni *et al.*, 1983; Lock *et al.*, 1983; Sperling *et al.*, 1983).

PTA venosa

Accanto all'angioplastica dei vasi arteriosi esiste anche la possibilità di dilatare, con le stesse tecniche, stenosi situate lungo il decorso di grossi tronchi venosi, come la vena succlavia (fig. 8) e la vena femorale comune.

Si tratta generalmente di esiti di processi flebitici che creano notevoli difficoltà al deflusso venoso. In questi casi, con l'angioplastica si ottengono ottimi risultati con il ripristino del calibro normale.

Tale tecnica, tuttavia, ha una diffusione più limitata rispetto all'angioplastica arteriosa. Si richiede, infatti, una

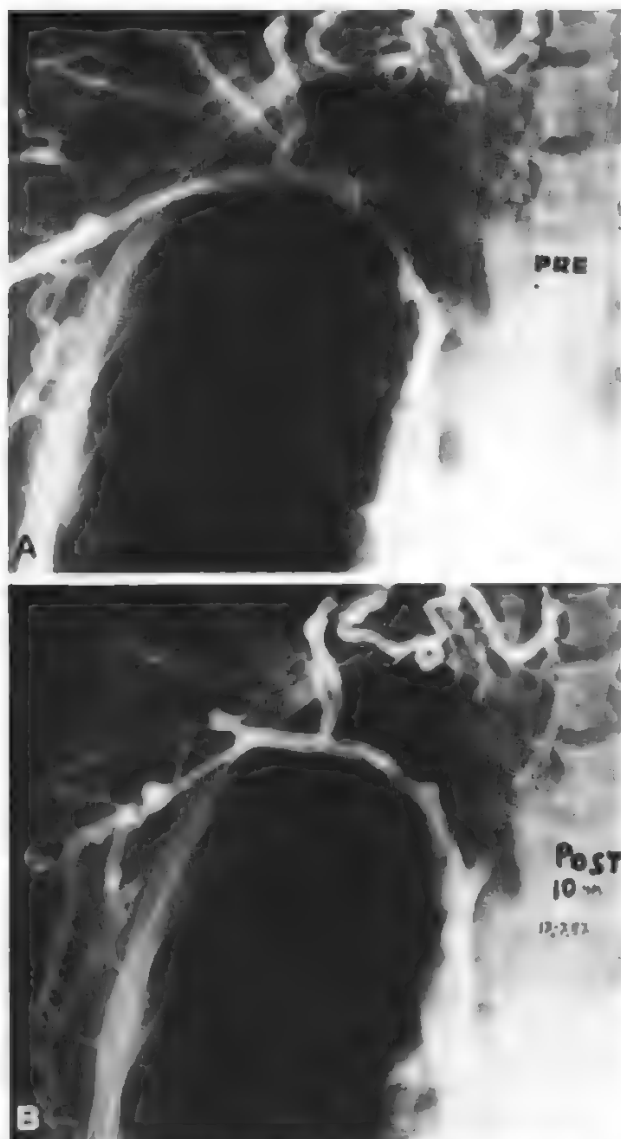



Fig. 8. *A*) Donna di 45 anni con stenosi serrata postflebitica del tratto terminale della vena succlavia destra ben evidente all'esame angiografico. Presenti voluminosi circoli collaterali a monte. *B*) Dopo dilatazione con palloncino da 10 mm di diametro la vena succlavia si presenta di calibro irregolare ma di dimensioni normali. A distanza di 24 h la paziente ha mostrato una netta riduzione dell'edema a mantellina tipico nella sindrome da ostruzione della vena cava superiore.

notevole esperienza da parte dell'operatore per la maggior fragilità delle pareti vasali venose rispetto a quelle arteriose con più alto rischio di rottura.

Meccanismi fisiopatologici della PTA

La conoscenza delle modificazioni provocate dalla PTA sulla parete vasale è importante per un più corretto impiego della metodica e per la prevenzione delle possibili complicazioni. Inizialmente si supponeva una «ridistribuzione» della placca ateromasica lungo la parete vasale, con aumento del calibro interno del vaso, senza distensione della parete.

Successivamente, le osservazioni sperimentali su arterie di animali e di cadaveri, nonché sui reperti autoptici di pazienti sottoposti a PTA, hanno portato alla formulazione di una nuova teoria ormai generalmente accettata (Castaneda Zuniga *et al.*, 1980; Block *et al.*, 1980; Block *et al.*, 1981; Pasternak *et al.*, 1980; Laerum *et al.*, 1982): poiché le placche ateromasiche intimali sono praticamente incomprimibili, la dilatazione provoca la frattura della placca con deiscenza dell'intima rispetto alla media.

Questa soluzione di continuità fra l'intima e la media è generalmente circoscritta a un segmento della circonferenza del vaso e la sua entità dipende dal calibro del palloncino, dal numero e dalla durata dei gonfiaggi, dalla pressione esercitata e dalle caratteristiche istologiche e anatomiche dell'arteria dilatata. L'espressione morfologica di questo fenomeno è costituita dalle immagini di dissecazione che sono frequentemente riscontrabili all'angiografia nella sede della dilatazione e che venivano inizialmente considerate come una complicazione della metodica.

Dopo la rottura dell'intima aterosclerotica si può verificare un notevole stiramento della tunica media senza rottura del vaso. Sperimentalmente è stata ottenuta una sovradistensione del 25-50% con ritorno successivo al calibro originario; oltre tale limite si verifica una dilatazione permanente del vaso. Comunque, per dilatare con successo un'arteria non è necessario utilizzare un palloncino di notevoli dimensioni, ma è sufficiente un palloncino di diametro uguale al calibro normale dell'arteria.

Le osservazioni microscopiche eseguite a diversi intervalli di tempo su arterie animali dilatate hanno evidenziato:

1) formazione di neointima come processo riparativo del danno intimale provocato dalla dilatazione: generalmente si viene a formare una superficie liscia, non trombogenica, con ripristino del lume vasale; alcune volte, tuttavia, una neoformazione intimale eccessiva può portare a una stenosi tardiva;

2) immediata aggregazione piastrinica nella sede della lesione endoteliale con possibilità di una trombosi acuta: per tale motivo i pazienti vengono sottoposti a terapia antiaggregante di lunga durata dopo la dilatazione (5-8 mesi);

3) alterazioni degenerative delle cellule muscolari lisce con successiva invasione macrofagica e fibroblastica evolvente in fibrosi della tunica media (Pasternak *et al.*, 1980).

In conclusione, possiamo così riassumere le modificazioni provocate dalla dilatazione sulla parete vasale:

lesione intimale con «denudamento» dell'endotelio;

rottura e frammentazione della placca ateromasica intimale con parziale separazione dell'intima dalla media;

stiramento della tunica media con aumento permanente del calibro del vaso.

Comunque, le lesioni intimali vanno incontro, nella maggior parte dei casi, a riparazione con neoformazione intimale talmente efficace da ripristinare un calibro perfettamente normale. In controlli effettuati su arterie iliache e renali a 3-4 mesi di distanza dalla dilatazione non è stato possibile apprezzare il livello della stenosi tale era la regolarità delle pareti vasali (cfr. fig. 1, coll. 537-538).

La terapia antiaggregante permette di migliorare il risultato a distanza della PTA, riducendo il rischio di trombosi, nonché, secondo alcuni AA. (Bick *et al.*, 1976; Hagen *et al.*, 1981), inibendo la proliferazione intimale, e quindi diminuendo la possibilità di recidiva della stenosi.

Complicazioni

Le complicazioni della PTA possono verificarsi nella sede della puntura arteriosa, a livello della dilatazione o più perifericamente (Gardiner e Meyerovitz, 1986).

Le prime consistono principalmente nell'ematoma e nella trombosi, più raramente in pseudoaneurismi e fistole arterovenose. La formazione di un ematoma è favorita dall'im-

piego di diversi cateteri e dal maggior traumatismo arterioso provocato nell'introduzione del catetere a palloncino. L'impiego di un introduttore, e soprattutto l'accurata compressione manuale al termine della procedura, riducono tale rischio. Raramente l'ematoma richiede un intervento chirurgico se non in qualche caso di sanguinamento retroperitoneale conseguente a una puntura arteriosa a monte del legamento inguinale, o nel cavo ascellare, per la possibilità di danni nervosi irreversibili (Jang, 1986; Laerum *et al.*, 1983).

Nella sede della dilatazione, la complicazione più frequente è la dissecazione del vaso. Generalmente essa è conseguente al meccanismo della dilatazione o al passaggio sottointimale della guida, che impone la sospensione della procedura e l'accurata sorveglianza del paziente. L'estensione della dissecazione con conseguente occlusione del vaso richiede, infatti, l'intervento chirurgico.

Anche la trombosi a livello della dilatazione richiede un trattamento immediato mediante infusione endoarteriosa di farmaci fibrinolitici o intervento di disostruzione (Jang, 1986).

La rottura dell'arteria dilatata è fortunatamente rara; può dipendere da un'eccessiva distensione del vaso o dalla rottura del palloncino per eccessiva pressione di gonfiaggio, evento non più riscontrato con i palloncini ad alta pressione. La rottura di un'arteria renale o di un'arteria iliaca richiede un immediato intervento chirurgico. Si può tentare di ridurre l'emorragia gonfiando un palloncino da occlusione nel segmento arterioso prossimale alla rottura (Simonetti, Rossi e Passariello, 1983). A livello delle arterie femorale, poplitea e tibiale la rottura del vaso esita più frequentemente in occlusione o in formazione di pseudoaneurisma (Jang, 1986).

L'embolizzazione periferica, piuttosto rara (1% dei casi) può essere conseguente a frammenti della placca ateromasica che si dislocano a valle o a microemboli di colesterolo liberati dalla placca stessa. Nel primo caso, dopo una valutazione angiografica si deve generalmente ricorrere all'intervento chirurgico, mentre nel secondo caso è consigliabile non intervenire.

Lo spasmo vasale in corso di PTA può favorire l'insorgenza di complicazioni come l'ischemia o la trombosi del vaso e deve essere adeguatamente prevenuto e trattato iniettando per via intrarteriosa farmaci vasodilatatori, quali i calcioantagonisti, la nitroglicerina, etc. in associazione a eparina o urochinasi.

Le complicazioni generali della PTA comprendono, infine, le reazioni allergiche al mezzo di contrasto o quelle da sovradosaggio dello stesso. Per le prime valgono le precauzioni e i provvedimenti generalmente adottati per tutti gli esami con mezzo di contrasto iodato, le seconde consistono essenzialmente nell'insufficienza renale acuta nei pazienti con funzionalità renale compromessa.

In questi casi è opportuno distanziare di qualche giorno la PTA dall'esame angiografico preliminare, ridurre il più possibile la dose totale di mezzo di contrasto e utilizzare i mezzi di contrasto non ionici, che sono meno nefrotossici (Jang, 1986; Laerum *et al.*, 1983).

Bibliografia

Bachman D. M., Kim R. M., *Am. J. Radiol.*, 1980, **135**, 995.
Bick R. L., Adams T., Schmalhorst W. R., *Am. J. Clin. Pathol.*, 1976, **65**, 69.
Block P. C., Baughman K. L. *et al.*, *Circulation*, 1980, **61**, 778.
Block P. C., Myler R. K. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1981, **305**, 382.
Bockenheimer S. A. M., Mathias K., *Am. J. Nucl. Radiol.*, 1983, **4**, 791.
Bourgoignie J., Urz S. *et al.*, *Am. J. Med.*, 1970, **48**, 332.
Brewster D. C., Darling R. C., *Surgery*, 1972, **84**, 739.
Castaneda Zuniga W. R. *et al.*, *Radiology*, 1980, **135**, 565.
Cicuto K. P., McLean G. K., Oleaga J. A., *Am. J. Radiol.*, 1981, **137**, 559.
Colapinto R. J., Stronell R. D., Harreis-Jones E. P., *Am. J. Radiol.*, 1982, **139**, 727.
Colapinto R. F., Stronell R. D., Johnston W. K., *Am. J. Radiol.*, 1986, **146**, 859.
Corrin L. S., Sandok B. A., Houser O. W., *Arch. Neurol.*, 1981, **38**, 616.
Courtheoux P., Maiza D., *Ann. Radiol.*, 1986, **29**, 37.
Dotter C. T., Judkins M. P., *Circulation*, 1964, **30**, 654.
Dotter C. T., *Transluminal Angioplasty: Results and Future Outlook*, in Dotter C. T., Grüntzig A. R. *et al.*, *Percutaneous Transluminal Angioplasty*, 1983, Springer, Berlin, p. 337.
Doubilet P., Abrams H. L., *N. Engl. J. Med.*, 1984, **310**, 95.
Dublin B. A., Baltaxe H. A., Cobb C. A., *J. Neurosurg.*, 1983, **59**, 162.
Fiessinger J. N., Vitoux J. F., *Am. J. Radiol.*, 1986, **146**, 157.
Gardiner G. A., Meyerovitz M. F., *Radiology*, 1986, **159**, 201.
Gerlock A. J., Mac Donnel R. C., Smith C. W., *Am. J. Radiol.*, 1983, **140**, 325.
Golden D. A., Ring E. J. *et al.*, *Am. J. Radiol.*, 1982, **139**, 247.
Greenfield A. J., *Am. J. Radiol.*, 1980, **135**, 927.
Grollman J. H., Del Vicario M., Mittal A. K., *Am. J. Radiol.*, 1980, **134**, 1053.
Grüntzig A. R., Hopff H., *Dtsch. Med. Wochenschr.*, 1974, **99**, 2502.
Grüntzig A. R., *Lancet*, 1978, **1**, 263.
Hagen P., Wang Z. *et al.*, *Ann. Surg.*, 1981, **195**, 328.
Hall D., Grüntzig A. R., *Am. J. Radiol.*, 1984, **142**, 13.
Hasso A. N., Bird C. R. *et al.*, *Am. J. Nucl. Radiol.*, 1981, **2**, 175.
Hewes R. C., White R. I., *Am. J. Radiol.*, 1986, **146**, 1025.
Hodgins G. W., Dutton J. W., *J. Can. Assoc. Radiol.*, 1982, **33**, 205.
Jang G. D., Block P. C., Cowley M. J., *Circulation*, 1982, **66**, Suppl. 2, 123.
Jang G. D., *Angioplasty*, 1986, McGraw-Hill, New York.
Kadir S., Smith G. W., *Ann. Surg.*, 1982, **195**, 786.
Kadir S., White R. I., Kaufman S. L., *Surgery*, 1983, **94**, 10.
Katzen B. T., Chang J., Knox W. G., *Arch. Surg.*, 1979, **114**, 1389.
Kempczinski R. F., *J. A. M. A.*, 1979, **241**, 807.
Kinnison M. L., Hite R. I. *et al.*, *Am. J. Radiol.*, 1985, **145**, 1241.
Kumpe D. A., *Radiology*, 1981, **141**, 536.
Laerum F., Castaneda Zuniga W. R. *et al.*, *Radiology*, 1982, **144**, 760.
Laerum F., Castaneda Zuniga W. R. *et al.*, *Complications of Transluminal Angioplasty*, in Castaneda Zuniga W. R., *Transluminal Angioplasty*, 1983, Thieme Stratton, New York.
Lock J. E., Bass J. L. *et al.*, *Circulation*, 1983, **68**, 109.
Lu C. T., Zarins C. K. *et al.*, *Am. J. Radiol.*, 1982a, **138**, 119.
Lu C. T., Zarins C. K. *et al.*, *Radiology*, 1982b, **142**, 337.
Martin E. C., Fankuchen E. I. *et al.*, *Am. J. Radiol.*, 1981, **137**, 915.
Martin E. C., Mattern R. F. *et al.*, *Am. J. Radiol.*, 1981, **137**, 921.
Martin L. G., Price R. B. *et al.*, *Radiology*, 1985, **155**, 629.
Motarjeme A., Keifer J. W., Zuska A. J., *Radiology*, 1981, **139**, 715.
Motarjeme A., Keifer J. W., Zuska A. J., *Am. J. Radiol.*, 1982, **138**, 457.
Mullan S., Duda E. E., Patronas N. J., *J. Neurosurg.*, 1980, **52**, 321.
Nanni G. S., Hawkins I. F., Alexander J. A., *Am. J. Radiol.*, 1983, **140**, 1239.
Pasternak R. C., Baughman K. L. *et al.*, *Am. J. Cardiol.*, 1980, **45**, 591.
Pernes M. J., Vitoux J. F., *Radiology*, 1986, **158**, 481.
Puijlaert C. B. A. J., Boomsma J. H. B., Ruijs J. H. J., *Urol. Radiol.*, 1981, **2**, 201.
Raynaud A., Bedrossian J., *Am. J. Radiol.*, 1986, **146**, 853.
Reul G. J., Wukas D. C. *et al.*, *Surgery*, 1974, **75**, 682.
Simonetti G., Rossi P., Passariello R., *Am. J. Radiol.*, 1983, **140**, 989.
Sniderman K. W., Sos T. A., Sprayregen S., *Postrenal Transplantation*, in Castaneda Zuniga W., *Transluminal Angioplasty*, 1983, Thieme Stratton, New York, p. 80.
Sos T. A., Saddekins A., Sniderman K. W., *Urol. Radiol.*, 1982, **3**, 223.
Sos T. A., Picitering T. G., Sniderman K., *N. Engl. J. Med.*, 1983, **309**, 274.
Sperling D. R., Dorsey T. J. *et al.*, *Am. J. Cardiol.*, 1983, **51**, 562.
Staple T. W., *Radiology*, 1968, **91**, 1041.
Tegtmeyer C. J., Wellons H. A., Thompson R. N., *J. A. M. A.*, 1980, **244**, 2636.
Tegtmeyer C. J., Eates C. D., Cringler N., *Radiology*, 1981, **140**, 323.
Tegtmeyer C. J., Kellum C. D., Ayers C., *Radiology*, 1984, **153**, 77.

Tsai F. Y., Matovich V., *Am. J. Nucl. Radiol.*, 1986, **7**, 349.
Vitek J. J., *Am. J. Nucl. Radiol.*, 1983, **4**, 796.
Vitek J. J., Keller F. S., *Radiology*, 1986, **158**, 779.
Wiggli U., Gratzl O., *Am. J. Nucl. Radiol.*, 1983, **4**, 793.
Zeitler E., Schoop W., Zahnow W., *Radiology*, 1971, **99**, 19.
Zeitler E., Richter E. I. *et al.*, *Radiology*, 1983, **146**, 57.

PLINIO ROSSI, ANDREA LOVARIA, SILVIA SACCHERI, FILIPPO MARIA SALVATORI, FRANCESCA MACCIONI, MICHELE ROSSI E PAOLO SANTORO

ANGIOPLASTICA TRANSLUMINALE PERCUTANEA CORONARICA

Introduzione

L'angioplastica transluminale percutanea coronarica [PTCA: *Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty*] è stata introdotta in clinica da Andreas Grüntzig nel 1978. Prima di allora i pazienti affetti da malattie coronariche venivano trattati con terapia medica o venivano sottoposti a *bypass* aortocoronarico.

Dal periodo dei primi casi descritti da Grüntzig la tecnica si è diffusa in modo esponenziale. Più di 133.000 dilatazioni sono state eseguite nel 1986 negli U.S.A. e si stima che nel corso del 1988 ne verranno effettuate 200.000.

L'introduzione e la diffusione della PTCA hanno rivoluzionato la cardiologia moderna, aggiungendo un'opzione terapeutica completamente innovativa per i pazienti con coronaropatia e hanno promosso la nascita di una nuova sottospecialità, la cardiologia interventistica.

Oltre ad aver aggiunto un'ulteriore strategia terapeutica ai convenzionali trattamenti medici e chirurgici, la PTCA ha infranto un vecchio dettato secondo il quale le coronarie, al di là del loro ostio, non dovevano essere trattate. La consapevolezza che è possibile operare all'interno delle coronarie ha promosso lo sviluppo di altri trattamenti (per es. la terapia trombolitica intracoronarica, l'aterectomia e le protesi intracoronariche) e di nuove metodiche diagnostiche come l'angioscopia.

Meccanismo d'azione

Il meccanismo d'azione della PTCA è complesso. In un primo momento si pensava che con la PTCA si comprimesse e si rimodellasse la placca aterosclerotica e che quindi si allargasse il lume del vaso. Questo concetto è stato modificato in base a studi anatomopatologici e sperimentali. È stato documentato che la dilatazione dà luogo all'espansione locale della parete del vaso con rottura della placca aterosclerotica, a una rottura di varia entità dell'intima e della porzione interna della media. I meccanismi sono quindi complessi e multifattoriali e coinvolgono fattori arteriosi locali, caratteristiche della placca aterosclerotica, grandezza del palloncino e quantità di pressione applicata.

Immediatamente dopo la PTCA, a causa dei suoi complessi meccanismi, possono essere visibili all'esame angiografico vari segni che vanno dalla visione indistinta del segmento dilatato a piccoli *flaps* intimali o anche a dissezioni maggiori.

Nelle settimane seguenti la dilatazione hanno luogo complessi fenomeni di rimodellamento e guarigione. Questi processi non sono stati ancora chiariti, ma riguardano una variabile deposizione di piastrine e formazione di trombi, deposizione di collagene, proliferazione fibrocellulare e riendotelizzazione.

Questi processi di rimodellamento possono dar luogo a diversi quadri angiografici come ulteriori riduzioni delle stenosi, nessun cambiamento rispetto al periodo immediatamente seguente la dilatazione o restringimenti del calibro del vaso dovuti a ristenosi. I fattori specifici che influenzano i risultati sono ancora in larga parte sconosciuti.

Materiale e operatori

La possibilità di ottenere i migliori risultati dalla PTCA dipende da 4 fattori:

1) disponibilità di un attrezzato laboratorio di emodinamica;
2) disponibilità di strumentazioni per angioplastica aggiornate;
3) esperienza e allenamento dell'operatore;
4) selezione dei pazienti.

Sebbene gli ultimi due fattori siano indispensabili, anche i primi sono di notevole importanza.

Laboratorio di emodinamica

Le caratteristiche di un laboratorio dove si eseguono procedimenti di cardiologia interventistica sono differenti da quelle di un laboratorio dove si eseguono coronarografie a scopo diagnostico.

Il laboratorio deve avere apparecchiature radiologiche e video di alta qualità che permettano di registrare e di rivedere proiezioni con angolazioni multiple delle coronarie. Sono state sviluppate nuove tecniche video che migliorano la qualità delle immagini e diminuiscono l'esposizione ai raggi. Quest'ultimo elemento è molto importante: durante le procedure di dilatazione l'esposizione alle radiazioni del paziente, dello staff tecnico e del medico è maggiore rispetto alle comuni procedure coronarografiche. Sebbene la schermatura nei confronti dei raggi diminuisca l'esposizione, le tecniche di *imaging* digitalizzate offrono un'ulteriore protezione. Poiché le decisioni vengono prese sulla base delle registrazioni video eseguite durante PTCA, le immagini devono essere ottimali. Eseguire una PTCA senza immagini di buona qualità aumenta il rischio di complicazioni e peggiora la prognosi.

Strumentazione per angioplastica

Negli ultimi anni la strumentazione per angioplastica è cambiata ed è migliorata sensibilmente. Le modifiche hanno facilitato e aumentato i successi terapeutici.

Le 3 parti principali della strumentazione sono (fig. 9):

1) il catetere guida;
2) il catetere con il palloncino;
3) la guida.

Il *catetere guida* viene utilizzato per incannulare l'ostio dell'arteria coronarica. Sono disponibili varie forme per facilitare l'ingresso nella coronaria destra e in quella sinistra, per entrare nell'ostio dei *bypasses* e dell'arteria mammaria interna (fig. 10). Questi cateteri guida hanno di solito un diametro di 8 o 9 French. Il catetere ideale dovrebbe essere atraumatico, avere un lume abbastanza largo per consentire il passaggio del palloncino e dovrebbe poter visualizzare l'arteria dopo che il palloncino è stato introdotto. Inoltre dovrebbe garantire il supporto per il palloncino al fine di farlo posizionare nella coronaria e fargli passare una stenosi severa.

Anche i *cateteri col palloncino* sono molto cambiati: le modifiche sono state effettuate al fine di poterli far passare vasi tortuosi (*trackability*), fornirli di un basso profilo per far loro passare facilmente stenosi severe e permetter loro di sopportare senza rompersi alte pressioni di riempimento; altre modifiche hanno riguardato un aumento della rigidità per permettere al catetere, una volta arrivato all'albero arterioso prossimale, di passare una stenosi severa. Il diametro di un palloncino, una volta gonfiato, varia fra 1,5 e 4,0 mm. Un palloncino di 3,0 mm è quello probabilmente più utilizzato per le coronarie maggiori.

Una particolare cura deve essere messa nello scegliere il diametro del palloncino in rapporto al diametro del vaso da

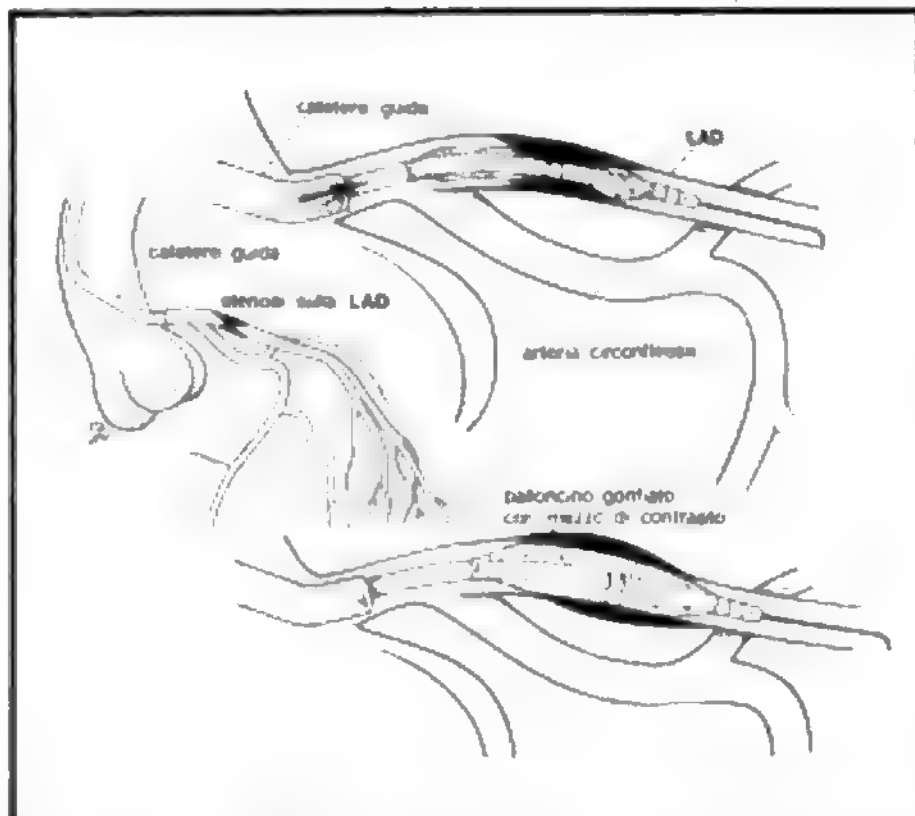



Fig. 9. Una guida preformata da 8 French viene posizionata nell'ostio dell'arteria coronarica sinistra. Un catetere col palloncino sgonfio viene avanzato lungo una guida di 0,014 pollici attraverso la stenosi. Il palloncino viene gonfiato fino al suo diametro massimo di 3,0 mm con una pressione di 4 atm. Da questa manovra risulta un allargamento fusiforme del vaso. LAD: arteria coronaria discendente anteriore sinistra. (*Da Vlietstra R. E., Holmes D. R. jr., Percutaneous Transluminal Angioplasty; J. Cardiac Surg., 1988, 3, 53; per cortese autorizzazione della Futura Publishing Company*).

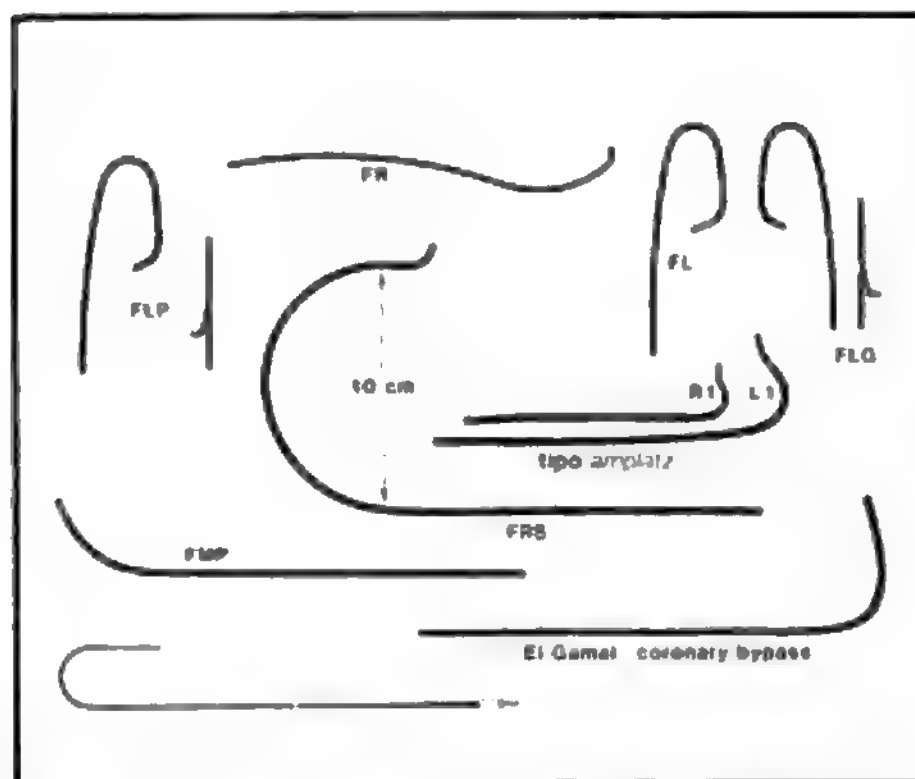



Fig. 10. Varie forme e misure di cateteri preformati che sono attualmente disponibili in commercio. (*Da Holmes D. R. jr.: Technical aspects. In Vlietstra R. E., Holmes D. R. jr., PTCA: Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty, 1987, Davis, Philadelphia; per cortese autorizzazione della Mayo Foundation*).

dilatare: deve essere evitata la scelta di un palloncino troppo grande per il pericolo di danni o anche di rotture dell'arteria. Il profilo dei palloncini è stato ridotto di molto: il profilo più piccolo per un palloncino sgonfio è di 0,02 pollici, che permette il passaggio attraverso stenosi molto severe.

Sui primi cateteri a palloncino, le guide e i cateteri erano un'unica unità. Questi cateteri non erano molto guidabili e rendevano difficile il passaggio attraverso vasi tortuosi. In seguito sono stati costruiti cateteri con guida centrale rimovibile. Le *guide* hanno una grandezza variabile, con diametri che variano fra 0,014 e 0,018 pollici, con varia rigidità e flessibilità. Esse permettono di passare e quindi dilatare ostruzioni di vario tipo, dalle occlusioni totali alle lesioni severe distali.

Nuove modifiche vengono introdotte continuamente allo scopo di facilitare un sicuro posizionamento del palloncino attraverso la stenosi.

Esperienza e allenamento del medico

Vi è una chiara curva di apprendimento per la PTCA (fig. 11). Questa curva in parte riflette le modifiche nella selezione dei pazienti, in parte l'esperienza dell'operatore. La perizia necessaria per eseguire una PTCA è differente rispetto a quella necessaria per eseguire una coronarografia diagnostica. Questa differenza ha condotto a una speciale enfasi sullo sviluppo di specifici programmi di apprendimento per la cardiologia interventistica e alla pubblicazione di criteri ideali per l'esercizio di quest'ultima.

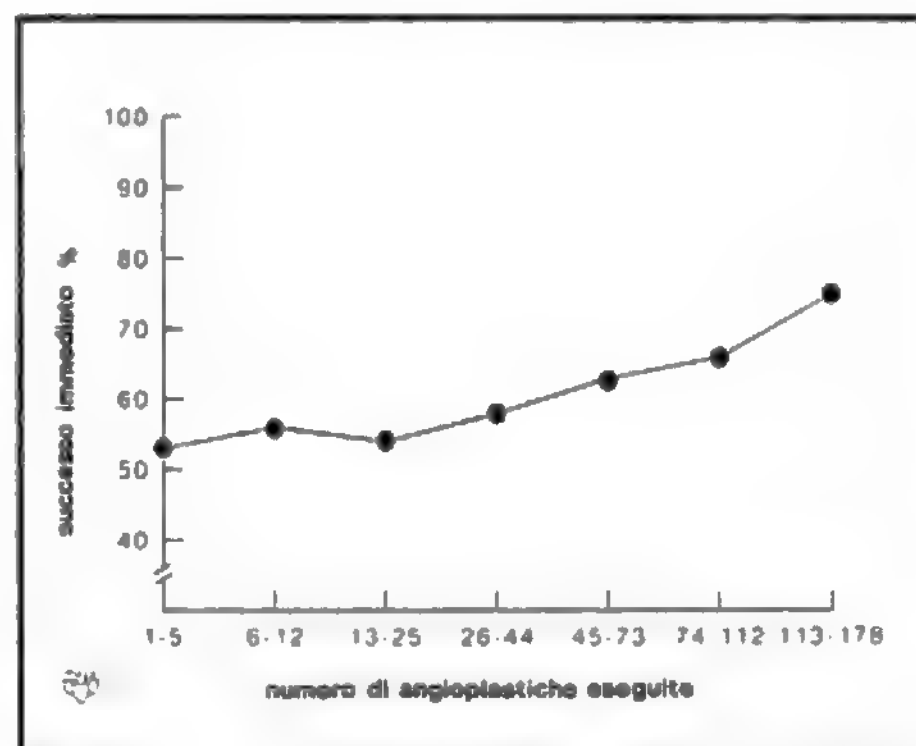



Fig. 11. Percentuali di successo immediato della PTCA in relazione al numero totale di procedure effettuate nelle Istituzioni partecipanti al National Heart, Lung, and Blood Institute PTCA Registry. (*Da Vlietstra R. E.: General indications, in Vlietstra R. E., Holmes D. R. jr.: PTCA: Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty, 1987, Davis, Philadelphia; per cortese autorizzazione della Mayo Foundation*).

Selezione dei pazienti

Come già detto, la PTCA si è diffusa in modo esponenziale fin dalla sua introduzione. La più importante motivazione di questa crescita è costituita dai risultati delle modificazioni dei criteri di selezione dei pazienti.

Inizialmente la tecnica veniva consigliata per pazienti con buona funzione ventricolare sinistra, angina stabile refrattaria alla terapia medica e una stenosi singola concentrica subtotale discreta (fig. 12). I pazienti con lesioni di questo tipo appartengono a un gruppo con ottima prognosi, qualunque sia il tipo di trattamento effettuato. Essi costituiscono solo una piccola parte dei pazienti che negli anni scorsi veniva avviata all'esecuzione di un esame coronarografico.

Oggi i criteri di selezione sono stati allargati e includono

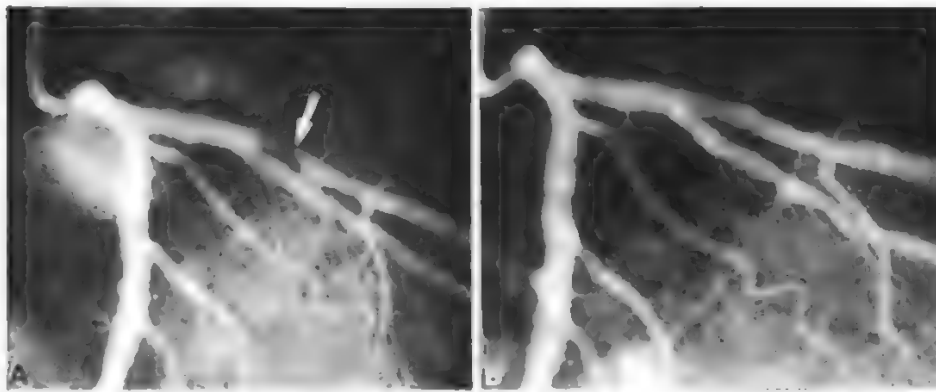



Fig. 12. Angiografie di un uomo di 60 anni affetto da angina severa e con restringimento del 95% della coronaria discendente anteriore sinistra (*freccia*) che è stato il primo paziente sottoposto a PTCA alla Mayo Clinic nel 1979. *A*) Prima della dilatazione. *B*) Dopo la dilatazione. Notare la minima stenosi residua. (*Da Hartzeler G. O. et al.: Coronary Blood Flow Responses During Successful Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty, Mayo Clin. Proc., 1980,* **55**, *45; Per cortese autorizzazione della Mayo Foundation*).

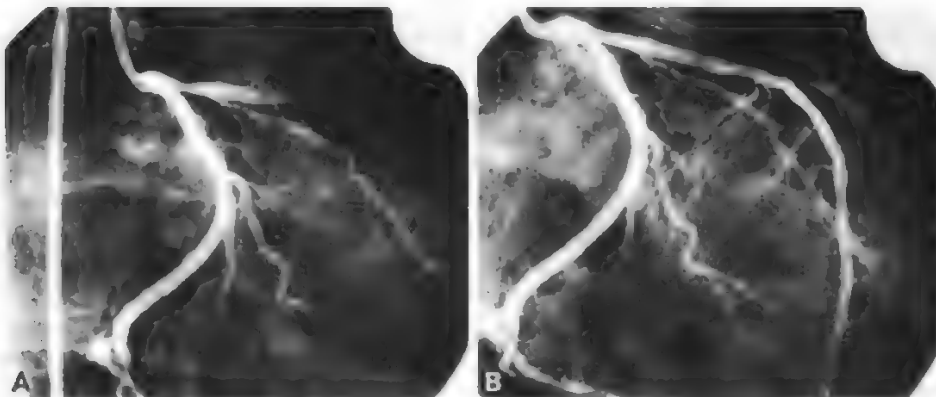



Fig. 13. *A*) Angiografia di base di un'occlusione recente della coronaria discendente anteriore sinistra. *B*) L'occlusione viene facilmente sondata e passata con una guida e quindi con un palloncino. (*Da Holmes D. R. jr., Vlietstra R. E. et al.: Angioplasty in Total Coronary Artery Occlusion, J. Am. Coll. Cardiol., 1984,* **3**, *845; per cortese autorizzazione dell'American College of Cardiology*).

pazienti con malattia di più vasi, occlusioni coronariche totali (fig. 13), angina instabile e infarto acuto del miocardio. Le caratteristiche anatomiche e fisiopatologiche di questi pazienti variano notevolmente e rendono ragione di importanti implicazioni riguardanti i risultati immediati e a lungo termine dopo PTCA.

PTCA nelle malattie croniche stabilizzate delle coronarie

Malattia di un solo vaso

L'indicazione iniziale per la PTCA è stata l'angina cronica stabile con ostruzione di una sola coronaria. Nei pazienti con lesioni ideali e funzione ventricolare sinistra ben conservata, la PTCA dovrebbe essere efficace nel 90-95% dei casi (fig. 12). Nei pazienti con *angina pectoris* sintomatica e una lesione ideale di un singolo vaso la PTCA è considerata da molti centri come il trattamento di scelta. Anche se i pazienti non soffrono di un'angina invalidante la PTCA può essere eseguita se viene diagnosticata un'ischemia miocardica durante un test da sforzo: in questi pazienti i rischi di una dilatazione sono bassi.

Una limitazione è sempre rappresentata dal rischio di ristenosi (fig. 14). Spesso la lesione ricorrente è identica in apparenza a quella iniziale, sebbene talvolta possa essere più severa.

I meccanismi della ristenosi sono complessi e ancora poco chiari. Essa si verifica nel 25-30% dei pazienti dilatati. Di solito vi è un intervallo libero da sintomi di circa 6 mesi, trascorsi i quali la sintomatologia si ripresenta. Non è stato ancora messo a punto nessun trattamento medico che possa eliminare questo rischio.

Sono in corso di studio nuove strumentazioni che potrebbero forse diminuire l'incidenza di ristenosi, come speciali cateteri per rimuovere la placca aterosclerotica o per posizionare protesi endoluminali per prevenire le ristenosi. La risoluzione di questi problemi dovrebbe rendere la metodica sempre più applicabile.

La classificazione dei pazienti con malattia di un solo

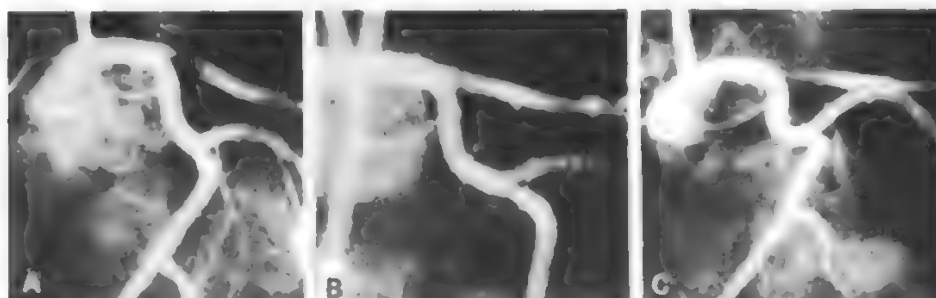



Fig. 14. *A*) L'angiografia documenta una severa stenosi prossimale della discendente anteriore sinistra. *B*) L'immagine ottenuta immediatamente dopo la dilatazione mostra un eccellente risultato. *C*) L'angiografia 6 mesi dopo mostra la presenza di una ristenosi. (*Da Vlietstra R. E., Holmes D. S. jr.: PTCA: Percutaneous Transluminal Angioplasty, 1987, Davis, Philadelphia; per autorizzazione della Mayo Foundation*).

vaso è stata modificata dall'avvento della PTCA: infatti la conoscenza di alcune caratteristiche della lesione, come la sua severità, la sua lunghezza, la presenza di calcificazioni, l'eccentricità, il coinvolgimento dell'ostio e la presenza o meno di un trombo possono rendere più chiara la prognosi a breve e lungo termine. Inoltre la tortuosità del vaso, la presenza di rami collaterali e il grado di disfunzione ventricolare sinistra possono influire sulla prognosi.

Un altro fattore che può modificare la prognosi è la presenza di un'occlusione coronarica totale. In passato questa era una controindicazione totale all'esecuzione di una PTCA. Ciò è stato modificato: attualmente, se l'occlusione è di recente insorgenza (meno di 1 anno) ed è di breve lunghezza, in circa il 70% dei casi si può ottenere una dilatazione efficace (fig. 13). Altre metodiche per incrementare questa percentuale di successo sono finora fallite. Nuove tecnologie come il laser o l'aterectomia potranno forse in futuro modificare questi dati.

I rischi della dilatazione nei pazienti con malattia di un solo vaso sono modesti ma non trascurabili. Nel Registro multicentrico del National Heart, Lung and Blood Institute degli U.S.A. per la PTCA nel periodo 1985-1986 la frequenza di morti in relazione con la procedura, di infarti miocardici non fatali e la necessità di *bypass* aortocoronarico di emergenza hanno raggiunto, per questo gruppo di pazienti rispettivamente lo 0,2, il 3,5 e il 2,9%.

Malattia multivasale

L'applicazione della PTCA in pazienti con lesioni di più vasi e angina cronica stabile è stata la ragione principale dell'incremento del numero di procedure eseguite negli ultimi anni.

In questi pazienti le caratteristiche di ogni lesione devono essere valutate in termini di rapporto rischio/beneficio. Una lesione ideale in ognuno di due segmenti arteriosi separati è associata a una migliore possibilità di successo e a minori complicazioni rispetto a lesioni diffuse e calcificate in un solo vaso. Le considerazioni effettuate per segmenti da dilatare in pazienti con malattia multivasale sono le stesse effettuate per segmenti singoli in pazienti con malattia monovasale.

Altre considerazioni sono importanti nel trattamento di questi pazienti, come ad es. il concetto della rivascolarizzazione completa; questo significa che ogni lesione di vasi che irrorano miocardio vitale deve essere dilatata.

Nei primi studi su pazienti sottoposti a rivascolarizzazione coronarica chirurgica si osservò che la rivascolarizzazione completa migliorava la prognosi dei pazienti. Questo concetto, sebbene intuitivo, deve essere valutato alla luce del fatto che i pazienti nei quali si può ottenere una rivascolarizzazione completa hanno di solito malattie meno severe e minore disfunzione ventricolare sinistra; la loro migliore sopravvivenza può quindi essere spiegata più da questi due fattori che dalla completezza della rivascolarizzazione. Attualmente l'importanza di quest'ultimo fattore viene verificata in studi randomizzati che confrontano la PTCA con il *bypass* aortocoronarico.

La necessità di ottenere una rivascolarizzazione completa è stata sottolineata dai recenti tentativi di identificare le stenosi che sono responsabili dell'angina.

In alcuni pazienti è possibile identificare, tramite test invasivi o tramite esame angiografico, la stenosi più grave (fig. 15) la cui successiva dilatazione può condurre a un miglioramento della sintomatologia; anche questa strategia è attualmente sperimentata in alcuni studi randomizzati.

I rischi della dilatazione in questi pazienti sono maggiori di quelli nei pazienti con malattia di un singolo vaso; questo incremento è in relazione al maggior numero di vasi colpiti e al fatto che in questi pazienti è spesso presente una funzione ventricolare sinistra deteriorata. Inoltre, nel caso si verifichi una complicanza, questi pazienti sono meno in grado di tollerarla a causa della minore riserva miocardica. Nel Registro della PTCA nel periodo 1985-1986 la PTCA è stata coronata da successo nell'86% dei pazienti con malattia di 2 vasi e nell'88% con malattia di 3 vasi; la procedura è stata inoltre efficace senza la presenza di infarto miocardico, morte o la necessità di eseguire un *bypass* aortocoronarico nel 75% dei pazienti con malattia di 2 vasi e nel 71% dei pazienti con malattia di 3 vasi. Queste percentuali di successo erano inferiori a quelle registrate in pazienti con malattia di un solo vaso. La mortalità è stata dello 0,2% nei pazienti monovascolari, dello 0,9% nei pazienti con 2 vasi lesi e del 2,8% nei pazienti trivascolari.

Attualmente la PTCA è proponibile per pazienti con malattia multivasale e angina cronica stabile se vi sono stenosi discrete in più vasi che siano passibili di dilatazione. In questi pazienti la PTCA è un'alternativa ragionevole al *bypass* anche se resta il problema delle ristenosi. L'incidenza di ristenosi è in relazione al numero di segmenti dilatati. Le strategie che si dimostreranno in grado di ridurre le ristenosi e di trattare le occlusioni coronariche miglioreranno la prognosi e allargheranno le indicazioni alla PTCA in questi pazienti.

PTCA nelle sindromi ischemiche acute

Sebbene la PTCA sia stata introdotta per la terapia di pazienti affetti da angina stabile vi sono ora applicazioni nel campo dell'ischemia miocardica acuta, come ad es. l'angina instabile, l'infarto miocardico acuto e l'angina postinfartuale.

Gli studi anatomopatologici, angiografici e recentemente angioscopici hanno dimostrato il ruolo chiave di una placca ulcerata accompagnata da un trombo intracoronarico in queste sindromi (fig. 15).

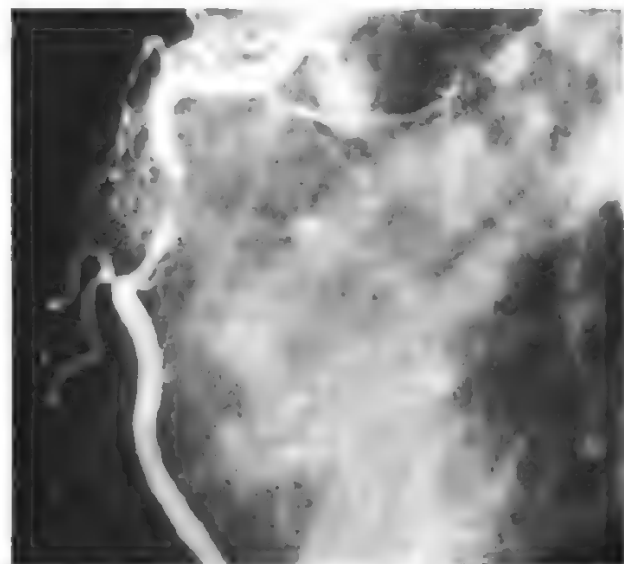



Fig. 15. Visualizzazione di una coronaria destra in proiezione obliqua anteriore sinistra. Immediatamente al di là di una severa stenosi prossimale è presente un difetto di riempimento intraluminale dovuto ad un trombo. I pazienti con queste immagini sono ad elevato rischio di occlusione durante i tentativi di dilatazione. (*Da Mabin T. A., Holmes D. R. jr., Smith H. C., Vlietstra R. E. et al.: Intracoronary Thrombus: Role in Coronary Angioplasty; J. Am. Coll. Cardiol., 1985, 5, 198; per cortese autorizzazione dell'American College of Cardiology*).

Angina instabile

1. *Malattia di un singolo vaso*. – La PTCA è ampiamente applicabile in questo gruppo di pazienti. Il rapporto rischio/beneficio è calcolabile utilizzando le stesse considerazioni sulle lesioni e sui vasi eseguite nei pazienti con angina stabile a eccezione del fatto che si deve considerare la presenza del trombo intracoronarico. La percentuale di successo dovrebbe essere simile a quella nei pazienti con angina stabile e, per lesioni con caratteristiche ideali, dovrebbe oscillare fra il 90 e il 95%. Anche i risultati del *follow-up* sono simili a quelli dei pazienti con angina stabile.

2. *Malattia multivasale*. – La PTCA viene eseguita sempre più spesso in questi pazienti. Un notevole interesse è suscitato dall'identificazione del vaso responsabile della sintomatologia, la cui dilatazione può condurre a eccellenti risultati nel breve periodo.

Come criterio generale la dilatazione dovrebbe essere effettuata su ogni lesione significativa e la lesione più importante dovrebbe essere dilatata per prima: se la procedura ha successo si può passare a trattare un altro segmento. Un'eccezione è rappresentata dal paziente con un'occlusione totale recente che fornisce rami collaterali a un vaso con una stenosi severa: in questa situazione la dilatazione dell'arteria occlusa viene tentata per prima nel tentativo di rendere la procedura meno rischiosa.

Raramente si procede a dilatare le stenosi per gradi successivi in giorni diversi. Ciò può essere interessante per un piccolo gruppo di pazienti: quando la dilatazione di un segmento dà luogo a complicazioni importanti, ma che non richiedono un intervento chirurgico, un'altra dilatazione può essere eseguita a distanza di 24 o più ore, permettendo alle condizioni cliniche del paziente di migliorare.

Infarto miocardico acuto

Il concetto della dilatazione durante un infarto acuto del miocardio ha suscitato notevole interesse. Nei pazienti colpiti da infarto è presente di solito una placca aterosclerotica su cui è sovrapposto un trombo occludente intracoronarico: l'occlusione dà luogo rapidamente a una necrosi irreversibile a meno che il flusso sanguigno non venga velocemente ripristinato. La terapia trombolitica viene spesso applicata e, rispetto alla terapia convenzionale, si è dimostrata in grado di ridurre la mortalità e la morbilità ed è considerata la terapia di scelta nei pazienti che giungano all'attenzione dei sanitari entro 4 h dall'insorgenza dei sintomi. Anche la dilatazione ha un ruolo nel trattamento di questi pazienti: essa può essere utilizzata al posto della terapia trombolitica quando quest'ultima sia controindicata o sia stata inefficace o dopo la sua applicazione per trattare una stenosi residua.

La maggior parte degli esperti conviene che la PTCA durante infarto acuto del miocardio dovrebbe essere tentata solo sull'arteria responsabile dell'infarto, anche se vi sono stenosi significative di altri vasi; in un periodo successivo si possono aggredire altre lesioni se ve ne sia l'indicazione. Non vi è invece accordo sulla scelta dei tempi in cui effettuare la PTCA.

Sono stati condotti 3 importanti studi randomizzati per valutare l'efficacia della PTCA dopo terapia trombolitica intravenosa con l'attivatore tessutale del plasminogeno (t-PA). Le conclusioni dei tre studi sono state abbastanza simili e hanno indicato che le percentuali di successo sono maggiori e le complicazioni sono minori se la PTCA viene eseguita elettivamente piuttosto che immediatamente. Con questa strategia le percentuali di successo variano fra l'85 e il 90%. Questi studi sono stati condotti solo con t-PA come agente fibrinolitico e quindi non è chiaro se i risultati possano essere gli stessi con altri fibrinolitici, come la streptochinasi o il complesso streptochinasi-plasminogeno; alcuni studi sono attualmente in corso allo scopo di rispondere a questi quesiti.

La frequenza con la quale la terapia fibrinolitica determina una riperfusione di tessuto ancora vitale dipende dal tempo fra l'inizio dei sintomi e l'inizio della somministrazione del farmaco, dalla dose e dal tipo di farmaco utilizzato: essa varia fra il 40 e il 60% nel caso della streptochinasi e tra il 70 e il 75% nel caso del t-PA. È evidente, quindi, che esiste un discreto numero di pazienti nei quali questa terapia fallisce; in questi pazienti la PTCA è spesso efficace con percentuali di ricanalizzazione nell'ordine dell'80%. In questi casi tuttavia anche se la procedura ha successo, i risultati sono peggiori che in altri pazienti e la mortalità intraospedaliera è più alta che nei pazienti nei quali la terapia con soli fibrinolitici è stata efficace. Non è chiaro se ciò dipenda dal maggior tempo trascorso prima della riperfusione o dal fatto che questi pazienti hanno caratteristiche cliniche diverse.

La PTCA può essere utilizzata come unica terapia volta al fine di ottenere una riperfusione e i risultati parlano di una percentuale di successi dell'80-90%. Il problema principale è quello del tempo che intercorre fra l'arrivo in ospedale e la dilatazione, soprattutto se non si dispone di un laboratorio di emodinamica funzionante 24 h su 24. Per i casi che non possono essere sottoposti a terapia con fibrinolitici o che vengono ricoverati in reparti forniti di un laboratorio di emodinamica con operatori esperti, la PTCA, in pazienti selezionati, è un'eccellente alternativa che offre migliori risultati rispetto alla terapia fibrinolitica da sola.

Le complicazioni della PTCA durante infarto acuto del miocardio, soprattutto se viene eseguita contemporaneamente una terapia fibrinolitica, sono maggiori di quelle presenti in altri pazienti. I problemi più importanti sono quelli del sanguinamento secondario alla terapia fibrinolitica, dell'accesso all'arteria e dell'uso di anticoagulanti; anche le complicazioni coronariche non sono trascurabili. Le condizioni delle coronarie sono ovviamente instabili, con un trombo intrarterioso e spesso con una placca aterosclerotica fissurata. Questi problemi aggiunti all'instabilità emodinamica e alla predisposizione alle aritmie, che sono spesso presenti in questi pazienti, sono ulteriori fattori di rischio nel trattamento con PTCA dell'infarto miocardico acuto.

Conclusioni

La PTCA è un mezzo terapeutico di riconosciuta efficacia nel trattamento delle malattie coronariche. In alcuni pazienti, come ad es. quelli con stenosi monovasali e *angina pectoris* severa, la PTCA è il trattamento di scelta in centri che vantano esperienza in questa procedura. Nei pazienti con malattia di più vasi e numerose stenosi di grado moderato la PTCA può essere un'alternativa all'intervento chirurgico. Nei pazienti con malattie più diffuse e con ridotta funzione ventricolare il *bypass* aortocoronarico rimane la terapia di scelta. Nei pazienti nei quali una rivascolarizzazione completa non può essere ottenuta tramite dilatazione, l'intervento chirurgico offre probabilmente una migliore prognosi a distanza. Poiché l'intervento di *bypass* è un intervento palliativo e la malattia coronarica è progressiva, la PTCA può essere applicata quando ve ne sia la necessità, in pazienti già operati chirurgicamente. Questa procedura può essere adottata sia sui *bypasses* di safena, sia sulle coronarie native sia sulla mammaria interna quando questo vaso sia stato usato per il *bypass*. La PTCA non ha occupato il posto degli interventi di *bypass*, ma è una strategia di trattamento complementare che può essere usata per ritardare, o anche evitare, un *bypass* aortocoronarico. Attualmente sono in corso di realizzazione diversi *trials*

randomizzati volti a identificare i gruppi di pazienti che più si possono giovare della PTCA o della terapia chirurgica.

Numerosi interrogativi riguardanti questa forma di terapia sono ancora insoluti. Uno dei più importanti riguarda le ristenosi che avvengono in circa il 30% dei pazienti; nessun trattamento medico si è finora mostrato capace di ridurre quest'incidenza. Sono necessari nuovi suggerimenti da parte della ricerca di base per poter elaborare strategie di trattamento efficaci; miglioramenti nella strumentazione, il laser e le tecniche di aterectomia potranno forse migliorare in parte i risultati.

La procedura non è senza rischi, fra i quali si annoverano l'occlusione acuta e la necessità di effettuare *bypasses* aortocoronarici d'urgenza. Diversi accorgimenti sono allo studio per migliorare i risultati e fra questi includiamo l'eparina a basso peso molecolare, gli anticorpi monoclonali antipiastrine e più potenti agenti fibrinolitici. La maggiore conoscenza dei meccanismi etiopatogenetici delle malattie coronariche probabilmente migliorerà anche l'insieme delle nostre strategie terapeutiche.

La PTCA è il primo passo della cardiologia interventistica. L'esperienza richiesta e le conoscenze acquisite sono la base per elaborare nuovi trattamenti che dovrebbero essere più sicuri, semplici ed efficaci.

Bibliografia

Blackshear J. L., O'Callaghan W. G., Califf R. M., *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1987, **9**, 834.
Detre K. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1988, **318**, 265.
Grüntzig A. R., *Lancet*, 1978, **1**, 263.
Grüntzig A. R., Senning A., Siegenthaler W. E., *N. Engl. J. Med.*, 1979, **301**, 61.
Holmes D. R. jr., Vlietstra R. E., Mock M. B., Reeder G. S., Smith H. C., Bove A. A. *et al.*, *Am. J Cardiol.*, 1983, **51**, 676.
Holmes D. R. jr., Vlietstra R. E., Smith H. C., Vetrovec G. W., Kent K. M., Cowley M. J. *et al.*, *Restenosis After Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty (PTCA): a Report from the PTCA Registry of the National Heart, Lung, and Blood Institute*, *Am. J. Cardiol.*, 1984, **53** (Suppl. C), 77.
Holmes D. R. jr., Bove A. A., Wondrow M. A., Gray J. E., *Mayo Clin. Proc.*, 1986, **61**, 321.
Holmes D. R. jr., Vlietstra R. E., *Mayo Clin. Proc.*, 1986, **61**, 865.
Holmes D. R. jr., Vlietstra R. E., *Interventional Cardiology*, 1989, F. A. Davis, Philadelphia.
Ischinger T., *Practice of Coronary Angioplasty*, 1986, Springer, Berlin.
O'Neill W. W. *et al.*, *Prog. Cardiovasc. Dis.*, 1988, **30**, 235.
Popma J. J., Dehmer G. J., *Am. Intern. Med.*, 1989, **110**, 547.
Sigwart U., Puel J., Mirkovitch V., Joffre F., Kappenberger L., *N. Engl. J. Med.*, 1987, **316**, 701.
Topol E. J., Califf R. M., George B. S., Kereiakes D. J., Abbottsmith C. W. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1987, **317**, 581.
Vlietstra R. E., Holmes D. R. jr., *PTCA: Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty*, 1987, F. A. Davis, Philadelphia.
Vlietstra R. E., Holmes D. R. jr., *Curr. Probl. Cardiol.*, 1987, **12**, 703.

DAVID R. HOLMES JR.

ANGIOTENSINA: v. RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONE SISTEMA (XII, 639); v. anche: IUXTAGLOMERULARE APPARATO (VIII, 863); RENINA (XIII, 636).

ANGIOTENSINA, INIBITORI DELLA

Sin.: inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina; ACE-inibitori. - F. *inhibiteurs de l'angiotensine*. - I. *angiotensin converting enzyme inhibitors*. - T. *Angiotensin (Angiotonin) Inhibitore (Hemmstoffen)*. - S. *inhibitores de la angiotensina*.

SOMMARIO

Premessa

Tra le classi di farmaci in grado di inibire il sistema renina-angiotensina, gli inibitori dell'enzima di conversione sono gli unici che a tutt'oggi sono correntemente impiegati in terapia.

La trasformazione dell'angiotensina I in angiotensina II biologicamente attiva avviene ad opera di un enzima specifico denominato *enzima di conversione dell'angiotensina* (ACE: *Angiotensin Converting Enzyme*). Questo ectoenzima è identico a un altro enzima, la kininasi II, che inattiva le bradikinine. L'ACE è quindi responsabile sia della formazione di un potente vasocostrittore, l'angiotensina II, sia della metabolizzazione di un gruppo di forti vasodilatatori, le kinine.

Lo sviluppo di sostanze capaci di inibire questo enzima è iniziato nel 1965 quando venne descritto un «fattore», isolato dal veleno di una vipera del Sud America, il *Bothrops jararaca*, capace di potenziare l'azione delle bradikinine e bloccare *in vitro* l'attività dell'ACE. Successivamente si documentò che questo «fattore» era costituito da una serie di peptidi che vennero poi sintetizzati e che si dimostrarono dei potenti inibitori dell'ACE. A queste prime sostanze attive solo per via parenterale e di breve durata, seguì la sintesi del primo ACE-inibitore attivo per via orale, il captopril, e poco più tardi dell'enalapril.

A questi due farmaci entrati nell'uso terapeutico da diversi anni e di provata efficacia, se ne aggiungeranno presto diversi altri (tab. I) che già sono nella fase III, comprendente gli studi clinici controllati precedenti la commercializzazione.

TAB. I. CLASSIFICAZIONE DEGLI ACE-INIBITORI

Classe chimica	ACE-inibitore
Con gruppo -SH e analoghi del captopril	Captopril Rentiapril Zofenopril
Carbossialchilpeptidi e analoghi dell'enalapril	Enalapril Lisinopril Quinapril Cilazapril Ramipril Perindopril Pentopril Spirapril
Composti contenenti fosforo	Fosinopril

Meccanismo d'azione

Nel corso degli studi condotti con i peptidi isolati dal veleno del *Bothrops jararaca* e con gli analoghi ottenuti per sintesi, si è proceduto allo sviluppo di un modello schematico della parte attiva degli enzimi di conversione. Da questo modello (fig. 1) l'interazione tra inibitori ed enzimi avviene a livello di diverse sedi di legame, distinte in obbligatorie e ausiliarie. La componente più importante di questo modello è la presenza dello ione zinco. Infatti, mentre tutti i peptidi inibitori dell'ACE non si legano al sito attivo dello zinco, tutti gli inibitori sintetici attivi *in vivo* sull'ACE posseggono uno spiccato sito funzionale per legarsi allo zinco.

Il legame degli inibitori ai siti attivi dell'ACE comporta un blocco della formazione di angiotensina II e una diminuzione della metabolizzazione delle kinine, che peraltro possono essere inattivate anche da altri enzimi, i quali non sono però in grado di convertire l'angiotensina I in angiotensina II. Le conseguenze dell'inibizione dell'ACE sono

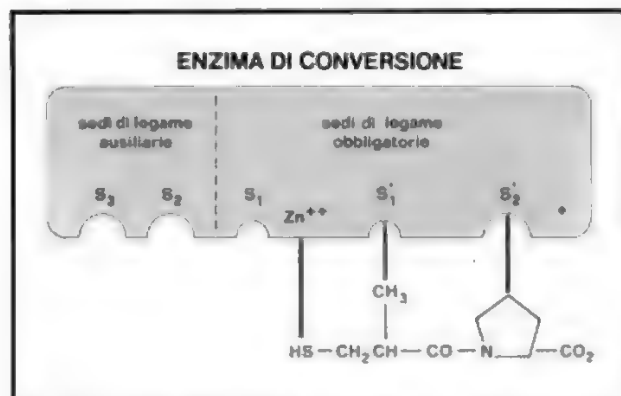



Fig. 1. Modello della parte attiva dell'enzima di conversione. Esempio di legame con l'inibitore captopril. (*D. Ondetti et al., 1977*).

TAB. II. POSSIBILI MECCANISMI D'AZIONE DEGLI ACE-INIBITORI

1) Inibizione del sistema renina-angiotensina a livello
- plasmatico
- vascolare-tessutale
- sistema nervoso centrale
- sistema nervoso simpatico

2) Potenziamento del sistema callicreina-kinine
- kinine circolanti
- kinine locali (renali)
- interazione con prostaglandine

3) Interazione con il sistema aldosterone-bilancio sodico

4) Interferenza con il sistema delle prostaglandine

5) Interferenza con il sistema nervoso simpatico
- centrale
- periferico

risultate vaste e complesse più di quanto si fosse inizialmente ipotizzato, essenzialmente per due motivi: la distribuzione dell'ACE in diversi organi e tessuti, oltre che nel circolo polmonare, la documentazione della presenza del sistema renina-angiotensina a livello cellulare.

L'elevata attività ACE riscontrata nei polmoni, nel glomerulo renale, nelle surrenali, nel pancreas e nella placenta, dipende dalla localizzazione di questo enzima nelle cellule endoteliali vascolari. L'enzima si trova anche in elevate concentrazioni nei testicoli, nelle cellule del tubulo prossimale renale e nei microvilli dell'epitelio intestinale. In minori concentrazioni, nel cervello e nei microvasi cerebrali ed epatici. La conversione di angiotensina I avviene, infatti, per circa il 45% nel circolo polmonare; per il resto, nella circolazione periferica.

Il sistema renina-angiotensina, conosciuto come un sistema endocrino circolante, è presente anche a livello dei tessuti, quali le pareti vascolari, il cuore, il rene, le surrenali, il cervello. L'angiotensina prodotta localmente esercita influenze autocrine/paracrine sulle funzioni mediate dall'angiotensina in questi tessuti. Dei due compartimenti che costituiscono il sistema renina-angiotensina, quello circolante provvede alla regolazione dell'omeostasi cardiorenale in via acuta; quello tessutale controlla il tono vascolare e le funzioni tessutali. Naturalmente, una serie di effetti può essere causata da entrambi i sistemi: come avviene a

TAB. III. PRINCIPALI MODIFICAZIONI FISIOLOGICHE E BIOCHIMICHE INDOTTE DAGLI ACE-INIBITORI

Riduzione dei livelli circolanti di angiotensina II
Riduzione dell'attività circolante dell'ACE
Aumento dei livelli di angiotensina I
Aumento dell'attività reninica plasmatica
Riduzione dei livelli di aldosterone
Diminuzione della risposta pressoria all'infusione di angiotensina I
Diminuzione della pressione arteriosa senza modificazioni della frequenza cardiaca
Modificazioni dei livelli di ANF* (+/−)

* ANF = fattore natriuretico atriale

livello cerebrale dove i recettori dell'angiotensina cerebrale possono essere parimenti stimolati dall'angiotensina circolante o dall'angiotensina presente nel tessuto cerebrale (tab. II).

L'inibizione dell'ACE causa importanti modificazioni sistemiche e distrettuali. Tra quelle sistemiche si annoverano variazioni di indici fisiologici e biochimici (tab. III). A livello renale, l'inibizione dell'ACE comporta un aumento del flusso renale, il filtrato glomerulare rimane invariato, il che causa una riduzione della frazione di filtrazione. La riduzione della permeabilità capillare, dell'ultrafiltrazione e del riassorbimento tubulare di sodio è particolarmente rilevante in diverse condizioni di insufficienza renale e nella nefropatia diabetica.

Nel miocardio gli ACE-inibitori causano una dilatazione delle arterie coronarie, riducono l'ipertrofia miocardica, aumentano il contenuto intracellulare di potassio.

A livello cerebrale, l'effetto emodinamico più importante sembra essere il riaggiustamento dell'autoregolazione cerebrale con un mantenimento del flusso vascolare cerebrale anche in condizioni di diminuzione della pressione arteriosa sistemica. Gli effetti emodinamici sistemici della somministrazione cronica negli ipertesi consistono in una riduzione delle resistenze vascolari periferiche e della pressione arteriosa sistemica, mentre rimangono immodificate portata e frequenza cardiaca. Essi determinano un aumento della *compliance* arteriosa. Negli ipertesi rivestono particolare importanza l'incremento del contenuto intracellulare di potassio e la diminuzione con ritorno alla norma di quello del sodio indotto dagli ACE-inibitori. L'incremento del rapporto potassio intracellulare/potassio extracellulare innalza il potenziale di membrana della cellula muscolare liscia. Poiché il potenziale di membrana è inversamente proporzionale alla tensione massima sviluppata dalla muscolatura liscia ne consegue una riduzione del tono arteriolare.

Captopril

Il captopril (Capoten®; Acepress®) è un derivato della prolina e contiene un gruppo SH (fig. 2). È assorbito per oltre il 70% per via orale a digiuno: i cibi ne possono ridurre l'assorbimento del 20-30%. Il picco di concentrazione nel plasma è compreso tra i 30 e i 90 min. Si lega alle proteine plasmatiche nella percentuale del 30-35%. Solo piccole quantità entrano nel S.N.C. e ancora meno ne viene secreto con il latte materno. Il captopril produce una rapida e marcata inibizione dell'ACE nel cervello, mentre l'effetto dell'enalapril è più lento e molto debole. Il captopril, al contrario dell'enalapril, è in grado di aumentare la liberazione di prostaglandina E_2. Il captopril inibisce l'effetto pressorio indotto dalla stimolazione nervosa e dalla noradrenalina, mentre l'enalapril non ha alcuna azione inibitrice.

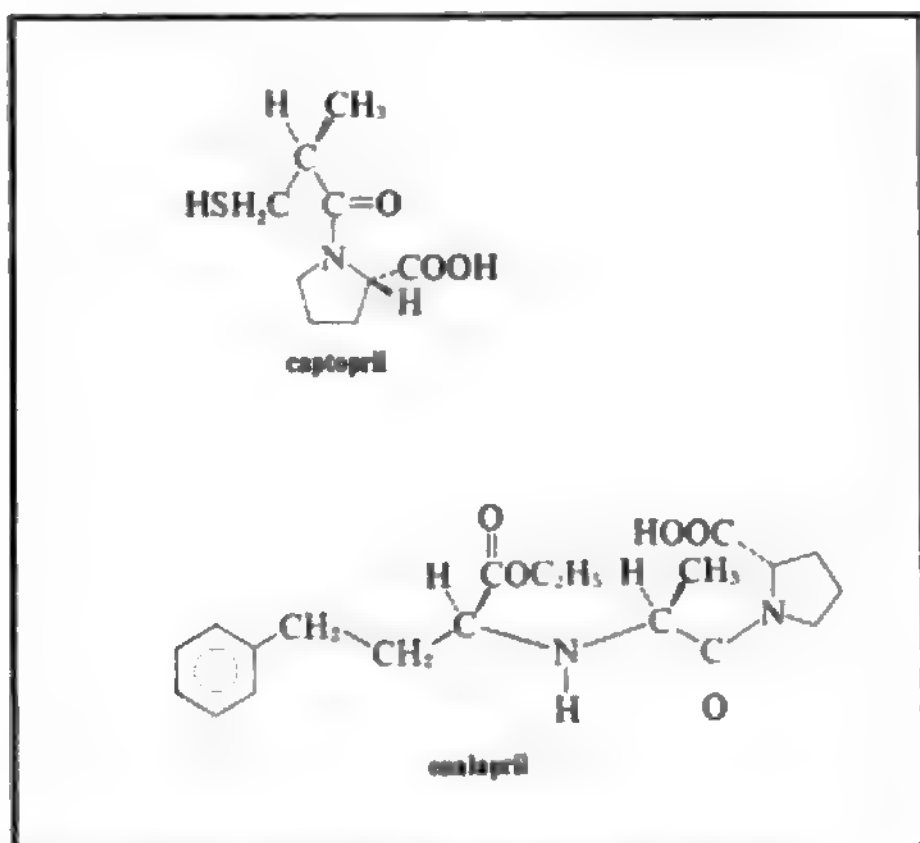
captopril

enalapril

Fig. 2. Formula di struttura del captopril e dell'enalapril.

L'emivita plasmatica è di 1-2 h e l'eliminazione interamente per via renale, in parte in forma immodificata, in parte sotto forma di disulfidi attivi. Nel plasma questi disulfidi possono rigenerare captopril e costituire forme deposito del farmaco. Il captopril può essere trasformato in disulfide attraverso un'interazione con i radicali liberi e quindi funzionare da «spazzino» di queste particolari sostanze, che si formano in conseguenza dell'occlusione delle coronarie.

Dosi e modalità di somministrazione. – La dose di captopril è di 50-150 mg al dì in 2 somministrazioni. Nei pazienti scompensati e/o trattati con diuretici a dosi elevate, i dosaggi iniziali possono essere di 6,5 mg ogni 8-12 h per evitare eccessivi cali di pressione arteriosa. La dose deve essere ridotta anche in condizioni di alterata funzione renale in quanto l'escrezione del farmaco è proporzionale alla clearance della creatinina. È preferibile la somministrazione lontano dai pasti.

Enalapril

L'enalapril (Enapren®; Naprilene®; Converten®) è un derivato della prolina, non contiene un gruppo SH e appartiene al gruppo dei carbossialchilpeptidi (fig. 2). È un profarmaco che, a livello epatico, per attività esterasica, viene trasformato per circa il 60% in ac. enalaprilico, che è il metabolita attivo. La biodisponibilità è intorno al 40%. Il picco di concentrazione plasmatica dell'enalapril viene raggiunto 1 h dopo la somministrazione e il farmaco scompare dal plasma dopo 4-6 h. Il picco dell'ac. enalaprilico è ritardato di 4 h rispetto a quello della sostanza madre e ha un'emivita plasmatica di 35 h: è ancora rilevabile nel plasma dopo 90 h. L'eliminazione dell'enalapril e del suo metabolita avviene per filtrazione glomerulare, come per il captopril, ed è proporzionale alla clearance della creatinina.

L'enalapril produce un'inibizione dell'ACE renale maggiore di quella del captopril e l'effetto a livello della parete vascolare persiste molto più a lungo.

Dosi e modalità di somministrazione. – La somministrazione in dose singola giornaliera varia da 5 a 40 mg. Le precauzioni nello scompenso e nei pazienti con ridotto volume circolante sono le stesse che per il captopril: dosi iniziali da 2,5 a 10 mg. Può essere somministrato anche a stomaco pieno.

Indicazioni

L'ipertensione arteriosa e lo scompenso cardiaco costituiscono le due più importanti indicazioni all'uso degli ACE-inibitori. Sia il captopril che l'enalapril riducono la pressione di pazienti ipertesi indipendentemente dalla causa che sostiene gli elevati valori pressori.

Un'altra indicazione individuata solo da alcuni anni è la nefropatia diabetica dove gli ACE-inibitori riducono la proteinuria, e quindi ritardano il progredire del danno renale.

Nello scompenso cardiaco l'incremento delle resistenze vascolari indotto dall'angiotensina II causa un aumento del precarico, cui si associa un aumento della pressione di riempimento del ventricolo sinistro, conseguenza della ritenzione di liquidi mediata dall'eccesso di aldosterone. Gli ACE-inibitori correggono gradualmente questa condizione e si sono dimostrati superiori ad altri vasodilatatori, quali idralazina e prazosina. L'aggiunta dell'enalapril al classico trattamento dello scompenso migliora la sintomatologia e aumenta la sopravvivenza.

Altre condizioni patologiche nelle quali gli ACE-inibitori si sono rivelati efficaci sono: l'edema idiopatico, la sindrome di Bartter, il fenomeno di Raynaud.

Associazioni

L'associazione di ACE-inibitore e diuretico esplica un effetto sinergico nel trattamento dell'ipertensione arteriosa. Il blocco dell'attivazione reninica indotta dal diuretico da parte dell'ACE-inibitore e l'ulteriore incremento del rapporto tra potassio intra- ed extracellulare sono i meccanismi alla base del sinergismo d'azione. L'associazione dei due tipi di farmaci comporta, inoltre, una netta riduzione degli effetti metabolici dei diuretici: ipokaliemia, iperuricemia, alterazione del bilancio lipidico e della iperglicemia.

Un importante effetto additivo sull'effetto antipertensivo viene anche esercitato dall'associazione degli ACE-inibitori con i calcioblocccanti, soprattutto quelli appartenenti al gruppo dei diidropiridinici. L'aumento di frequenza da questi causato viene risolto dagli ACE-inibitori.

Di scarso rilievo l'associazione con altri farmaci antipertensivi come i betabloccanti.

Risultati preliminari di alcuni studi hanno dimostrato la capacità del captopril di ridurre la dilatazione ventricolare conseguente a infarto miocardico in fase acuta e subacuta, e le aritmie da riperfusione.

Reazioni avverse

Le reazioni avverse agli ACE-inibitori sono state in gran parte retaggio delle fasi iniziali della terapia, quando soprattutto il captopril veniva usato a 400-600 mg/*die* anche in pazienti con insufficienza renale. I casi di grave ipotensione descritti soprattutto per l'enalapril, inizialmente erano dovuti al trattamento di pazienti sottoposti a dosi elevate di diuretici, e quindi ipovolemici.

Attualmente l'incidenza di effetti indesiderati di questi farmaci è nettamente inferiore a quella degli altri farmaci antipertensivi in uso. L'ipotensione, che raramente, nei pazienti non pretrattati con diuretico, raggiunge livelli di rischio, è situata per entrambi i farmaci intorno al 2,5%. È essenziale, nei pazienti trattati con diuretico ad alte dosi, particolarmente scompensati, iniziare con dosi molto ridotte di entrambi i farmaci: ad es., 6,5 mg di captopril e 2,5 mg di enalapril.

L'incidenza di *rashes* cutanei, talora associati a febbre, prurito ed eosinofilia, che si manifestano nelle prime setti-

mane di trattamento varia da un 6% dei pazienti trattati con captopril all'1-2% di quelli trattati con enalapril. La proteinuria (> 1 *g/die*) incide per l'1,5% con l'uso dell'enalapril, per l'1-0,6% con il captopril. Con quest'ultimo l'ageusia è più frequente (3,1%) che con l'enalapril (0,5%).

La frequenza con cui si rileva la neutropenia che si manifesta più tardivamente, 20-40 giorni dopo l'inizio del trattamento, si equivale per i due farmaci: 0,4-0,6%.

La tosse, che fino a 1-2 anni fa era un effetto indesiderato pressoché misconosciuto, sembra interessare dall'1 al 3% dei pazienti. Regredisce in tempi molto variabili, da 2 settimane a 1 mese, con la sospensione dell'ACE-inibitore e può scomparire riducendo i dosaggi. È una tosse non produttiva descritta come una severa irritazione alla gola. Non se ne conosce per ora il meccanismo di insorgenza. Deve essere sempre tenuta presente per distinguerla da quella conseguente a scompenso sinistro e per evitare inutili indagini strumentali a carico dell'apparato respiratorio.

I rarissimi casi di edema angioneurotico nella letteratura potrebbero essere ascritti all'inibizione della metabolizzazione delle bradikinine. La loro frequenza è decisamente inferiore a quella di altri farmaci antipertensivi di largo uso.

La presenza di proteinuria, di insufficienza renale e ipertensione arteriosa da malattia del collageno non è più controindicazione all'uso degli ACE-inibitori. Interazioni a carattere negativo si hanno con gli inibitori delle prostaglandine che, soprattutto per il captopril, sono in grado di contrastare in modo clinicamente importante l'azione degli ACE-inibitori. L'uso contemporaneo di risparmiatori di potassio e ACE-inibitori può portare a un innalzamento dei valori della potassiemia, che, in condizioni di alterata funzione renale, può diventare molto grave.

La comparsa di disfunzioni neurologiche è stata descritta in 2 pazienti trattati con captopril e cimetidina.

L'insorgenza di una sindrome di Stevens-Johnson è stata descritta in un caso trattato con captopril e cimetidina.

Controindicazioni

La stenosi bilaterale dell'arteria renale costituisce una controindicazione all'uso degli ACE-inibitori perché viene a mancare la costrizione dell'arteriola efferente del glomerulo mediata dall'angiotensina II che garantisce il gradiente per la filtrazione glomerulare.

Lo stato di gravidanza è l'altra principale controindicazione basata sugli studi animali: recenti osservazioni su gravidanze perfettamente condotte a termine durante terapia con captopril può darsi ci inducano a rovesciare questo atteggiamento.

Bibliografia

Ambrosioni E. *et al.*, *Postgrad. Med. J.*, 1985, **62**, Suppl. 1, **16**.
Captopril Multicenter Research Group, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1983, **2**, 755.
Consensus Trial Study Group, *N. Engl. J. Med.*, 1987, **316**, 1429.
Coulter D. M., Edwards I. R., *Br. Med. J.*, 1987, **294**, 1521.
Dzau V. J., *Circulation*, 1988, **77**, Suppl. 1, 1.
Ferreira, *Drugs*, 1986, **30**, Suppl. 1, 1.
Fyrquist F., *Drugs*, 1986, **32**, Suppl. 5, 33.
Keane W. F. *et al.*, *Ann. Intern. Med.*, 1989, **111**, 503-516.
Magrini F. *et al.*, *Circulation*, 1987, **75**, Suppl. 1, **168**.
Ondetti M. A., Rubin B., Cushman D. W., *Science*, 1977, **196**, 441.
Packer M., Lee W. H. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1986, **315**, 847.
Paulson O. B. *et al.*, *Eur. J. Clin. Invest.*, 1986, **16**, 124.
Pfeffer M. A., Lamas G. A. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1988, **319**, 80.
Sharpe N., Murphy J. *et al.*, *Lancet*, 1988, **1**, 255.
Ungar T., Ganten D., Lang R. E., *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 1987, **8**, 575.
Vangilst W. H., De Graeff P. A. *et al.*, *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 1986, **8**, 722.

ETTORE AMBROSIONI

ANIMALI DA LABORATORIO [v. vol. I, col. 2309]

SOMMARIO

Introduzione

L'uomo è certamente debitore verso le altre specie animali di buona parte delle sue conoscenze biologiche. È noto che gli animali costituivano per la vita dell'uomo primitivo non solo una necessaria fonte alimentare, ma un reale interesse psicologico. L'addomesticamento, soprattutto se riferito ad alcune specie, ha costituito più una esigenza psicologica per l'uomo che non una banale riserva di cibo. D'altra parte tutte le religioni umane, e soprattutto quelle primitive, avevano nel mondo animale profonde motivazioni. Vi sono studi antropologici e psicologici che hanno ribadito le strette connessioni che il mondo animale ha sempre avuto con l'attività psichica dell'uomo tanto che il cittadino delle metropoli moderne ha «intimizzato» alcune specie dei cosiddetti animali di «affezione» per mantenere o riacquistare quegli equilibri emotivi compromessi dagli ambienti e dai sistemi «innaturali» che ha realizzato. Le implicazioni emotive così profonde rendono quanto mai intricato un discorso sulla legittimità morale dell'uso dell'animale da parte dell'uomo.

Negli ultimi decenni il problema dei rapporti tra noi e le altre specie ha subito, nel mondo occidentale, una rapida evoluzione mettendo in discussione, e sovente negando, quel diritto di piena potestà su tutte le creature che la cultura giudaico-cristiana aveva attribuito per millenni alla nostra specie.

Peraltro la separazione uomo-animale è del tutto ideologica in quanto zoologicamente la nostra costituisce una specie dell'ordine dei primati, classe mammiferi, con i quali condivide le principali caratteristiche biologiche; per questo il progresso delle conoscenze biomediche è direttamente legato allo sviluppo della scienza degli animali da laboratorio.

Il concetto di a. da l. evoca, anche tra gli addetti ai lavori, l'immagine, un tempo assai più frequente, di soggetti sottoposti a interventi cruenti per studi eminentemente anatomofisiologici e anatomochirurgici e il termine improprio di «vivisezione» riflette ancora quel particolare tipo di sperimentazione, comportando comprensibili, e inevitabili, reazioni emotive.

Oggi la scienza biomedica, grazie anche a quegli esperimenti, ha raggiunto altri livelli e quindi anche il concetto di animale da esperimento è diverso: non più «materiale da laboratorio» per dissezioni, ma soprattutto «modello sperimentale» di biopatologie insorte spontaneamente.

A tal proposito ricordiamo come venti anni fa i laboratori sottoponevano a timectomia chirurgica neonati di topo per poter disporre di soggetti sperimentali privi della componente immunologica timodipendente. Oggi si alleva regolarmente un mutante (*nu/nu*) spontaneamente timoprivo. Analogamente abbiamo ratti ipertesi selezionati come modello per lo studio dell'ipertensione umana, certamente più validi del ratto reso iperteso chirurgicamente e disponiamo di ceppi di topi diabetici, di ratti obesi, di cani emofilici, fino a modelli pressoché unici per studi estremamente specifici, come l'armadillo, unico animale noto, suscettibile di infettarsi di lebbra. È inoltre recente l'isolamento del virus immunodepressivo (SAIDS) nei primati.

La letteratura degli ultimi anni offre monografie e cataloghi compilati e mantenuti costantemente aggiornati da Comitati di specialisti, e possiamo affermare che circa 300 malattie o anomalie umane hanno il loro corrispettivo nell'animale, e altre vengono via via scoperte. G. Migaki ha pubblicato un catalogo di tutte le malattie metaboliche ereditarie finora note, in tutte le specie animali, dal topo alla rana.

I disordini metabolici ereditari finora (1988) noti nell'uomo sono 147, mentre il Registro di patologia comparata ne elenca 213 per le diverse specie animali. Essendo queste anomalie ereditarie, si comprende l'importanza di poterne eventualmente derivare ceppi «standardizzati». È importante constatare la *non specificità* di questi errori metabolici osservati e descritti, in più specie animali, come per es. il diabete mellito descritto, oltre che nel topo (e già fissato in ceppi standard), nel gatto, nel ratto, nel criceto, nel ratto del deserto, nella cavia, nella scimmia, nel cane e anche nella carpa.

Ciò evidenzia l'importanza della medicina comparata per la ricerca di modelli sperimentali; in particolare, lo studio delle malattie genetiche degli animali domestici offre un notevole materiale speculativo. Si sta infatti affacciando per tali animali il concetto di «indicatori sanitari» per la medicina preventiva, sia umana che veterinaria. Basti pensare che molti di essi vivono in condizioni ambientali estremamente antropizzate, condividendo con noi tutti i rischi derivanti da tali condizioni. Lo studio della loro epidemiologia «spontanea» può consentire un «monitoraggio biologico» in situazioni specifiche e analoghe a quelle in cui agiscono le popolazioni umane.

Quanto esposto non vuol sottovalutare l'utilità dei cosiddetti «metodi alternativi» (v. sotto, col. 570), quali animali inferiori o colture di tessuti o di cellule, per molti tipi di ricerche; personalmente sosteniamo nel modo più fermo il dovere di adottare tali metodi, non solo in sostituzione dell'animale vivo, ma ogni qualvolta, e sono certamente i casi più numerosi, ciò abbia una funzione integrativa e consenta la riduzione del numero di animali necessari.

Al tal fine si deve considerare che qualsiasi modello reale, in quanto tale, varia nel grado di approssimazione all'originale, e vi sono almeno due modi in cui un buon modello può differire dall'originale: i gradi di fedeltà da una parte e il potere di risoluzione dall'altra.

Un modello che si discosti, anche notevolmente, dall'originale può essere dotato della caratteristica di «amplificare» il fenomeno che interessa studiare, e quindi renderlo più evidente. Ciò vale anche ad annullare l'obiezione, da taluni sollevata, circa la validità, per la nostra specie, dei risultati ottenuti sulle specie «non umane».

Lo sperimentatore ha quindi un'ampia possibilità di scelta di modelli e si rende conto che una scelta corretta è altrettanto importante di buone metodologie e fondamentale per la riuscita di una buona ricerca. In più essa comporta, oltre a eventuali risultati nulli o scarsamente utilizzabili, implicazioni di ordine etico.

Non è quindi eccessivo richiedere che i motivi della scelta dell'animale siano resi noti, documentati e giustificati, come normalmente avviene per le altre informazioni relative alle tecniche e ai metodi del lavoro sperimentale. Ciò si riallaccia in modo diretto alla necessità di un'adeguata preparazione di base in scienza degli a. da l. per tutti gli aspiranti ricercatori biomedici.

Allo scopo di promuovere e coordinare le norme sull'uso e la qualità degli a. da l., opera, fin dal 1957, l'International Council Laboratory Animal Science (ICLAS), del quale fanno parte oltre 45 Paesi. Sono sorte inoltre associazioni scientifiche in diverse nazioni e recentemente anche in Italia è stata costituita l'Associazione italiana modelli animali sperimentali (AIMAS) che persegue i seguenti scopi:

promuovere lo studio dei modelli animali sperimentali;

diffondere le conoscenze e le norme per il loro allevamento e trattamento;

favorire la diffusione di tecnologie integrative e/o alternative all'uso dell'animale superiore nella ricerca biomedica;

collaborare con le proprie specifiche competenze con autorità e istituzioni preposte alla regolamentazione scientifica su animali;

organizzare convegni di studio, attività didattiche e ogni altra iniziativa utile a perseguire gli scopi programmatici.

Per favorire scambi culturali e tecnici con le analoghe associazioni di altri Paesi e con gli organismi internazionali, l'AIMAS aderisce alla Federation of European Laboratory Animal Science Associations (FELASA) e promuove rapporti con organizzazioni dedite alla protezione animale e allo studio di metodi alternativi.

Al Parlamento Italiano sono in discussione alcune proposte di legge per la regolamentazione della sperimentazione sugli a. da l.

Metodi integrativi e alternativi

Premessa

Gli obiettivi della ricerca biomedica sono da una parte quello di ampliare le conoscenze sulla struttura e il funzionamento degli organismi viventi in condizioni di normalità, e dall'altra quello di studiare l'azione di fattori esterni (di natura fisica, chimica o biologica) sugli organismi stessi. L'interesse principale della ricerca biomedica è l'uomo e l'uomo sarebbe, secondo alcuni AA., il materiale sperimentale ideale in quanto soggetto della specie alla quale si dovrebbero applicare i risultati. Considerazioni di ordine etico si oppongono tuttavia alla sperimentazione sull'uomo, sperimentazioni cliniche controllate a parte, rendendo necessario l'uso di altre specie animali. Inoltre, essendo gli a. da l. e lo stesso uomo particolarmente complessi, mentre è obiettivo costante dello sperimentatore ridurre la variabilità delle osservazioni, può risultare conveniente anche dal punto di vista tecnico ricorrere a sistemi biologici più semplici, quali microrganismi, cellule o tessuti animali in coltura *in vitro*, nei quali il controllo della variabilità risulta più obiettivo.

L'animale *in toto* resta ancora tuttavia il materiale biologico necessario e la tappa finale di passaggio nel lungo processo di estrapolazione delle nostre conoscenze verso le specie superiori.

TAB. I. NUMERO E DATI RELATIVI ALLE SINGOLE SPECIE DI ANIMALI UTILIZZATI IN ITALIA NEL 1980

Specie	Numero	%
Topi	1.216.000	62,5
Ratti	473.000	24,3
Criceti	46.000	2,4
Cavie	128.000	6,6
Conigli	61.000	3,1
Cani	4.000	0,2
Altre specie	19.000	0,9
TOTALI	1.947.000	100,0

Distribuzione percentuale per attività

Ricerca sperimentale	75%
Test farmacologici	20%
Diagnostica	5%

TAB. II METODI ALTERNATIVI E/O INTEGRATIVI ALL'USO DELL'ANIMALE SUPERIORE NELLA RICERCA BIOMEDICA

Fisici
- Fantocci
- Mezzi meccanici
- Audiovisivi
- Sistemi elettronici e calcolatori

Chimici
- Spettometria di massa
- Gascromatografia
- Analisi radioimmunologiche
- Analisi per radioattivazione
- Radioisotopi

Biologici
- Tecniche *in vitro*
- Tecniche biochimiche
- Cadaveri
- Colture di tessuti e cellule
- Organi isolati
- Organismi inferiori { piante, microrganismi, invertebrati
- Vertebrati eterotermi
- Uova embrionate
- Uomo

Ma anche chi accetta come inevitabile ed irrinunciabile l'uso dell'animale nella ricerca scientifica e nelle attività industriali connesse, resta perplesso quando si considera il numero di soggetti immolati: si tratta di milioni di individui/anno, per i Paesi tecnologicamente progrediti.

Ricordiamo che un'indagine condotta dal Centro nazionale animale da laboratorio del CNR-ENEA ha rilevato che, nell'anno 1980, il numero di animali utilizzati nel nostro Paese per scopi scientifici e industriali connessi è stato di circa 2 milioni. È opportuno sottolineare che l'86,8% del totale è costituito da topi e ratti appositamente allevati. Nella tab. I sono riportati anche i dati relativi alle singole specie ed i loro rapporti percentuali. Non disponiamo però, a distanza di quasi un decennio, di dati più aggiornati.

L'obiettivo principale da perseguire diventa allora quello di ridurre il numero degli animali, sostituendoli ogni volta sia possibile con metodologie alternative o con organismi inferiori (tab. II).

Tra i metodi alternativi sono stati utilizzati dei fantocci, cioè oggetti inanimati che rassomigliano ad esseri viventi; tuttavia, a parte alcune applicazioni (come riproduzioni di strutture anatomiche e simulazione di incidenti stradali), da questa via non deriverà un reale contributo alla sostituzione dell'animale. Analogamente alcuni modelli meccanici riproducenti sistemi fisiologici non hanno trovato diffusa applicazione per la loro eccessiva semplificazione del fenomeno da riprodurre.

Invece alcune tecniche cliniche e fisiche sono possibili sostitutivi dell'a. da l.: ad es. la spettrometria di massa; la gascromatografia, i radioisotopi. Si tratta di applicazioni della chimica e della fisica moderna allo studio del materiale vivente, che recano notevole contributo nei campi della biofisica, biochimica, bioingegneria e della medicina applicata.

I vantaggi sono la realizzazione di analisi quantitative e qualitative un tempo impensabili, impiegando un numero di animali molto inferiore, e permettendo inoltre in taluni casi di condurre indagini specifiche direttamente sull'uomo.

L'introduzione dei calcolatori nella ricerca consente la elaborazione rapida e precisa dei dati desunti sperimentalmente, la loro memorizzazione e valutazione statistica. Tuttavia, in ultima analisi, il calcolatore elabora unicamente quello che gli è stato «messo dentro», ma non può ancora rappresentare una valida alternativa all'uso degli animali.

Colture in vitro

Un secondo ben noto gruppo di metodi di ricerca proposti come alternativi è rappresentato dalle colture *in vitro* di cellule, tessuti od organi isolati; tali tecniche negli ultimi decenni hanno avuto notevole impulso e sono ampiamente in uso in tutti i più qualificati laboratori. È possibile considerare le colture di organi isolati come sostitutivi di animali *in toto*? Dipende essenzialmente dai tipi di problemi che si vogliono affrontare. Per lo studio di alcune funzioni primarie quali la natura dell'impulso nervoso o l'assorbimento intestinale l'organo isolato è il materiale d'elezione; ma se la ricerca mira a considerare altri fenomeni correlati, il singolo organo non è più sufficiente.

Le cellule di vari organi provenienti da diversi animali, uomo compreso, sono coltivate per lunghi periodi di tempo e vengono standardizzate in «cloni puri»; purtroppo in coltura, le cellule clonate perdono generalmente la loro originaria specializzazione, regredendo a cellule indifferenziate. Al contrario, nelle colture di tessuti nei quali l'impianto originale è un brandello di organo costituito da più tipi di cellule, queste conservano la loro differenziazione, ma, contrariamente alle cellule in monocoltura, i tessuti possono a tutt'oggi essere mantenuti in vita per breve tempo. Quindi, mentre il mantenimento di colonie monocellulari richiede eventualmente il sacrificio di un solo animale donatore, la coltura di tessuti necessita di continui impianti con organi freschi. Tale tecnica rappresenta comunque il più promettente campo di sviluppo tra le colture *in vitro*, e nei laboratori scientifici viene utilizzata quale metodo di ricerca integrativa e alternativa all'uso di animali. In particolare, le sue possibili applicazioni sono relative allo studio delle proprietà della materia vivente, ai test di tossicità di sostanze ad azione farmacologica, cancerogena e mutagena, a studi di cancerologia e alla produzione di vaccini.

I principali vantaggi che derivano alla ricerca dall'uso di queste colture sono prima di tutto la disponibilità di un illimitato quantitativo di materiale vivente standardizzato; tale disponibilità consente di pianificare esperimenti sulla base di un'adeguata significatività statistica e con adeguati controlli. Inoltre le colture possono essere allestite con cellule o tessuti animali o umani, eliminando le difficoltà legate alla differenza di specie. Possono inoltre essere coltivati tessuti sani e patologici e quindi studiate le differenze o provata la diversa azione dei farmaci. Il materiale può essere conservato mediante surgelamento per anni, ed infine le sostanze da controllare possono essere somministrate in concentrazione precisa e per un dato tempo.

Gli aspetti negativi dell'impiego delle colture *in vitro* possono essere così riassunti:

a) si ha perdita della differenziazione cellulare, con modifiche della struttura e talora del numero dei cromosomi; quindi si possono instaurare differenze tra subcolture mantenute in laboratori diversi;

b) si sa che la reattività specifica a particolari sostanze può essere limitata ad un ristretto gruppo di cellule specifiche dell'organismo (ad es. nessuna coltura di cellule o di tessuto finora coltivata ha potuto mostrare l'azione specificamente velenosa di sostanze quali la stricnina o il curaro, e tale fatto pone in tutta evidenza l'enorme rischio di condurre test di tossicità solo su materiale *in vitro*).

Vi sono poi sostanze la cui tossicità sull'animale dipende dalla via di somministrazione: tipico è il caso di molti veleni ofidici i quali sono sicuramente letali se iniettati, ma inno-

cui se introdotti per via orale (in quanto i polipeptidi che li costituiscono sono distrutti dalla digestione).

La velocità di assorbimento e di escrezione possono essere altri fattori che influenzano la concentrazione di una sostanza negli organi interni e quindi la sua tossicità o meno; così pure il metabolismo che la sostanza in esame subisce ad opera dell'organismo può ridurre o annullare la sua tossicità o al contrario dare origine a derivati tossici.

È evidente che in tutti questi casi il responso dei test di tossicità condotti su materiale biologico coltivato *in vitro* non è attendibile.

Per quanto concerne la cancerologia, va anche qui notato che l'uso dei tessuti in coltura e dell'animale *in toto* rappresentano due metodi, non sostitutivi l'uno dell'altro, ma integrativi; infatti per quanto concerne i test di sostanze cancerogene, è noto che alcune di esse sono attive solo se metabolizzate dall'organismo, e devono perciò essere valutate nell'animale e non in coltura.

I dati esposti sull'attendibilità delle colture *in vitro* confermano finora che, con le debite eccezioni, l'animale *in toto*, purtroppo, è ancora necessario.

Organismi inferiori

La microbiologia, iniziata circa un secolo fa, con lo scopo principale di studiare gli agenti patogeni, successivamente si è sviluppata con applicazioni industriali notevoli e come fonte di informazioni di base sul materiale vivente. Alcune reazioni biochimiche proprie dell'attività vitale di questi organismi unicellulari sono simili a quelle che avvengono negli organismi superiori; molti utilizzano le stesse vitamine e aminoacidi; molte sostanze tossiche per gli animali superiori sono tossiche anche per i microrganismi. Pertanto questi possono essere molto utili nello studio dei meccanismi d'azione di tali sostanze e sono stati di fatto ampiamente utilizzati per questo scopo.

Attualmente esistono infatti ceppi standardizzati di microrganismi, sui quali vengono condotte le più diverse ricerche, dalla struttura degli acidi nucleici agli effetti della radiobiologia. Tuttavia esistono differenze notevoli tra i microrganismi e gli animali superiori. L'uso degli antibiotici e di altri chemioterapici si basa appunto su tali differenze, quali per es. la maggior sensibilità delle cellule batteriche, che vengono così uccise dal farmaco; rimane quindi irrinunciabile la necessità di test anche sull'animale *in toto*. Il rigore scientifico e le leggi vigenti richiedono infatti che le sostanze in prova per i loro possibili effetti mutageni e cancerogeni, dopo un risultato favorevole ottenuto su microrganismi, siano provate sull'animale superiore, prima del loro impiego diretto sull'uomo.

Tra gli organismi viventi trovano inoltre applicazione nella ricerca biomedica alcuni vegetali, animali invertebrati e uova; si tratta soprattutto di applicazioni per ricerche particolari (per es. alcuni ricercatori biomolecolari hanno usato vegetali o parti di vegetali nello studio della struttura e dell'evoluzione degli acidi nucleici; molti insetti sono usati per le implicazioni come portatori di agenti patogeni dell'uomo e degli animali).

Infine sono state condotte ricerche sulla trasmissione dello stimolo nervoso su insetti e polpi (*Octopus*) ed altri animali inferiori, ma fatta eccezione per ricerche specifiche, a tutt'oggi non è prevedibile che da queste categorie di viventi possa derivare una reale alternativa all'uso dell'animale superiore.

Un cenno particolare va riservato invece all'uso di uova, per campi di applicazione non indifferenti, quali tutti i lavori di embriologia e morfogenesi condotti su uova embrionate di pesci, di ricci di mare e di anfibi, ma soprattutto su uova embrionate di pollo, adottate, oltre che nella ricerca specifica, anche quale substrato di coltura per virus e microrganismi vari per la produzione industriale di vaccini e per i test di mutagenesi e teratogenesi.

L'uomo come animale da esperimento

Anche l'uomo deve essere considerato come alternativa alla sperimentazione animale. Di fatto una sperimentazione sull'uomo avviene ad es. nelle ricerche di epidemiologia. Come è noto, l'epidemiologia studia le malattie, la loro distribuzione e relazione con l'ambiente umano: esempi tipici sono costituiti dalle relazioni tra certi ambienti di lavoro e alcune malattie professionali, o tra fumo e cancro polmonare, oppure le osservazioni su un certa popolazione cui venga somministrato un nuovo farmaco (v. FARMACOLOGIA CLINICA). Ma il maggior limite degli studi epidemiologici è che, pur mettendo in evidenza le relazioni tra malattia ed una determinata causa, non se ne possono spiegare i meccanismi d'azione. Comunque, per quanto riguarda la possibilità di sperimentazione su individui umani, coinvolgendo oltre ad aspetti scientifici soprattutto quelli sociali ed etici, essa esula dal presente articolo.

Conclusioni

In conclusione, una volta analizzate le possibilità di sostituire gli animali superiori nella ricerca biomedica con animali inferiori o esseri unicellulari o colture *in vitro*, deve essere valutata la possibilità e la necessità di ridurre il numero di animali utilizzati. In tale ottica, vanno valutati a fondo gli scopi che ci si prefigge di raggiungere studiando la letteratura scientifica e pianificando il programma sperimentale, per ottenere tutte le informazioni possibili con l'impiego di un minor numero di animali e garantendo comunque la validità dei risultati. Inoltre è necessario conoscere la biologia delle specie che si intendono usare, in quanto la scelta dell'animale adatto evita risultati poco attendibili con relativi sprechi.

Infine è determinante la qualità degli animali usati. Nell'ambito di ogni popolazione la variabilità dei caratteri tra i singoli individui è determinata dalla variabilità genetica e da quella ambientale: pertanto sottoponendoli a stimoli sperimentali avremo, all'interno di una popolazione, anche una variabilità di risposta. Questa variabilità biologica richiede che i test sperimentali siano condotti su un numero sufficientemente grande di soggetti, per garantire «probabilisticamente» una significatività alla loro risposta complessiva, e la significatività sarà proporzionale al numero di soggetti usati. Per assurdo, se tutti i soggetti fossero perfettamente identici, sarebbe sufficiente un solo animale per avere una risposta generalizzabile e attendibile; al contrario per avere una sicurezza totale, del 100%, sarebbe necessario sperimentare su tutti gli individui della popolazione.

Le moderne tecniche di allevamento *inbred* (v. ANIMALI DA LABORATORIO, I, 2311) ci consentono di influire sulla variabilità genetica, riducendola a valori molto bassi, e quindi di produrre soggetti omogenei per gli esperimenti. Quando l'omogeneità raggiunge il 99%, i soggetti reagiranno allo stimolo sperimentale uniformemente, come se fossero tutti gemelli monovulari.

Parallelamente all'uniformità genetica e anche in funzione di questa, si forniscono agli animali condizioni ambientali controllate, riducendo in tal modo anche quest'ultima variabile. L'uso di animali così standardizzati può consentire una riduzione fino al 25% del numero di soggetti necessari, a parità di significatività statistica.

Sicurezza del personale addetto agli animali da laboratorio

Un argomento di grande interesse nella gestione di uno stabulario riguarda l'esposizione del personale addetto a

possibili malattie. Queste possono essere inquadrate in due diversi gruppi in relazione alla loro etiologia: si potranno riconoscere infatti malattie ad origine non infettiva e malattie infettive (zoonosi).

Per quanto riguarda il primo dei due punti, si può affermare che il rischio di affezione del personale è relativo, quasi esclusivamente, allo «handling» dell'animale. Per ciascuna specie da laboratorio, infatti, è necessario prendere alcune precauzioni al fine di impedire che detti animali, durante le diverse manualità, possano offendere in qualche modo.

Ogni animale costretto o minacciato cerca sempre di reagire secondo uno schema comportamentale classico: il topo, il ratto, i roditori in genere ed il cane hanno la tendenza a difendersi mordendo; il gatto graffiando, il primate graffiando e mordendo. I danni che queste aggressioni possono determinare sull'uomo sono svariati e, prescindendo dalla più o meno grave ferita eventualmente prodotta, possono permettere l'ingresso di germi o virus capaci di determinare malattie ben più gravi della lesione locale primaria (linfoadenite infettiva da morso di ratto, rabbia da morso di cane, etc.).

Le precauzioni da prendere al fine di evitare quanto detto, consistono nell'adottare i sistemi di contenimento adatti a ciascuna specie, associati, ovviamente, ad una idonea preparazione del personale addetto. Questi sistemi di contenzione vanno dalla semplice immobilizzazione dell'animale attraverso particolari manualità (topo, ratto, altri piccoli roditori) all'uso di speciali apparecchi o artifizi (tavolo di contenimento per il gatto, lacci o museruola per cani, gabbie a fondo mobile per primati, etc.), fino alla utilizzazione di sostanze anestetiche o sedative. Soprattutto per le specie superiori (primate, cane, gatto) sarebbe sempre da preferire una leggera sedazione con sostanze tranquillanti prima di eventuali manualità. Queste sostanze, migliorando la socialità dell'animale e diminuendo al contempo l'ampiezza di stimoli ansiogeni e/o stressanti, favoriscono l'intervento sull'animale.

Per quanto concerne la possibilità di trasmissione di malattie infettive dagli animali all'uomo (zoonosi [v.]), queste concernono le infezioni batteriche, virali o parassitarie.

Le fonti di queste infezioni sono diverse. Infatti si deve precisare che non sempre qualsiasi offesa che un animale rivolga ad una persona è sinonimo di innesco di malattia infettiva, così come non è vero che l'unica via di penetrazione di un microrganismo da parte di un animale avviene per la sola via traumatica. È necessario considerare che l'animale che graffia o morde, per trasmettere una patologia infettiva deve trovarsi nella fase acuta della malattia o nello stato di portatore sano.

Le sorgenti di infezione possono essere dirette o indirette. Le prime passano dall'animale all'uomo direttamente senza l'intervento di mezzi intermedi, mentre le seconde avvengono tramite un oggetto precedentemente infettato o per la via dell'ospite vettore (ad es. insetti ematofagi, puntori, etc.).

Le vie di infezione sono invece le più svariate, e ricordiamo la via cutanea, la respiratoria, la digerente, la oculocongiuntivale, tra le più frequentemente interessate.

Nel campo degli animali da laboratorio le zoonosi sono ormai diventate molto rare in quanto il miglioramento dei metodi di allevamento, affiancato dalla specializzazione dei controlli igienico-sanitari e in casi particolari da una rigida quarantena (v. sotto), ha permesso di creare degli allevamenti sicuramente indenni da malattie infettive o infestive trasmissibili all'uomo.

Oggi, è invece spesso vero il contrario, in quanto il personale addetto all'accudimento degli animali nello stabulario, può essere portatore di germi, virus o parassiti patogeni o indesiderati, e in quanto tali causa di patologia negli a. da l.

TAB. III. ZOONOSI DELLE PRINCIPALI SPECIE DI ANIMALI DA LABORATORIO

Specie animali	Batteri	Virus	Miceti	Protozoi	Elminti
Scimmie	*Salmonella* spp. *Shigella dysenteriae* *Shigella flexneri* *Shigella sonnei* *Mycobacterium tuberculosis*	*Herpesvirus simiae* *Herpesvirus tamarinus* *Herpesvirus saimiri* Virus Marburg	—	*Entamoeba histolytica* *Giardia intestinalis*	*Ancylostoma duodenalis* *Oesophagostomum apiostomum*
Topi, Ratti, Conigli	*Salmonella typhimurium* *Salmonella enteritidis* *Yersinia pseudotubercolosis* *Spirochaeta minus* *Streptococcus moniliformis* *Leptospira ballum* *Leptospira icterohaemorragiae* *Pasteurella multocida*	—	*Trichophyton mentagrophytes* *Microsporum* spp.	—	*Hymenolepis nana*
Cani, Gatti	*Salmonella thyphimurium* *Pasteurella multocida* *Leptospira icterohaemorragiae* *Leptospira pomona* *Leptospira canicola*	Rhabdovirus	*Microsporum canis*	*Toxoplasma gondii*	*Echinococcus granulosus* *Toxocara canis* *Toxocara cati*

Alcune specie di Acari (*Sarcoptes scabiei*, *Otodectes*, etc.) del cane, coniglio e gatto possono provocare affezioni anche all'uomo.

Nella tab. III sono riassunte le principali specie microbiche degli a. da l. che possono colpire anche l'uomo come zoonosi.

Per minimizzare i rischi di infezione dall'animale all'uomo, è necessario ricorrere ad alcune precauzioni. La principale di queste è impedire l'ingresso di microrganismi nel luogo di stabulazione degli animali effettuando controlli e disinfezioni, mediante un accurato, periodico e attento controllo ed intervento.

Ogni qualvolta si renda necessario l'intervento diretto sull'animale è buona norma effettuare un adeguato contenimento di questo mediante i diversi interventi a nostra disposizione. All'interno del reparto di stabulazione sarà opportuno indossare, oltre al camice, guanti, mascherina e soprascarpe monouso, al fine di evitare il diffondersi di eventuali microrganismi al di fuori del luogo visitato; ciò a maggior ragione si dovrà considerare ogni qualvolta si entri nel reparto adibito a sala di necroscopia.

L'uso di indumenti protettivi è necessario altresì per prevenire l'instaurarsi di forme allergiche (cutanee e/o respiratorie) indotte da peli, residui cutanei, polveri di mangime, etc. nel personale addetto.

Bisognerà infine impedire l'ingresso di persone non autorizzate all'interno dello stabulario, per ridurre il rischio di contaminazione.

È necessario in particolare evidenziare alcuni seri rischi connessi con l'uso dei Primati provenienti dai paesi d'origine, dai quali possono veicolare agenti di gravi patologie per l'uomo (ad es. malattia di Marburg [è nota la gravissima malattia emorragica, determinata dalla trasmissione del virus Marburg attraverso il contagio da scimmie *Cercopithecus aethiops* catturate in Uganda, che coinvolse 31 persone in Germania e in Jugoslavia, con 7 casi mortali], *Herpesvirus simiae* o Virus B, febbre gialla, etc.). Pertanto le norme di Polizia veterinaria prevedono una rigida quarantena per tali animali, durante la quale saranno effettuati controlli sanitari. A tal proposito ricordiamo che l'uso e la stabulazione di scimmie, per motivi, sia etici che di sicurezza, debbono essere limitati a Istituti particolarmente attrezzati e qualificati.

Bibliografia

OPERE DI CONSULTAZIONE GENERALE

Andrews E. J. *et al.*, *Spontaneous Animal Models of Human Disease*, I, II, 1979, Academic Press., New York.
Benirschke K. *et al.*, *Pathology of Laboratory Animals*, I, II, 1978, Springer, New York.
Coates M. E., *The Germ-Free Animal in Biomedical Research*, 1984, Laboratory Animals, London.
Desnick R. J. *et al.*, *Animal Models of Inherited Metabolic Diseases*, 1981, Liss, New York.
Dodds J. W., Orlans B. F., *Scientific Perspectives on Animal Welfare*, 1982, Academic Press, New York.
Green C. J., *Animal Anaesthesia*, 1979, Laboratory Animal Handbooks, London.
Gross D. R., *Animal Models in Cardiovascular Research*, 1985, Martinus Nijhoff, Boston.
Hume C. W., *The UFAW Handbook on the Care and Management of Laboratory Animals*, 1976, UFAW, London.
Laboratory Animal Care, Am. Assoc. Lab. Animal. Sci., Joliet, Illinois.
Melby E. C. jr. *et al.*, *Handbook of Laboratory Animal Science*, I, II, III, 1974, CRC Press, Cleveland, Ohio.
Mitruka B. M. *et al.*, *Animals for Medical Research, Models for the Study of Human Disease*, 1976, Wiley, New York.
Monaco V., *The Animals as Therapeutic Agents*, in Int. Congr., «*L'Animal de laboratoire au service de l'Homme*», 1978, Merieux, Lyon.
Monaco V., *L'animale e la sperimentazione scientifica*, in *Conf. Congr. Naz. di Scienze Veterinarie*, 1979, Urbino.
Monaco V., *Indagine del CNAL su l'uso di animali in Italia*, 1980, C.N.R., Roma.
Monaco V., *Modelli animali e standardizzazione*, 1984, Congr. Ist. Superiore Sanità, Roma.
Monaco V., *Animali e sperimentazione scientifica: necessità di una normativa valida e concreta*, Relazione tenuta per la Commissione Sanità del Senato, 1985, Roma.
Monaco V., *Biomedical*, 1986, numero speciale, anno 4°, pagg. 32-39.
Monaco V. *et al.*, *Lezioni del II Corso di aggiornamento per tecnici di stabulario*, 1978, C.N.R., Roma.
Sperlinger D., *Animals in Research, New Perspectives in Animal Experimentation*, 1981, Wiley, New York.
Turner P., *Animals in Scientific Research: An Effective Substitute for Man?*, 1982, Hospital Medical College, London.
U.F.A.W., *Metodi di eutanasia per animali* (ed. italiana curata da V. Monaco), 1967, CNEN, Roma.

OPERE DI CONSULTAZIONE SPECIFICA

Altman P. L. *et al.*, *Inbred and Genetically Defined Strains of Laboratory Animals*, 1979, Part. I e II, Federation of American Societies for Experimental Biology, Bethesda, Maryland.
Andersen A. C., *The Beagle as an Experimental Dog*, 1970, The Iowa State University Press, Ames, Iowa.
Baker H. J. *et al.*, *The Laboratory Rat*, I, II, 1979, Academic Press, London.
Bourne G. H., *The Rhesus Monkey, Management, Reproduction, and Pathology*, I, II, 1975, Academic Press, New York.
Elkan E. *et al.*, *Color Atlas of the Diseases of Fishes, Amphibians and Reptiles*, 1974, T.F.H., Neptune City.
Fienens R. N. T., *Pathology of Simian Primates*, Part I e II, 1972, S. Karger, London.
Fogh J. *et al.*, *The Nude Mouse in Experimental and Clinical Research*, I, II, 1982, Academic Press, London.
Foster H. L. *et al.*, *The Mouse in Biomedical Research*, 1981, Academic Press, New York.
Gude W. D. *et al.*, *Histological Atlas of the Laboratory Mouse*, 1982, Plenum, London.
Hebel R. *et al.*, *Anatomy of the Laboratory Rat*, 1976, Williams & Wilkins, Baltimore.
Marcus L. C., *Veterinary Biology and Medicine of Captive Amphibians and Reptiles*, 1981, Lea & Febiger, Philadelphia.
McClure R. C. *et al.*, *Cat Anatomy, An Atlas, Text and Dissection Guide*, 1973, Lea & Febiger, Philadelphia.
Miller M. E. *Anatomy of the Dog*, 1964, Saunders, Philadelphia.
Monaco V., *Recenti acquisizioni in tema di genetica del cane*, in Riv. Soc. Amatori Schäferhunde, 1977, Modena.
Monaco V., *I Primati nella ricerca biomedica ed il loro allevamento in cattività*, 1978, Convegno sull'Organizzazione di un Moderno Giardino Zoologico, Roma.
Monaco V., *Biologia e allevamento di Callithrix j. (Common Marmoset) quale modello per ricerche biomediche*, 1982, I Convegno di Primatologia, Roma.
Monaco V., *Anomalie congenite del cane: aspetti genetici*, in *Atti Incontri Cinologici Romani n. 4*, 12-13 maggio 1984, ENEA, Roma.
Mount L. E. *et al.*, *The Pig, as a Laboratory Animal*, 1971, Academic Press, London.
Neuhaus O. W. *et al.*, *Fish in Research*, 1969, Academic Press, New York.
Perkins F. T. *et al.*, *Hazards of Handling Simians*, 1969, Laboratory Animals LTD, London.
Petrak M. L., *Diseases of Cage and Aviary Birds*, 1982, Lea & Febiger, Philadelphia.
Roberts R. J., *Fish Pathology*, 1978, Bailliere Tindall, London.
Siegel H. I., *The Hamster, Reproduction and Behavior*, 1985, Plenum, New York.
Wagner J. E. *et al.*, *The Biology of the Guinea Pig*, 1975, Academic Press, New York.
Weisbroth S. H. *et al.*, *The Biology of the Laboratory Rabbit*, 1974, Academic Press, New York.
Wellstead G., *The Ferret and Ferreting Guide*, 1981, David & Charles, London.

METODI INTEGRATIVI E ALTERNATIVI

O.T.A. (Office of Technology Assessment) Reports, *Alternatives to Animal Use in Research, Testing and Education*, 1986, U.S. Government Printing Office, Washington.
Pratt D., *Painful Experiments on Animals*, 1976, Argus Archives, New York.
Rowan A. N., *Of Mice, Models & Men*, 1984, State Univ. of New York Press, Albany.
Smith D. H., *Alternatives to Animal Experiments*, 1978, Scolar Press, London.

SICUREZZA DEL PERSONALE

Faust E. C., Beaver P. C., Jung R. C., *Animal Agents and Vectors of Human Disease*, 1975, Kimpton, London.
Laboratory Animal Handbooks 4, *Hazards of Handling Simians*, 1969, Laboratory Animals Ltd., London.
Seamer J. H., Wood M., *Safety in the Animal House*, 1981, Laboratory Animals Ltd., London.

VINCENZO MONACO

ANNESSI UTERINI [v. vol. II, col. 7]

Il termine *annessi uterini* indica un insieme di organi costituito dalle ovaie (v. OVAIO), dalle tube (v. TUBA UTERINA), dai loro legamenti e meso peritoneali e da alcuni residui embrionali.

Poiché i processi patologici che interessano questi organi costituiscono entità anatomocliniche distinte e poiché attualmente si tende ad identificare l'*annessite* come parte del quadro nosografico che va sotto il nome di malattia infiammatoria pelvica (PID: *Pelvic Inflammatory Disease*), si rimanda il lettore alla consultazione delle voci: OVAIO, *ovariti* (XI, 539); UTERO (XV, 1442); MALATTIA INFIAMMATORIA PELVICA*.

Per la patologia neoplastica della tuba si rinvia a TUBA UTERINA*. Per la endometriosi tubarica, v. ENDOMETRIOSI*. Per la gravidanza extrauterina, v. GRAVIDANZA EXTRAUTERINA (VII, 933); v. anche: GRAVIDANZA EXTRAUTERINA*.

RED.

ANORESSICI FARMACI [v. vol. II, col. 87]

SOMMARIO

Introduzione

Fanno parte della famiglia degli anoressici o anoressizzanti quei farmaci che, attraverso l'inibizione della sensazione di fame, o favorendo la sazietà, sono in grado di ridurre il consumo di cibo. Il loro principale impiego terapeutico è costituito dal trattamento dell'obesità. Questo stato patologico è il risultato della cronicizzazione di un bilancio energetico positivo fra l'apporto calorico e la spesa energetica. Per ribaltare questo bilancio dovrebbe essere sufficiente l'attuazione di un regime dietetico restrittivo e/o un aumento dell'attività fisica. Tuttavia è noto che l'obeso difficilmente riesce ad attenersi a queste direttive, sia perché l'eccessivo consumo di cibo costituisce spesso la conseguenza di un fenomeno psicopatologico, sia perché l'aumento dell'attività fisica è molto più difficile in un obeso proprio a causa della sua eccessiva massa corporea. In questo contesto, l'impiego dei farmaci anoressici [a.] rappresenta il più comune intervento farmacoterapeutico finalizzato a ridurre lo sforzo di volontà necessario al paziente per attenersi a un regime dietetico restrittivo. Va ricordato, per inciso, che il tentativo di aumentare la spesa energetica per via farmacologica ha dato fino a oggi risultati insoddisfacenti a causa degli effetti collaterali e tossici causati dai vari agenti impiegati.

Cenni sulla regolazione fisiologica del consumo di cibo

Le sensazioni di fame e sazietà svolgono un ruolo importante nella regolazione del comportamento alimentare. Esse sono determinate da vari stimoli psicosensoriali, orodigestivi, vegetativi e metabolici che, attraverso vie nervose e umorali, influenzano l'attività di alcune strutture nervose localizzate a livello centrale, soprattutto nell'ipotalamo. La vecchia teoria ipotalamocentrica, basata sui risultati ottenuti da esperimenti in cui taluni nuclei ipotalamici venivano sottoposti a lesioni elettrolitiche o a stimolazione elettrica, ipotizzava a questo livello l'esistenza di due centri in connessione tra loro: l'uno detto «centro della fame», localizzato nell'area ipotalamica laterale, e l'altro «centro della sazietà» situato nel nucleo ipotalamico ventromediale.

Grazie a un approccio più moderno mirato a evidenzare i neurotrasmettitori coinvolti nella regolazione del consumo di cibo, è stata dimostrata a livello dell'area perifornicale dell'ipotalamo laterale la presenza di recettori β-adrenergici e dopaminergici la cui attivazione inibisce il consumo di cibo, mentre a livello del nucleo paraventricolare dell'ipotalamo sono presenti recettori α-adrenergici che lo stimolano. È stato anche dimostrato che l'iniezione intracerebroventricolare di serotonina provoca anoressia, così come l'inibizione della funzionalità serotoninergica centrale si traduce in un aumento del consumo di cibo da parte degli animali.

Oltre al sistema catecolaminergico e serotoninergico, anche altri meccanismi centrali e periferici che utilizzano aminoacidi, peptidi e prostaglandine svolgono effetti specifici sulle aree dell'ipotalamo deputate al controllo del consumo di cibo, ma la comprensione del ruolo fisiologico di questi ultimi è ancora in sviluppo o comunque non ancora applicabile alla pratica clinica.

Si deve inoltre ricordare che gli animali onnivori, che si nutrono utilizzando diverse fonti alimentari, possiedono la capacità di scegliere e monitorare qualitativamente la loro assunzione di macronutrienti e mantenere un apporto bilanciato di elementi essenziali. Tale selezione può essere influenzata dalla temperatura ambientale, da modificazioni ormonali, dalla quantità di attività fisica e dalla disponibilità di acqua. Questo fenomeno è ora studiato in quanto si vuole conoscere l'effettiva importanza dei sistemi neurotrasmettitoriali nella regolazione dell'assunzione di proteine e carboidrati. Si è visto che un pasto ricco in carboidrati aumenta le concentrazioni cerebrali di serotonina e del suo precursore triptofano, come se i neuroni serotoninergici funzionassero da sensore per i rapporti tra i vari nutrienti. D'altra parte gli agonisti noradrenergici aumentano selettivamente l'assunzione di carboidrati.

Meccanismo d'azione dei farmaci anoressizzanti

La maggior parte degli a. più comunemente usati presenta da un punto di vista chimico un'analogia strutturale con le amine simpaticomimetiche con varie sostituzioni su un nucleo base costituito dalla β-feniletanolamina. Inoltre tutte queste sostanze hanno attività anoressizzante solo se in grado di attraversare la barriera ematoencefalica e penetrare nel S.N.C.

Il primo agente farmacologico in grado di ridurre il consumo di cibo fu l'anfetamina (v. ANFETAMINA) che è considerata il capostipite degli a. L'anfetamina, oltre ai ben noti effetti periferici dovuti alla sua caratteristica di amina simpaticomimetica indiretta, provoca anche a livello centrale un aumento della funzionalità del sistema noradrenergico e di quello dopaminergico. Ricerche condotte sull'animale da esperimento hanno evidenziato come l'effetto anoressizzante dell'anfetamina possa essere antagonizzato da un pretrattamento con farmaci antagonisti dei recettori dopaminergici o con inibitori della sintesi delle catecolamine. Tali evidenze sperimentali indicano che l'anfetamina esplica la sua azione anoressizzante attraverso un meccanismo che comporta un aumento di funzionalità dei neuroni dopaminergici centrali e tale aumento si riflette non solo sul comportamento alimentare, ma su tutti i tipi di comportamento sotto controllo dopaminergico. Ne consegue che l'effetto anoressizzante dell'anfetamina è sempre accompagnato da una serie di effetti centrali, sperimentati dal soggetto come gratificanti e quindi in grado di mantenere un comportamento di abuso. Ciò rappresenta un serio inconveniente per l'uso clinico.

Nel tentativo di ottenere farmaci ad alto effetto anoressizzante e privi nel contempo di effetti stimolanti centrali, sono state sintetizzate numerose molecole modificando la struttura dell'anfetamina. Tra queste ricordiamo: dietilpropione, fentermina, metilfenidato, fenmetrazina e fendimetrazina. Queste molecole, pur conservando dell'anfetamina sia il meccanismo d'azione che l'attività stimolante il S.N.C., presentano dei vantaggi rispetto alla molecola originale in quanto tale attività stimolante è notevolmente ridotta al pari della proprietà di indurre abuso.

Una delle molecole derivate dall'anfetamina, la fenflura-

mina, nonostante la stretta analogia strutturale, si differenzia marcatamente dall'anfetamina in quanto capace di indurre anoressia senza provocare stimolazione del S.N.C. Infatti ha effetti leggermente depressivi più che stimolanti. Ciò riflette un diverso meccanismo d'azione. Studi biochimici hanno infatti evidenziato che dosi anoressizzanti di fenfluramina non sono in grado di attivare il sistema catecolaminergico, ma agiscono sul sistema serotoninergico, attivandone la funzionalità attraverso un aumento della sintesi e della liberazione di serotonina, della quale verrebbe anche impedita la ricaptazione. È stato dimostrato che proprio l'attivazione di questi meccanismi serotoninergici centrali è responsabile dell'effetto anoressizzante del farmaco.

È interessante notare che la fenfluramina esercita alcuni effetti sul metabolismo glicidico e lipidico che potrebbero in qualche modo contribuire alla riduzione del peso corporeo. Essa è in grado di inibire la sintesi e l'assorbimento dei trigliceridi e di favorire l'utilizzazione del glicoso da parte del muscolo scheletrico.

Il mazindolo possiede una struttura chimica che non presenta evidenti analogie chimiche con gli altri a. descritti. Studi biochimici e comportamentali sull'animale hanno però dimostrato che esso possiede un profilo farmacologico e un meccanismo d'azione anoressizzante qualitativamente simili a quelli dell'anfetamina.

Da quanto esposto risulta pertanto che l'attività anoressizzante dei farmaci attualmente disponibili si esplica principalmente attraverso due meccanismi, che comportano l'attivazione del sistema dopaminergico o di quello serotoninergico. Ciò è confermato dall'osservazione che altre sostanze ad attività dopaminergica o serotoninergica sono in grado di dare anoressia. Ad es. la levodopa, l'apomorfina, la bromocriptina e il lisuride sono in grado di ridurre il consumo di cibo nell'animale da esperimento e tale effetto viene riportato come effetto collaterale indesiderato nell'uso clinico di tali farmaci. Analogamente agonisti serotoninergici come la quipazina sono dotati di attività anoressizzante.

Recentemente è stato isolato l'isomero destrogiro della fenfluramina, D-fenfluramina, che si è rivelato più potente del prodotto racemico e con effetto anoressizzante di lunga durata, in quanto copre anche il periodo tra i pasti, riducendo il numero di eventuali spuntini e la quantità di cibo ingerita con questi.

Un'approfondita analisi del modo attraverso cui gli a. riducono il consumo di cibo ha evidenziato che mentre i farmaci di tipo dopaminergico inibiscono l'inizio del pasto, la fenfluramina ne inibisce la continuazione. In altri termini, un'attivazione dopaminergica inibirebbe la sensazione di fame mentre un'attivazione serotoninergica faciliterebbe l'insorgenza di segnali di sazietà.

Impiego clinico degli anoressizzanti e criteri di scelta

È stato ampiamente dimostrato da vari AA. che la terapia a breve e medio termine con gli a. provoca nell'obeso una perdita di peso significativamente più rapida e più marcata che con un *placebo*. Nei trattamenti a lungo termine si instaura, in un periodo di tempo variabile a seconda del farmaco, una tolleranza all'effetto anoressizzante per cui è necessario aumentare la dose per ottenere un effetto pari a quello iniziale. La tolleranza si sviluppa indistintamente per tutti gli a. sia dopaminergici che serotoninergici. Molteplici esperimenti hanno dimostrato che esiste una tolleranza crociata ma asimmetrica, fra vari a.: animali resi tolleranti a un dopaminergico sviluppavano tolleranza non solo verso altri dopaminergici ma anche verso i serotoninergici. Viceversa animali resi tolleranti alla fenfluramina non lo erano verso i dopaminergici. Studi biochimici hanno portato a ritenere che la tolleranza alla fenfluramina sia dovuta a una subsensitività del recettore serotoninergico, tendente a controbilanciare la stimolazione prolungata del sistema. Il meccanismo responsabile della tolleranza ai dopaminergici è anch'esso una subsensitività recettoriale dopaminergica, ma tale meccanismo risulta più complesso dato che, una volta attivato, impedisce l'attività di qualsiasi a. Altre ipotesi ritengono l'instaurarsi della tolleranza legato alla riduzione del peso corporeo, in quanto animali tenuti a lungo digiuni e quindi con un peso corporeo ridotto non rispondono agli a.; tale fenomeno sarebbe dovuto a una alterazione del *set-point* dovuta agli a. stessi, contraria alla tendenza fisiologica e da questa contrastata.

Da quanto esposto consegue l'opportunità, quando le specifiche indicazioni lo permettano, di iniziare prima una terapia con un a. serotoninergico in modo che, se il trattamento dovesse continuare fino all'insorgenza della tolleranza, si possa proseguire con un a. dopaminergico, sempre che il quadro clinico del paziente lo consenta. È consigliabile, per ottenere i migliori risultati clinici, instaurare una terapia intervallare alternando periodi di somministrazione (da 6 a 12 settimane a seconda del farmaco) a periodi di sospensione (di pari durata) per ovviare alla tolleranza che si manifesterà dopo un certo periodo.

Per quanto riguarda i criteri di scelta, laddove si rilevi uno smodato senso di fame, saranno da preferire gli a. dopaminergici. Al contrario, quando ci si trovi di fronte un obeso in cui siano carenti i segnali di sazietà la fenfluramina sarà d'elezione. Questa sarà di prima scelta anche negli obesi con una componente ansiosa o con associata ipertensione e/o diabete, vista la sua blanda attività sedativa, l'intrinseca attività ipotensiva e la capacità di migliorare l'utilizzazione periferica del glicoso.

La fenfluramina e la D-fenfluramina aumentano, o meglio mantengono, la quota di proteine assunta giornalmente inibendo in maniera più marcata l'assunzione di cibi ricchi in carboidrati.

Effetti collaterali e indesiderati degli anoressizzanti

Gli effetti indesiderati degli a. si esplicano principalmente a carico del S.N.C., dell'apparato cardiocircolatorio e dell'apparato gastrointestinale. Gli effetti a carico del S.N.C. consistono in nervosismo, agitazione, irritabilità, insonnia, diminuzione del senso di fatica e in qualche caso euforia. Tali effetti sono tipici degli a. dopaminergici. L'insonnia porta a sconsigliare l'assunzione pomeridiana del farmaco per cui resta scoperto il pasto serale che tende a essere quindi più abbondante.

Gli effetti a carico dell'apparato cardiocircolatorio consistono in tachicardia, palpitazioni, aumento della pressione arteriosa e sudorazione dovuti all'aumento dell'attività simpatica. Anche se spiacevoli, raramente sono pericolosi.

A carico del tratto gastrointestinale si possono ricordare: secchezza delle fauci, nausea, vomito, diarrea e stipsi.

Gli effetti collaterali di maggior rilevanza per la fenfluramina sono diarrea, sonnolenza, riduzione della *libido*, nausea, epigastralgie e cefalea. In caso di brusca sospensione della terapia può comparire depressione. La D-fenfluramina ha effetti indesiderati qualitativamente simili a quelli della fenfluramina, ma con incidenza e intensità decisamente minori.

Per evitare molti degli effetti collaterali di tali farmaci è consigliabile iniziare la terapia con dosi basse arrivando a regime gradatamente e sospendere la terapia riducendo progressivamente la dose.

Bibliografia

Blundell J. E., Latham C. J., *Behavioural Pharmacology of Feeding*, in Silverstone T. ed., *Drugs and Appetite*, 1982, Academic Press., London, p. 41.
Carruba M. O., Mantegazza P., *Drugs with Effects on Food Intake and Energy Expenditure*, in Ciaffi L. A. *et al.*, *The Body Weight Regulatory System: Normal and Disturbed Mechanisms*, 1981, Raven Press, New York, p. 279.
Carruba M. O., Mantegazza P., *Obesità: analisi e terapia*, 1983, Minerva Medica, Torino.
Carruba M. O., Blundell J. E., *Pharmacology of Eating Disorders*, 1986, Raven Press, New York.
Ferrari F., Brambilla F., *Disorders of Eating Behaviour*, 1986, Pergamon Press, Oxford.
Garattini S., Samanin R., *Anorectic Drugs: Mechanisms of Action and Tolerance*, 1981, Raven Press, New York.
Nicolaidis S., *Serotoninergic System, Feeding and Body Weight Regulation*, 1986, Academic Press, London.
Sandler M., Silverstone T., *Psychopharmacology and Food*, 1985, Oxford University Press, Oxford.

MICHELE O. CARRUBA

ANSAMICINA: v. RIFABUTINA*.

ANSIOLITICI FARMACI [v. vol. II, col. 110]

SOMMARIO

Il termine *farmaci ansiolitici* (tranquillanti minori, antiansia) definisce genericamente una classe di sostanze impiegate per ridurre la tensione emotiva e attenuare gli stati d'ansia. Tenendo conto della natura eterogenea di quest'ultima, nonché delle sue cause, numerosi sono i farmaci che esercitano azione terapeutica su tale forma morbosa.

MECCANISMO D'AZIONE

Studi volti a definire la capacità dei f. a. di interferire sull'attività dei vari neurotrasmettitori a livello del S.N.C. hanno dimostrato che le benzodiazepine (v.*), gli ansiolitici più efficaci e selettivi fra quelli noti finora, e i barbiturici esercitano la loro azione farmacologica legandosi a recettori specifici con conseguente potenziamento della trasmissione sinaptica mediata dal *GABA*. Dal punto di vista molecolare, tale potenziamento si esplica con la facilitazione dell'attività del recettore del GABA, favorendo così l'ingresso dello ione cloro attraverso la membrana postsinaptica.

Nelle varie specie animali sono stati identificati 3 tipi di recettori per le *benzodiazepine* (RB). Due sono presenti a livello delle membrane delle sinapsi nel S.N.C. (tipo 1 e tipo 2). Alcuni AA. ipotizzano che questi siti rappresentino distinte configurazioni di uno stesso recettore. L'ipotesi che i due recettori possano modulare separatamente i vari effetti delle benzodiazepine (in un primo tempo si era pensato che il tipo 1 fosse responsabile dell'effetto ansiolitico) non appare al momento sufficientemente circostanziata. Un terzo tipo di RB è stato dapprima identificato negli organi periferici (rene, polmone, etc.) e per questo è stato definito recettore «periferico». Più recentemente, è stata rilevata la sua presenza anche nel cervello.

Alcuni derivati di nuove classi chimiche si legano al RB ma sono dotati di effetti ansiogeni nell'uomo e azioni farmacologiche opposte a quelle delle benzodiazepine nell'animale di laboratorio (convulsioni ed effetti potenzianti in alcuni modelli sperimentali di «ansia»). Questa osservazione ha dato luogo a una classificazione, al momento unica in farmacologia, che prevede l'esistenza di 3 distinti gruppi di legandi per il RB: «agonisti», «antagonisti» e «agonisti inversi».

Per ciò che concerne il recettore dei *barbiturici*, alcuni AA. ipotizzano che questo coincida, o sia strettamente collegato, con lo ionoforo che controlla la cinetica del canale del cloro associato al recettore del GABA.

I recenti successi ottenuti in clinica con il derivato piperazinico buspirone nel rimuovere l'ansia hanno ridato vigore all'ipotesi del coinvolgimento della trasmissione serotoninergica nel meccanismo d'azione degli ansiolitici. Una riduzione dell'attività dei neuroni serotoninergici (soprattutto a livello del nucleo dorsale del rafe) nonché una riduzione del *turnover* della serotonina a livello del S.N.C. sono state descritte dopo somministrazione di derivati benzodiazepinici. Inoltre, era già noto da tempo il coinvolgimento della trasmissione serotoninergica nei processi associati a risposte allo stimolo punitivo nonché alle situazioni di tipo conflittuale. Farmaci in grado di ridurre la trasmissione serotoninergica, anche se con meccanismi d'azione differenti (riducendone il *turnover* e/o il *release* presinaptico), mostrano effetti sovrapponibili a quelli delle benzodiazepine in alcuni modelli sperimentali di «ansia». Studi sperimentali eseguiti con il buspirone e l'8-idrossi-2-(di-N-propilamino)tetralina (8-OH-DPAT) inducono a ipotizzare che un effetto ansiolitico possa essere ottenuto attraverso l'attivazione selettiva del recettore serotoninergico presinaptico 5-HT_{1A}, con conseguente riduzione della liberazione presinaptica di serotonina. D'altra parte, effetti definibili «ansiogeni» sono stati osservati negli animali di laboratorio dopo somministrazione di sostanze che, seppure con meccanismi differenti, aumentano il tono serotoninergico nel S.N.C. (quipazina, fenfluramina, paroxetina, indalpina e fluoxetina).

Il coinvolgimento della trasmissione *noradrenergica* nel meccanismo d'azione dei f. a. nasce dall'osservazione clinica che nella depressione nevrotica è presente una componente ansiosa che risponde positivamente al trattamento con ansiolitici. Inoltre, è stato dimostrato che le benzodiazepine (oxazepam) riducono il *turnover* della noradrenalina nel S.N.C. Farmaci che potenziano la trasmissione noradrenergica (yohimbina e piperossano) provocano nell'uomo sensazioni di panico e di paura, mentre quelli che la riducono (clonidina e propranololo) sono dotati di effetti ansiolitici. Infine, va ricordata l'ipotesi che la paura e l'ansia osservate nella sindrome da astinenza da oppioidi debbano essere riferite a un aumento della trasmissione noradrenergica in quanto sono alleviate dalla somministrazione di clonidina.

Nello studio del meccanismo d'azione dei f. a. resta ancora da definire chiaramente il substrato anatomico respon-

sabile del loro effetto farmacologico. Se, da una parte, le attuali conoscenze di biologia molecolare sono a favore dell'ipotesi di un coinvolgimento della trasmissione GABAergica, dall'altra, la distribuzione ubiquitaria delle sinapsi GABAergiche nel S.N.C. non consente un'identificazione certa del circuito neuronale e dell'area cerebrale all'interno della quale l'attivazione del sistema GABAergico è in grado di provocare selettivamente un effetto ansiolitico. Partendo da una serie di riflessioni sui modelli sperimentali utilizzati per lo studio di questi farmaci (v. sotto), Grey (1982) ha ipotizzato l'esistenza nel cervello dei mammiferi di un sistema formato da circuiti neuronali integrati responsabile dell'organizzazione di una determinata reazione in risposta a uno stimolo aversivo, che egli ha chiamato «Behavioral Inhibitory System». Un ansiolitico, quindi, per esercitare la sua azione farmacologica deve antagonizzare a livello centrale l'attivazione di uno o più circuiti di questo sistema. Numerose osservazioni fanno ritenere che questo sistema includa i nuclei dell'amigdala, il setto, l'ippocampo e il rafe dorsale. A questa conclusione si è arrivati soprattutto dopo aver notato l'uguaglianza fra gli effetti dei f. a. e quelli osservati dopo lesioni chimiche ed elettrolitiche di queste aree, sia in una serie di modelli in grado di generare nell'animale uno stato di conflitto, sia in studi di interazione sociale nell'animale di laboratorio.

FARMACOLOGIA PREVISIONALE

In passato, la selezione di un composto ansiolitico era basata esclusivamente sulla possibilità di evidenziare le sue proprietà sedative.

Attualmente, il profilo farmacologico di un f. a. viene definito mediante studi di psicofarmacologia nell'animale *in vivo*. A questi vanno aggiunti studi *ex vivo* e *in vitro* volti a valutare la capacità del prodotto di interferire sulla attività di determinati neurotrasmettitori nel S.N.C.

L'adeguatezza di un modello secondo Treit (1985) è valutata sulla base di criteri di correlazione (dosedipendenza e potenza relativa sovrapponibile a quella mostrata in clinica per i f. a. noti, nonché possibilità di distinguere fra le risposte positive degli ansiolitici e quelle negative di farmaci sprovvisti di effetti ansiolitici in clinica), di omologia (identità di etiopatogenesi fra l'ansia nell'uomo e le risposte animali) e di isomorfismo (somiglianza fra patologia umana e quella animale).

In questo senso, i modelli sperimentali che maggiormente si prestano per la valutazione del profilo farmacologico di un f. a. sono quelli nei quali l'animale viene messo di fronte a due motivazioni opposte che «entrano in competizione» e generano nell'animale uno stato di conflitto. Questi si dividono in due categorie a seconda che prevedano l'utilizzo di animali sottoposti o non sottoposti a un periodo di apprendimento. I f. a. rimuovono tale conflitto (proprietà anticonflitto), mentre quelli ansiogeni lo potenziano (proprietà proconflitto).

L'utilizzazione di uno stimolo aversivo trova la sua spiegazione nel fatto che un'esperienza riconosciuta come aversiva, soprattutto quando anticipata da un segnale di avvertimento, sembra rivestire un ruolo importante nella genesi dell'ansia in clinica. La maggior parte dei modelli sperimentali presentano, tuttavia, una validazione esclusivamente dal punto di vista farmacologico e la loro predittività per un effetto ansiolitico in clinica è stata chiaramente dimostrata soprattutto per i composti che si legano ai RB.

Per i riferimenti bibliografici riguardanti i vari modelli si rimanda alle seguenti pubblicazioni: Chopin e Briley (1987), Cook e Longo (1985), Costa e Lal (1983), Garattini *et al.* (1973), Stephens e Jensen (1987) e Treit (1985).

CLASSIFICAZIONE

I f. a. possono essere classificati sulla base del loro meccanismo d'azione (tab. I).

La tabella include la maggior parte delle sostanze per le

TAB. I. CLASSIFICAZIONE DEGLI ANSIOLITICI SULLA BASE DEL LORO MECCANISMO D'AZIONE

A) **Attivi sulla trasmissione GABAergica.**
- 1) Attivi sul recettore del GABA:
  - muscimolo
  - THIP
  - progabide
- 2) Attivi sul recettore delle benzodiazepine
  - I) Derivati delle 1,4-benzodiazepine:
    - alprazolam
    - clordiazepossido
    - clorazepato
    - diazepam
    - desmetildiazepam
    - halazepam
    - lorazepam
    - prazepam
    - oxazepam
  - II) Derivati non benzodiazepinici:
    - β-carboline: ZK 93423
    - triazolopiridazine: CI 218,872
    - pirazolochinoline: CGS 9896
    - ciclopirroloni: suriclone
    - imidazopiridazine: alpidem
    - pirazolopiridine: tracazolato, cartazolato
- 3) Attivi sul recettore dei barbiturici:
  - pentobarbital
  - fenobarbital
  - amobarbital

B) **Attivi sulla trasmissione serotoninergica**
- Agonisti del recettore 5-HT_{1A}:
  - buspirone
  - isapirone
  - gepirone
  - 8-OH-DPTA
- Inibitori della sintesi:
  - PCPA

C) **Attivi sulla trasmissione adrenergica e noradrenergica**
- Inibitori della ricaptazione:
  - antidepressivi triciclici
- Inibitori delle monoaminossidasi:
  - clorgilina
  - bargilina
- Attivi sui recettori:
  - clonidina
  - propranololo

D) **Attivi sulla trasmissione dopaminergica**
- Neurolettici

E) **Farmaci con meccanismo d'azione da definire**
- 1) Derivati dal propranololo:
  - meprobamato
  - fenaglicodolo
  - emilcamato
- 2) Prodotti a formula varia:
  - I) azaciclonolo
  - II) benactizina, pipetanato
  - III) buclizina, idrossizina, difenidramina
  - IV) clormezanone
  - V) ossifenamato
  - VI) mefenossalone
  - VII) ossanamide

quali è stata descritta in letteratura una risposta positiva nei modelli sperimentali utilizzati per valutare il possibile effetto ansiolitico di un farmaco. Non tutti i composti riportati sono attualmente in commercio o in fase di sperimentazione clinica.

COMPOSTI ATTIVI SULLA TRASMISSIONE GABAergica

Recettore del GABA

A seguito dell'osservazione che i più efficaci f. a. facilitano la trasmissione GABAergica, numerosi studi sono stati rivolti a valutare il possibile effetto antiansia di sostanze in grado di aumentare sia i livelli di GABA sia l'attività del recettore del GABA nel S.N.C. Tuttavia, i composti noti appartenenti a questa categoria di farmaci non presentano chiari effetti ansiolitici in clinica, e solamente alcuni di essi sono dotati di proprietà anticonflitto nell'animale di laboratorio.

Recettore delle benzodiazepine

Derivati 1,4-benzodiazepinici

Questi derivati rappresentano ancor oggi la più numerosa categoria di farmaci utilizzati in clinica nel trattamento dell'ansia in base alla loro selettività e bassa tossicità. Essi sono quindi utilizzati in campo sperimentale e clinico come farmaci di riferimento. Per la loro completa trattazione, si rimanda alla voce BENZODIAZEPINE*.

Derivati non benzodiazepinici

1. *Derivati delle β-carboline*. – Rappresentano i primi composti conosciuti che, dopo essersi legati al RB, provocano effetti inversi a quelli delle benzodiazepine. I derivati fino a ora conosciuti vengono utilizzati per studi riguardanti l'etiopatogenesi dell'ansia a livello sperimentale. Alcune osservazioni suggeriscono l'ipotesi che questi composti diano inizio alla loro azione farmacologica legandosi al RB di tipo 1.

2. *Derivati delle triazolopiridazine*. – Il Cl 218.872 è un derivato delle triazolopiridazine dotato di proprietà farmacologiche che, unitamente a una maggiore capacità di legarsi al RB in determinate aree del S.N.C., hanno suggerito una selettività di azione sul RB di tipo 1. Va ricordato proprio perché attraverso gli studi con questo composto è stato possibile per la prima volta ipotizzare una pluralità di RB a livello centrale.

3. *Derivati delle pirazolochinoline*. – Il CGS 9896 è un derivato delle pirazolochinoline dotato di effetto anticonflitto nel test di Cook e Davidson, di deboli effetti anticonvulsivanti nei riguardi della bicucullina e del pentametilenetetrazolo (PTZ) nonché nel test della discriminazione con PTZ. Manca di effetti sedativi e miorilassanti.

Il prodotto è classificato come agonista parziale del RB con proprietà tipo agonista/antagonista. Infatti, a queste proprietà benzodiazepinosimili si associano la capacità di antagonizzare l'incoordinazione motoria e l'effetto anticonvulsivante nei riguardi dell'elettroshock indotti dal diazepam. Non è stato ancora chiarito se il suo effetto farmacologico è dovuto alla attivazione del RB tipo 1 o di quello cosiddetto «periferico». In presenza di GABA, si osserva un aumento della sua affinità di entità inferiore a quella osservata con il diazepam.

Il capostipite di questa categoria, noto con la sigla CGS 8216, presenta un profilo farmacologico simile ma di efficacia assai inferiore rispetto a farmaci in grado di provocare l'ansia nell'uomo (cosiddetti agonisti inversi del RB). È noto anche un altro derivato, CGS 9895, avente proprietà farmacologiche simili al CGS 9896.

4. *Suriclone*. – Derivato dei ciclopirroloni dotato di un profilo farmacodinamico simile a quello delle benzodiazepine. Mostra effetti anticonflitto nel test di Cook e Davidson, anticonvulsivante nei riguardi della bicucullina, del pentametilenetetrazolo e dell'elettroshock, nonché effetti miorilassante e antiaggressivo.

Il profilo dell'ipnogramma osservato nel ratto con questo composto è simile a quello del diazepam. Pur se è in grado di facilitare la trasmissione GABAergica, legandosi con alta affinità al RB, alcune evidenze suggeriscono che o il sito di legame nel S.N.C. dove il suriclone inizia la sua attività è diverso dal RB, ma è a esso funzionalmente collegato con un meccanismo allosterico, oppure il recettore, in presenza del suriclone, assume una conformazione diversa da quella che assume in presenza di benzodiazepine.

In clinica, il composto è dotato di effetti ansiolitici, in alcuni casi superiori a quelli delle benzodiazepine, con scarso effetto sulla vigilanza. L'effetto antiansia non va incontro al fenomeno di tolleranza a seguito di somministrazione ripetuta per 1 anno. A dosi nettamente superiori a quelle ansiolitiche può provocare sonnolenza, nonché sensazione di instabilità e astenia. Antagonizza inoltre la riduzione della *performance* indotta dall'alcol. Infine, la tendenza all'abuso è simile a quella dei derivati benzodiazepinici.

5. *Alpidem*. – Derivato delle imidazopiridazine dotato di effetti anticonflitto. Questo composto ha la peculiare caratteristica, unica al momento, di legarsi ai RB di tipo 1 e a quelli definiti periferici, con maggiore affinità per questi ultimi, ma non a quelli di tipo 2.

Non sono ancora disponibili informazioni sulla sua efficacia clinica come ansiolitico. Un suo analogo, lo zolpidem, è stato introdotto in clinica come ipnotico.

6. *PK 8165*. – Derivato della chinoleina classificato come agonista parziale è dotato di effetto anticonflitto nel test di Vogel, ma sprovvisto di effetti atassici, sedativi e anticonvulsivanti. Mancano informazioni su eventuali studi clinici.

7. *EMD 28442*. – Derivato dell'adenosina che presenta lo stesso spettro di azione delle benzodiazepine. Dopo somministrazione *in vivo* e nelle prove *in vitro* provoca un aumento del numero dei RB. Mancano informazioni su eventuali studi clinici.

8. *MK 801*. – Derivato delle dibenzocicloeptenimine presenta un'attività anticonflitto nel test di Vogel e anticonvulsivante nei riguardi della bicucullina. Tali effetti sembrano essere mediati indirettamente dai RB in quanto il composto non si lega al RB nei test *in vitro*, ma dopo somministrazione *in vivo* aumenta la capacità di legame delle benzodiazepine sul RB. La sua azione farmacologica sembra essere mediata dall'interazione di tipo non competitivo con il recettore dell'ac. n-metil-D-aspartico. Si lega tuttavia, con alta affinità, al recettore della fenciclidina e della n-metilnormetazocina.

Dati clinici mostrano l'assenza di effetti ansiolitici ma piuttosto la comparsa di agitazione.

9. *Fominoben*. – Derivato delle benzilanilidi, utilizzato in clinica come antitussivo ad azione centrale, che, contrariamente agli altri antitussivi (quali la codeina), stimola l'attività respiratoria. Provoca un aumento dell'attività esplorativa nel test dei due compartimenti e a dosi superiori riduzione di quella motoria nonché effetto anticonvulsivante nei confronti del pentametilenetetrazolo.

La sua azione farmacodinamica sembra essere mediata in parte dal RB. Il suo legame con questi recettori è potenziato in presenza di GABA.

10. *Pirazolopiridine*. – In questa categoria sono conosciuti il cartazolato, l'etazolato e il tracazolato. Mostrano attività anticonflitto solo nel test di Vogel, ma non in quello di Geller, e nel test dei due compartimenti di Boissier. Rispetto alle benzodiazepine hanno un minore effetto sedativo (non potenziano l'azione dell'etanolo). Mostrano, inoltre, un'attività anticonvulsivante nei riguardi della bicucullina e del pentametilenetetrazolo. Non è noto il loro meccanismo d'azione che sembra coinvolgere indirettamente i RB. Infatti, non si legano a questi recettori, ma *in vitro* il prodotto aumenta l'affinità delle benzodiazepine sul RB, nonché il numero dei recettori del GABA. Studi clinici hanno chiaramente dimostrato l'effetto ansiolitico del cartazolato.

Recettore dei barbiturici

Barbiturici

Sono farmaci ormai superati per il trattamento dell'ansia in clinica (v. BARBITURICI*). Contrariamente al loro declino in campo clinico, persiste un largo interesse in campo scientifico per lo studio del loro meccanismo d'azione.

Questi farmaci inibiscono l'attività di strutture cerebrali che controllano la vigilanza. A concentrazioni *in vitro* leggermente superiori a quelle attive sulla trasmissione GABAergica, i barbiturici riducono anche l'attività di neurotrasmettitori eccitatori, quali acetilcolina, ac. aspartico e ac. glutammico e sono in grado di bloccare i canali del sodio. Come le benzodiazepine, disinibiscono il comportamento soppresso da eventi punitivi e frustrazioni. Tali effetti sono presenti in un ristretto margine di dose in quanto il limite fra la dose ansiolitica e quella francamente sedativa è assai ristretto sia in campo sperimentale che in quello clinico. Mostrano inoltre effetti amnesici, miorilassanti e provocano atassia.

La loro capacità di indurre tolleranza, soprattutto su base farmacocinetica, è ampiamente nota. Questa è dovuta alla stimolazione degli enzimi microsomali epatici che accelerano la loro eliminazione sia negli animali di laboratorio che nell'uomo.

Inducono dipendenza fisica, come emerge dalla comparsa di una sindrome di astinenza a seguito di sospensione improvvisa del trattamento. Questa è caratterizzata da sintomi di eccitazione del S.N.C. più marcati che non con le benzodiazepine (iperreattività motoria, rigidità muscolare, alterazioni del ritmo sonno-veglia, possibile comparsa di convulsioni dopo stimoli esogeni o spontaneamente).

COMPOSTI ATTIVI SULLA TRASMISSIONE SEROTONINERGICA

Come detto in precedenza, farmaci che riducono la trasmissione serotoninergica possono presentare risposte simili a quelle dei f. a. in alcuni modelli sperimentali, quali i test di conflitto, esplorazione di un camino sollevato, esplorazione dei due compartimenti (ritanserina, cinnanserina, ketanserina, ciproeptadina e metisergide), nonché in test di conflitto e di valutazione dell'interazione sociale (*p*-clorofenilalanina o *p*CPA). Tuttavia, va notato che, rispetto alle benzodiazepine, essi mostrano efficacia con un margine ristretto di dose con il vantaggio dell'assenza di effetti sedativi. In generale, questi farmaci sono in grado di rimuovere efficacemente l'ansia nei nevrotici e nei depressi.

Pirimidilpiperazine

Questa categoria comprende il buspirone (v.*), l'isapirone e il gepirone. Questi composti attivano selettivamente i recettori serotoninergici del tipo 5-HT_{1A} soprattutto a livello delle aree del sistema limbico (setto, ippocampo e corteccia entorinale) e del nucleo dorsale del rafe. Il buspirone presenta analogie strutturali con i butirrofenoni e interferisce anche sulla trasmissione dopaminergica. In clinica ha mostrato efficacia nel contenere l'ansia nevrotica, pari a quella del diazepam, ma con un minore effetto sedativo e un maggiore effetto sulle manifestazioni di aggressività. Ciò sarebbe in accordo con l'osservazione che questo prodotto è più efficace nell'ansia scatenata da uno stress imprevisto (riferibile all'ansia nevrotica), mentre le benzodiazepine sono efficaci in quella scatenata da uno stress atteso. Alcuni AA. riferiscono una minore efficacia di questo composto in soggetti che in passato hanno assunto ansiolitici benzodiazepinici (l'assenza dell'effetto euforizzante delle benzodiazepine potrebbe essere la causa dell'assenza di risposta in tali pazienti). Inoltre è stato visto che non produce dipendenza fisica.

Dal punto di vista farmacodinamico, questi prodotti presentano una minore attività anticonflitto nei test di Geller e Vogel rispetto alle benzodiazepine, ma chiari effetti antiaggressivi nei roditori e socializzanti nel ratto e nella scimmia, mentre nel piccione l'effetto anticonflitto è sovrapponibile a quello del diazepam. Mancano di proprietà sedative o di potenziamento degli effetti dell'alcol e dei barbiturici, non bloccano la sindrome di astinenza da questi ultimi. Non mostrano, infine, attività anticonvulsivante e miorilassante. L'isapirone provoca un aumento dei periodi di vigilanza nel tracciato elettroencefalografico; dopo somministrazione *in vivo* provoca un aumento della densità del RB nel S.N.C.

Il *buspirone* mostra effetti ansiolitici con una efficacia sovrapponibile a quella del diazepam in soggetti con ansia generalizzata e nell'ansia associata a depressione. Tuttavia, l'effetto inizia con una latenza superiore a quella delle benzodiazepine. Non è dotato di effetti ipnoticosedativi, anticonvulsivanti o miorilassanti né potenzia l'effetto dei farmaci sedativi. Presenta una scarsa incidenza di effetti collaterali (quali cefalea, nervosismo, parestesie, sensazione di malessere e disturbi dell'apparato digerente) e non sono descritti fenomeni di abuso o comparsa di dipendenza. L'assorbimento è completo dopo somministrazione per via orale, ma viene ridotto in presenza di cibo. Nel sangue è presente in forma legata per il 95%. Il prodotto di metabolizzazione, 1-(-2-pirimidil)-piperazina, è dotato delle stesse proprietà farmacodinamiche del buspirone. Presenta un'emivita di 2-8 h e viene eliminato attraverso le urine (65%) e le feci (35%). Per più ampi particolari, v. BUSPIRONE*.

COMPOSTI ATTIVI SULLA TRASMISSIONE ADRENERGICA E NORADRENERGICA

Alcuni *antidepressivi triciclici* (amitriptilina, trimipramina e doxepina) presentano interessanti proprietà sedative e rappresentano i farmaci di prima scelta nei pazienti depressi, anche se occorre usare notevole cautela a causa dei loro effetti collaterali. V. ANTIDEPRESSIVI FARMACI*.

Gli *antagonisti delle monoaminossidasi* (clorgilina, toloxatone e pargilina) sono inattivi nei test di conflitto. Alcuni pazienti sofferenti per ansia associata a disturbi fobici sembrano rispondere positivamente a fenelzina e tranilcipramina. La loro utilizzazione nel trattamento dell'ansia rimane tuttavia assai controversa. V. MONOAMINOSSIDASI, INIBITORI DELLE; V. anche: ANTIDEPRESSIVI FARMACI*.

L'utilizzazione dei *β-bloccanti* è giustificata dal fatto che i sintomi somatici (palpitazioni, tremori e disturbi dell'apparato gastroenterico) presenti nei soggetti ansiosi sono legati ad alterazioni del sistema nervoso simpatico. I risultati del loro impiego clinico per combattere queste manifestazioni sono positivi. Tuttavia, nella cefalea e negli altri sintomi dell'ansia sono del tutto inattivi. Soggetti ansiosi con marcata componente fobica possono anche subire peggioramenti.

FARMACI ATTIVI SULLA TRASMISSIONE DOPAMINERGICA

I farmaci *antipsicotici* o *neurolettici* (clorpromazina, tioridazina e trifluorperazina) presentano, in ragione delle loro proprietà sedative, effetti antiansia in clinica. Questi si osservano a dosi inferiori del 50% rispetto a quelle in grado di esercitare azione antipsicotica. Tuttavia, anche a questo

dosaggio possono provocare effetti collaterali sul sistema autonomo (secchezza delle mucose e vertigini), talvolta associati a comparsa di lievi segni di alterazioni del sistema extrapiramidale e/o a note di discinesia tardiva.

Presentano, tuttavia, il vantaggio dell'assenza di fenomeni di dipendenza. La loro indicazione è rivolta al trattamento a breve termine in soggetti sottoposti a psicoterapia e con una storia clinica di dipendenza da altri farmaci depressivi (ad es. benzodiazepine o barbiturici). Tuttavia, occorre notevole cautela nel trattamento della sindrome di astinenza da questi ultimi farmaci, in quanto in questa fase si determina una riduzione della soglia convulsiva. Il trattamento e il dosaggio devono essere frequentemente rivisti per verificare la reale esistenza di un giovamento nonché l'eventuale comparsa di effetti tossici.

FARMACI CON MECCANISMO D'AZIONE DA DEFINIRE

È nota tutta una serie di composti dotati di effetti ansiolitici che sono stati utilizzati in passato e il cui meccanismo di azione non è stato mai chiaramente definito. Attualmente, non sono più utilizzati in clinica.

Fra questi il più noto è stato il *meprobamato* (v.) dotato di proprietà miorilassanti, anticonvulsivanti, sedative e che, inoltre, prolunga il sonno da barbiturici. L'effetto anticonvulsivo è assai debole e diretto verso gli attacchi di piccolo male ma non verso quelli di grande male. Non è noto il suo meccanismo d'azione, ed è stato visto che il composto non modifica l'attività del sistema GABAergico; il prodotto ebbe molto successo in passato, ma attualmente non è più utilizzato nella pratica clinica.

CONSIDERAZIONI SULL'IMPIEGO CLINICO DEGLI ANSIOLITICI

L'ansia rappresenta un'espressione della condizione umana che viene scatenata dalla presenza o dalla minaccia di eventi ritenuti soggettivamente negativi per l'integrità fisica e/o psichica dell'individuo. L'ansia può quindi essere considerata un'esperienza biologicamente protettiva, in quanto attiva uno stato di attenzione nonché di allerta fisiologica e psicologica che permette all'individuo di impostare e fornire risposte adeguate a un determinato evento. L'ansia sconfina nella patologia *sensu stricto* sia quando appare sproporzionata rispetto allo stimolo che la promuove (eventi o situazioni apparentemente innocue), sia allorché le sue manifestazioni cliniche sono eccessive per intensità e durata. Occorre tuttavia tenere presente che la reazione individuale agli stimoli esterni è legata soprattutto al profilo emotivo del soggetto e quindi una netta demarcazione fra ansia «fisiologica» e «patologica» in alcune situazioni è difficilmente delineabile.

Sulla base di tali considerazioni, in determinate condizioni il controllo dell'ansia mediante intervento farmacologico può essere validamente sostituito con trattamenti psicoterapeutici e/o pedagogici. Uno stato di ansia è sintomatico nella maggior parte della patologia psichiatrica e può risentire positivamente del trattamento indirizzato verso la patologia primaria.

Va ricordato che i f. a. attualmente noti non curano l'ansia. La loro somministrazione è solamente rivolta a contenerne i sintomi senza agire sulla sua etiologia. Nell'ansia situazionale o reattiva, la loro somministrazione può anche essere evitata mentre nell'ansia patologica il trattamento con questi farmaci è in grado di contenerne i sintomi (apprensione, iperreattività, tensione motoria).

Bibliografia

Bellantuono C., Reggi V. *et al.*, *Drugs*, 1980, **19**, 195.
Chopin P., Briley, *T.I.P.S.*, 1987, **8**, 383.
Cook L., Longo V. G. eds., *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1985, **23**, 637.
Cooper S. J., Kirkham T. C., Estal L. B., *T.I.P.S.*, 1987, **8**, 180.
Costa E., Lal H. eds., *Neuropharmacology*, 1983, **22**, 1421.
Costa E., Berkovich A., Guidotti A., *Life Sci.*, 1987, **41**, 799.
Edwards J. G., *Drugs*, 1981, **22**, 495.
Garattini S., Mussini E., Randall L. O. eds., *The Benzodiazepines*, 1973, Raven Press, New York.
Greenblatt D. J., Shader R. I., Abernethy D. R., *N. Engl. J. Med.*, 1983, **309**, 354 (Part 1); 410 (Part 2).
Greenblatt D. J. *et al.*, *Drugs Metab. Rev.*, 1983, **14**, 251.
Grey J. A., *Behav. Brain Sci.*, 1982, **5**, 469.
Haefely W., *Discovery Pharmacol.*, 1983, **1**, 270.
Kanto J. H., *Drugs*, 1982, **23**, 354.
Lader M., Petrusson H., *Drugs*, 1983, **25**, 514.
Owens R. T., Tyrer P., *Drugs*, 1983, **25**, 385.
Stephens D. N., Jensen L. H. eds., *Brain Res. Bull.*, 1987, **19**, 291.
Treit D., *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 1985, **9**, 203.

MARINO MASSOTTI

ANTIACIDI [v. vol. II, col. 125]

Farmacologia

Gli antiacidi sono sostanze in grado di consumare nel lume gastrico gli ioni H^+ prodotti dalle cellule parietali, senza interferire direttamente con il processo di secrezione ma interagendo passivamente, in virtù delle loro capacità chimicofisiche, con il contenuto intragastrico. Tutti gli a. reagiscono con l'ac. cloridrico secondo una reazione di neutralizzazione che porta alla formazione di un sale + acqua. Le differenze tra i vari a. riguardano il loro potere neutralizzante, la loro rapidità di reazione con l'HCl e i loro effetti collaterali gastrointestinali e sistemici. I composti antiacidi principali usati a questo scopo sono 4: il bicarbonato di sodio, il carbonato di calcio, l'idrossido di magnesio e l'idrossido di alluminio (da soli o, più spesso, in combinazione). Dal punto di vista chimico essi vengono distinti in due categorie a seconda che la loro reattività dipenda dalla porzione anionica della molecola, come nel caso del bicarbonato di sodio e del carbonato di calcio (a. anionici, detti anche *sistemici*) o dalla porzione cationica, come nel caso dell'idrossido di alluminio e di magnesio (a. cationici, detti anche *non sistemici*).

Bicarbonato di sodio

Il bicarbonato di sodio è un sale altamente solubile in acqua che reagisce quasi istantaneamente con l'ac. cloridrico:

$$NaHCO_3 + HCl = NaCl + CO_2 + H_2O$$

A causa della bassa solubilità acquosa dell'anidride carbonica, che si traduce in una continua perdita di CO_2, la reazione è praticamente irreversibile. I prodotti di tale reazione sono svuotati rapidamente dallo stomaco e, pertanto, la durata dell'effetto antiacido è molto breve. La somministrazione di $NaHCO_3$ comporta l'immissione, nel liquido extracellulare, di una quantità di $NaHCO_3$ pari a quella ingerita; se si tiene conto che 2 g di bicarbonato di sodio (in grado di neutralizzare circa 25 mEq di HCl, ovvero una quantità relativamente bassa) contengono lo stesso quantitativo di sodio presente in 13 g di sale da cucina, si comprende come dosaggi elevati di tale a. possano indurre ritenzione idrica e alcalosi metabolica.

Carbonato di calcio

Il carbonato di calcio è meno solubile in acqua rispetto al bicarbonato di sodio e reagisce più lentamente con l'ac. cloridrico:

$$CaCO_3 + 2HCl = CaCl_2 + H_2O + CO_2$$

La reazione con l'acido è spostata verso destra dalla continua perdita di CO_2 e dalla superiore solubilità del $CaCl_2$. A differenza del sodio, lo ione calcio può reagire con il carbonato o con altri ioni a formare, per la bassa solubilità dei prodotti, dei sali. Per uno stesso quantitativo di acido neutralizzato, il $CaCO_3$ provoca un'immissione nel liquido extracellulare di una quantità di bicarbonato 10 volte inferiore rispetto a quella indotta da $NaHCO_3$, ed è quindi meno propenso a dare alcalosi metabolica. Nonostante la gran parte del carbonato di calcio rimanga nell'intestino, una piccola quota di calcio viene assorbita sotto forma di cloruro di calcio ed è sufficiente per provocare un'ipersecrezione acida ritardata, detta anche «rimbalzo acido». Tale fenomeno sembrerebbe legato, in parte a una stimolazione della liberazione di gastrina indotta dall'ipercalcemia, in parte a un effetto di stimolazione diretta delle cellule parietali a opera del calcio. Questi inconvenienti limitano l'impiego, soprattutto a lungo termine, del carbonato di calcio.

Idrossido di magnesio

L'idrossido di magnesio è un composto poco solubile che reagisce prontamente con l'ac. cloridrico producendo un cloruro piuttosto solubile:

$$Mg(OH)_2 + 2HCl = MgCl_2 + 2H_2O$$

Tuttavia, a differenza degli a. anionici, la reazione di idrolisi è possibile solo a un pH di 8,5, che raramente viene raggiunto nell'ambiente intestinale. Benché l'idrossido di magnesio sia considerato un a. non sistemico, si ritiene che dal 5 al 10% del magnesio contenuto possa essere assorbito per poi venire eliminato per via renale. Per tale motivo il composto è pericoloso nei pazienti con insufficienza renale, nei quali può indurre ipermagnesiemia. Sotto certi aspetti il magnesio assomiglia al calcio. I suoi sali, infatti, sono relativamente poco solubili e ciò può dar luogo a precipitati in quei tratti di intestino ove siano presenti apprezzabili quantità di fosfato o carbonato. Un problema legato all'uso dell'idrossido di magnesio è la sua tendenza a dare diarrea. Per tale motivo questo composto viene di solito associato o alternato ad agenti costipanti, come l'idrossido di alluminio.

Idrossido di alluminio

L'idrossido di alluminio può teoricamente reagire con 3 moli di acido per produrre il tricloruro di alluminio, sale altamente solubile:

$$Al(OH)_3 + 3HCl = AlCl_3 + 3H_2O$$

Questo composto, ai valori di pH abitualmente presenti nell'intestino, subisce una parziale idrolisi con formazione di vari clorossidi, relativamente solubili in acqua, che abbassano l'effettiva capacità neutralizzante del farmaco a circa l'80% del suo valore teorico.

Sebbene l'idrossido di Al sia comunemente considerato un a. non sistemico, si ha, di fatto, un certo assorbimento del catione a livello intestinale; la frazione assorbita è, tuttavia, modesta e tale da non elevarne significativamente i livelli ematici, se non nei pazienti con insufficienza renale (v. ALLUMINIO*). Gli ioni Al^{+} tendono a formare, nell'ambiente intestinale, composti con varie sostanze, quali fluorati e fosfati, riducendone l'assorbimento (il che può portare, alla lunga, a una deplezione del *pool* endogeno di fosfati), e anche con gli acidi biliari. A quest'ultima azione, e alla conseguente riduzione della normale azione diarrogena degli acidi biliari, viene imputato il noto effetto costipante dell'idrossido di Al.

Basi razionali dell'attività antiulcera degli antiacidi

Lo scopo principale della terapia con a. è quello di elevare il pH intragastrico, riducendo in tal modo anche il quantitativo di acido che si riversa in duodeno e consentendo, quindi, una sua più rapida neutralizzazione a opera dei bicarbonati pancreatici. Inoltre, l'aumento del pH gastrico comporta sia una riduzione della conversione di pepsinogeno a pepsina che dell'attività di questo enzima; nel caso, poi, in cui il pH gastrico sia mantenuto a valori superiori a 5, la pepsina viene inattivata irreversibilmente. Gli a. di uso corrente, e in particolare l'idrossido di Al, hanno capacità di adsorbire gli acidi biliari a valori di pH compresi tra 4 e 7, per poi liberarli nuovamente nell'intestino tenue a pH lievemente alcalino; gli acidi biliari esercitano il massimo danno nei confronti della mucosa gastrica allo stato non ionizzato, ovvero a pH < 3; l'a., elevando il pH, aumenta la quota ionizzata degli acidi biliari, riducendone quindi la lesività. Queste proprietà hanno un rilevante valore terapeutico potenziale in quelle condizioni nelle quali il reflusso duodenogastrico di bile svolge un importante ruolo patogenetico (ad es. nell'ulcera gastrica).

Un'altra importante proprietà degli a. è quella di formare un film protettivo sulla mucosa, in particolare sulle zone di lesione peptica, riducendo la retrodiffusione degli ioni H^+ nella mucosa stessa. Nel ratto, infine, ma non nell'uomo, è stato dimostrato un effetto citoprotettivo delle preparazioni antiacide a base di idrossido di Al, presumibilmente mediato dalla sintesi di prostaglandine endogene gastriche. A questa proprietà degli a. si attribuisce oggi grande importanza nel processo di cicatrizzazione dell'ulcera. Ciò, soprattutto, in considerazione delle recenti osservazioni che bassi dosaggi giornalieri di a., provvisti quindi di ridotto potere neutralizzante, sono comunque efficaci nel promuovere la cicatrizzazione dell'ulcera peptica.

Gli antiacidi nell'ulcera duodenale

I primi studi clinici controllati sull'efficacia degli a. nella terapia a breve termine dell'ulcera duodenale risalgono a circa 10 anni fa. In questi lavori si dimostrò che elevati dosaggi giornalieri di composti a base di idrossido di Al e Mg (30 ml somministrati 1 e 3 h dopo i 3 pasti, e la sera prima di coricarsi) erano superiori al *placebo* e paragonabili alla cimetidina nel promuovere la cicatrizzazione dell'ulcera. Il razionale dell'impiego di dosi così elevate e frazionate consisteva nell'ipotesi che, per avere l'azione cicatrizzante, fosse necessario mantenere il pH intragastrico a valori elevati durante tutte le 24 h. Studi più recenti, invece, hanno dimostrato che anche dosaggi inferiori e più refratti (4 volte al dì, 1 h dopo i 3 pasti e prima di coricarsi) sono ugualmente efficaci nel cicatrizzare l'ulcera duodenale. Tali regimi consentono anche un buon controllo della sintomatologia ulcerosa e si sono dimostrati privi di rilevanti effetti collaterali.

Alcuni recenti studi suggeriscono la potenziale utilità degli a., al pari degli H_2-antagonisti, anche nella profilassi dell'ulcera duodenale; resta tuttavia da confermare, su più ampie casistiche, l'assenza di significativi effetti collaterali per trattamenti così prolungati.

Gli antiacidi nell'ulcera gastrica

La potenziale utilità degli a. nella terapia a breve termine dell'ulcera gastrica benigna è ancora da stabilire. Infatti, i risultati degli unici 2 *trials* clinici controllati, nei quali l'a. veniva confrontato con il *placebo*, pubblicati finora in letteratura, sono controversi, mentre dagli studi comparativi con H_2-bloccanti emerge una superiorità, seppur lieve, di quest'ultimo tipo di trattamento. Più precisamente, i tassi

di guarigione endoscopica che si raggiungono dopo 4 settimane di terapia con H_2-bloccanti vengono ottenuti alla 6ª settimana di un trattamento con a.

A tutt'oggi, non esistono, invece, in letteratura studi controllati sull'impiego degli a. nella terapia di mantenimento dell'ulcera gastrica.

Bibliografia

Bianchi Porro G., Grossi E. *et al.*, *Gli antiacidi*, in G. Bianchi Porro, G. Tognoni, *I farmaci delle malattie gastroenteriche*, 1984, Pensiero Scientifico, Roma, p. 38.

Bianchi Porro G., Richardson C. T., *Antiacids in Peptic Ulcer Disease. State of the Art*, 1988, Cortina International, Verona.

GABRIELE BIANCHI PORRO E FABRIZIO PARENTE

ANTIAGGREGANTI PIASTRINICI: v. PIASTRINICI ANTIAGGREGANTI (XI, 1906); PIASTRINICI ANTIAGGREGANTI*.

ANTIANDROGENI

F. *antiandrogènes*. - I. *antiandrogens*. - T. *Antiandrogenen*. - S. *antiandrógenos*.

SOMMARIO

Definizione e introduzione

Il termine di «antiandrogeni», secondo Dorfmann, dovrebbe essere impiegato solo per indicare quei composti che, mediante meccanismo competitivo esercitato sugli organi bersaglio, sono capaci di opporsi agli effetti degli androgeni, ossia il diidrotestosterone (DHT), forma attiva del testosterone, l'androstenedione, il deidroepiandrosterone (sia nella forma libera [DEA] che in quella coniugata con il solfato [DEAS]) (v. SESSUALI ORMONI; SURRENALI GHIANDOLE). Malgrado che sia il DEA che il DEAS non esplichino di per sé una azione androgenica significativa, vengono comunque considerati come tali per essere precursori dell'androstenedione e del testosterone, dai quali si origina, soprattutto a livello cellulare, la forma attiva, il DHT.

Nella pratica clinica tuttavia vengono ritenuti e usati come a. vari gruppi di composti capaci di ridurre, minimizzare o risolvere condizioni di iperandrogenismo, ossia di un eccesso di effetti mascolinizzanti, derivante da una serie di meccanismi patogenetici di tipo ipersecretivo, costituzionale, dismetabolico o tumorale. Sono composti appartenenti a diverse classi farmacologiche, capaci di ridurre selettivamente la funzione steroidogenetica dell'ovaio o del surrene, o riducendo l'attività della 5-alfareduttasi, responsabile della conversione del testosterone in DHT, o ancora aumentando la sintesi di SHBG (*Sex Hormone Binding Globulin*) proteina veicolante alcuni degli ormoni androgeni, riducendo la quota di steroidi «liberi» e perciò biologicamente attivi.

Poiché l'iperandrogenismo è patologia multifattoriale ed eterogenea, l'impiego di farmaci a. non può prescindere da un preliminare orientamento diagnostico. Ciò per evitare che forme di iperandrogenismo prevalentemente surrenalico vengano trattate con farmaci a effetti ovarici, e così via.

Cenni sugli androgeni e sulle patologie iperandrogeniche

Come si sa, il testosterone è il principale androgeno circolante e viene prodotto sia dall'ovaio che dal surrene. Circa il 50% del testosterone circolante, in condizioni normali, è di derivazione periferica, ossia extraghiandolare, per conversione dall'androstenedione, mentre il 25% è secreto dall'ovaio e l'altro 25% dal surrene. Il DEAS è di derivazione quasi esclusivamente surrenalica, mentre il DEA lo è per il 90%. Il testosterone circolante è legato per circa l'80% alla SHBG, per il 19% è debolmente legato all'albumina, e solo per l'1% è libero. L'effetto androgeno dipende principalmente dalla frazione non legata, che può muoversi liberamente dal compartimento vascolare all'interno delle cellule bersaglio, e probabilmente anche dalla quota veicolata dall'albumina, cui è debolmente legato. Invece, per quanto riguarda gli altri androgeni normalmente presenti, meno del 10% è legato all'SHBG e l'85% è legato all'albumina restando quindi largamente attivo.

In alcune patologie iperandrogeniche, come ad es. nell'acne e nell'irsutismo, si osserva spesso una diminuita produzione dell'SHBG: pertanto, il tasso di testosterone libero e biologicamente attivo è elevato, mentre il testosterone totale può risultare modicamente aumentato o addirittura normale. Mentre in condizioni normali circa il 50% del testosterone circolante deriva dalla conversione periferica dall'androstenedione, nelle donne irsute solo il 25% del testosterone deriva dalla conversione periferica, essendo la quota maggiore dovuta alla secrezione ghiandolare diretta. Infine, in altri casi, si può trattare di una aumentata capacità periferica, a livello dell'organo bersaglio, di convertire il testosterone in DHT, spesso per fattori costituzionali e/o genetici.

Questa enorme variabilità patogenetica spesso è tale da produrre difficoltà diagnostiche enormi, così da giustificare il mantenimento di sindromi «idiopatiche» di iperandrogenismo, a sottolineare la impossibilità di riconoscere quadri patogenetici precisi.

In ogni caso l'irsutismo (v. IPERTRICOSI, *irsutismi e virilismi surrenalici*; OVAIO, *irsutismo ovarico*; v. anche: SURRENALI GHIANDOLE) rappresenta comunque il segno più evidente e più sensibile di una condizione di iperandrogenismo. Con questo termine ci si riferisce a un eccesso soprattutto dei peli di tipo sessuale (barba, orecchie, naso, tronco, triangolo pubico superiore, parte temporale dello scalpo e vertice, che sono controllati dal testosterone), differenti da quelli cosiddetti ambosessuali (ascellari, triangolo pubico inferiore, che sono controllati dagli androgeni deboli, soprattutto di origine surrenalica) e dai peli non sessuali, a crescita regolata soprattutto da fattori costituzionali (sopracciglia, gambe, avambraccio, parte inferiore dello scalpo, la cui differenziazione e crescita sono controllate dall'ormone somatotropo).

Quindi, tenendo presente questa suddivisione dei peli, l'irsutismo può essere definito come crescita di peli pigmentati e midollari in aree del corpo, relativamente sensibili agli androgeni, ricoperte normalmente da peli non strutturati. Nei casi più gravi in cui compaiono anche alopecia temporale, ipertrofia del clitoride, alterazioni del tono della voce, aumento delle masse muscolari, modificazioni della *libido*, si parla di «virilizzazione». Si parla invece di «ipertricosi» quando si osserva un aumento dei peli non sessuali, quindi non influenzati dagli androgeni.

In aggiunta all'irsutismo, altri segnali ricorrenti di iperandrogenismo sono l'acne e la seborrea, più o meno associati a irregolarità mestruali, eventuale aumento della *libido*, ingrossamento del clitoride e, infine, segni marcati di mascolinizzazione.

Per una corretta descrizione clinica dell'*irsutismo* si dovrebbe ricorrere alla classificazione di Ferriman e Gallwey, dando un punteggio da 1 a 4 a seconda dell'entità della peluria nelle zone interessate (labbro superiore, mento, torace, addome, pube, parte interna delle cosce, zona interscapolare, glutei). O, più facilmente, si può ricorrere a una memorizzazione fotografica dei quadri clinici, utilizzando macchine fotografiche con obiettivo «macro» e con sviluppo immediato, valutando la situazione ad intervalli di 2-4 settimane, avendo prima avuto cura di rasare la zona interessata in modo da poter valutare non solo l'entità ma anche la velocità di crescita dei peli. Tali fotografie potranno essere ripetute durante il trattamento terapeutico permettendo così una più precisa valutazione dell'andamento clinico.

L'irsutismo di solito è associato a condizioni di anovulatorietà persistente. Sicché, la ricerca dei segni di anovulazione rappresenta una procedura diagnostica spesso fondamentale, come anche la esclusione, di fronte ai quadri più marcati, di eventuali patogenesi neoplastiche.

Generalmente il dosaggio del testosterone, del DEAS e dell'androstenedione plasmatici offre sufficienti possibilità diagnostiche, specie se valutati alla luce delle tropine ipofisarie: LH, FSH, PRL e TSH.

In presenza di un valore di testosterone maggiore di 2 ng/ml si può ipotizzare che la causa sia un tumore androgenosecernente ovarico. Infatti tali tumori secernono prevalentemente testosterone, mentre quelli surrenalici DEA. Comunque va sempre considerata la possibilità, se pur rara, di tumori surrenalici con valori normali di DEAS e dei 17-chetosteroidi, e valori elevati di testerone. Se il valore ematico del DEAS è molto elevato, maggiore di 7 μg/ml, si tratta verosimilmente di un irsutismo di origine surrenalica. Per poter fare una diagnosi differenziale tra tumori surrenalici e sindrome adrenogenitale, si procede con il test di inibizione al desametasone (2 mg per 4 volte al giorno per 5 giorni) e, quindi, si ripetono i dosaggi per DEAS, testosterone, androstenedione, 17-OH corticoidi, 17-OH progesterone. *a*) Se il DEAS è normalmente sopprimibile (inferiore a 500 ng/ml) siamo di fronte a una sindrome adrenogenitale (v. ADRENOGENITALE SINDROME). Per individuare l'enzima deficiente bisogna interpretare i risultati dei dosaggi effettuati e, eventualmente, esaminare gli altri steroidi intermedi; *b*) se il DEAS non è normalmente sopprimibile, è da sospettare la presenza di un tumore surrenalico. Invece se il testosterone è al di sopra dei valori normali, ma non supera i 2 ng/ml, associato a un aumento dell'androstenedione e del DEAS plasmatici, si tratta presumibilmente di un iperandrogenismo di origine ovarica non tumorale; infatti spesso tale quadro ormonale si associa a condizioni di anovulazione o ad altre patologie ovariche disfunzionali.

In alcuni casi, a quadri clinici di iperandrogenismo non si associano alti livelli degli androgeni nel plasma. Si può trattare di forme di irsutismo idiopatico in cui si ha un'aumentata sensibilità periferica a livello dell'organo bersaglio: l'unità pilosebacea. A livello della cellula del follicolo pilifero, infatti, c'è un aumento dell'attività enzimatica della 5-alfareduttasi e/o del numero dei recettori per gli androgeni.

Farmaci antiandrogeni comunemente utilizzati

Ciproterone acetato

Il ciproterone acetato (Androcur®) è uno steroide sintetico derivato dal 17-idrossiprogesterone. La sua azione antiandrogena fu scoperta casualmente perché provocava femminilizzazione in feti maschi se somministrato a ratte gravide. È assorbito completamente per via orale, e non viene modificato dal fegato. Esso è altamente lipofilo: pertanto nelle pazienti obese può mancare l'emorragia da sospensione in quanto il tempo di eliminazione dal tessuto adiposo è maggiore. Il ciproterone esplica il suo effetto antiandrogeno competendo con gli androgeni per i recettori delle cellule bersaglio. La riduzione dell'attività 5-alfareduttasica, osservata in donne irsute trattate con ciproterone in associazione con etinilestradiolo, è probabilmente causata sia dalla riduzione degli androgeni circolanti (infatti l'attività di tale enzima è androgenodipendente), che dall'effetto diretto esercitato dall'etinilestradiolo. Il ciproterone esplica inoltre un'induzione enzimatica a livello epatico aumentando la clearance e la metabolizzazione degli androgeni. Il ciproterone ha una potente azione progestinica capace di inibire la secrezione di LH e degli androgeni ovarici. Per il suo forte potere antiandrogeno può provocare femminilizzazione di feti maschi se somministrato inavvertitamente nel primo trimestre di gravidanza. Perciò e per la frequente presenza di irregolarità mestruali associate alla sua somministrazione, è necessario prescriverlo in continuazione con estrogeni in modo da ottenere un effetto contraccettivo. In tal modo si viene anche a utilizzare l'effetto di stimolo che quelli esercitano sulla sintesi di SHBG, responsabile anch'essa di un effetto antiandrogeno, da riduzione della quota libera del testosterone. È stata anche dimostrata un'attività glicocorticoide del ciproterone; questo sembra avere un effetto inibitorio sulla secrezione dell'ACTH quando somministrato in bambini per il trattamento della pubertà precoce.

Il ciproterone è anche disponibile in compresse da 2 mg in associazione a 25 mg di etinilestradiolo (Diane®). Questa forma combinata è indicata nel trattamento dell'irsutismo di media e lieve intensità. Nelle forme gravi si preferisce una terapia sequenziale inversa utilizzando 50 o 100 mg di ciproterone dal 5° al 15° giorno del ciclo + 0,05 mg di etinilestradiolo dal 5° al 25° giorno. Effetti collaterali possono essere aumento di peso, diminuzione della *libido*, stanchezza. Dopo 6-8 settimane di trattamento si osserva un miglioramento del quadro acneico, mentre una riduzione della crescita pilifera si ha generalmente dopo 6-9 mesi.

Associazioni estroprogestiniche

Alcune associazioni estroprogestiniche, spesso prescritte per la presenza di irregolarità mestruali, trovano una razionale utilizzazione per proseguire una terapia d'attacco iniziata con ciproterone acetato. Si utilizzano tali associazioni sia per l'effetto antigonadotropo di estrogeni e progestinici che per l'effetto positivo sulla sintesi di SHBG. È da tener presente che alcuni estroprogestinici risultano meno efficaci nel trattamento dell'acne e dell'irsutismo se contengono 19-norprogestinici (Trigynon®, Trinordiol®, Trinovum®), che possono esercitare un effetto androgeno riducendo la sintesi di SHBG.

Spironolattone

Lo spironolattone è un diuretico che agisce in senso antiandrogenico, sia inibendo la biosintesi degli androgeni ovarici sia per competizione con gli androgeni a livello dei loro recettori nel follicolo pilifero. Negli animali è dimostrata la diminuzione dell'attività microsomale del citocromo P-450 ovarico, della 17-betaidrossilasi e della 17, 20-desmolasi del surrene, con conseguente diminuzione della secrezione androgenica. Le dosi impiegate si aggirano tra i 50 e i 200 mg/*die* dal 4° al 21° giorno del ciclo, per almeno 9 mesi (Aldactone®, Idrolattone®, Sincomen®, Uractone®, etc.). Tra gli effetti collaterali si può osservare un aumento della diuresi nei primi giorni di trattamento. Alcuni AA. hanno osservato, alla dose di 200 mg/*die*, casi di metrorragia che talvolta scomparivano diminuendo il dosaggio. Tale inconveniente può essere risolto con l'aggiunta di un progestinico negli ultimi 10 giorni del ciclo. Lo spironolattone, possedendo una potente azione antiandrogena a livello recettoriale, può causare femminilizzazione in feti maschi se somministrato inavvertitamente nel corso del primo trimestre di gravidanza. Pertanto è opportuno adottare misure contraccettive durante il trattamento.

Progestinici (progesterone)

Nelle pazienti che presentano controindicazioni alla pillola combinata, si possono ottenere buoni risultati con l'uso del medrossiprogesterone acetato (Depo-Provera®), 150 mg i. m. ogni 3 mesi, o con l'uso del Provera® *per os*, 30 mg/*die*; il progestinico, oltre a determinare l'inibizione del LH e quindi della secrezione androgenica dell'ovaio, aumenta la clearence del testosterone come effetto dell'induzione enzimatica che il progestinico esercita a livello epatico.

Sono scarsamente utilizzati.

Glicocorticoidi

Se l'aumentata produzione di androgeni è prevalentemente o interamente di origine surrenalica, come avviene nella iperplasia surrenalica insorta in età adulta, è indicato il trattamento con glicocorticoidi. In questi casi, per ridurre la produzione di androgeni surrenalici vengono impiegati il desametasone alla dose di 0,5-0,75 mg/*die* (Decadron®), oppure il prednisone alla dose di 5-7,5 mg/*die* (Deltacortene®). In molte donne affette da irsutismo, comunque, l'eccessiva secrezione androgena è generalmente

di origine ovarica, e pertanto la terapia con glicocorticoidi non è efficace.

Cimetidina

Anche la cimetidina è stata impiegata nel trattamento dell'irsutismo, in dosi di 300 mg 5 volte al giorno (Tagamet®, Gastromet®, etc.). Non sono state riscontrate variazioni degli androgeni plasmatici: la razionalità di tale impiego si basa quindi sulla capacità della cimetidina di legarsi ai recettori degli androgeni.

Analoghi LHRH

È noto che una singola dose di LHRH o di un suo agonista determina rilascio dosedipendente di FSH e LH, e quindi esplica azione nettamente stimolatoria. Al contrario la somministrazione prolungata di alte dosi «soprafisiologiche» determina, paradossalmente, dopo un'iniziale fase di stimolo, effetto inibente sulla funzionalità ipofisaria e gonadica. La stimolazione a lungo termine di recettori ipofisari per l'LHRH e gonadici per l'LH dopo un breve aumento del loro numero, con il protrarsi della stimolazione, determina una loro drastica riduzione: ne risulta la soppressione della produzione di gonadotropine e di steroidi sessuali. Gli analoghi dell'LHRH (Buserelin®, Suprefact®) differiscono dall'ormone naturale per la sostituzione della glicina in due siti della sequenza amminoacidica, conferendogli una più elevata affinità recettoriale e una maggiore resistenza alla degradazione enzimatica. Il trattamento con Buserelin® sia sottocute, alla dose di 1,2-1,5 mg/*die*, che come spray nasale, alla dose di 0,8-1,2 mg/*die*, suddivisi in 4-6 somministrazioni, può essere utilizzato nelle condizioni di *policistosi ovarica*, che rappresenta la più comune causa di irsutismo di origine ovarica.

Bibliografia

Androgen Metabolism in Hirsute and Normal Females, in *Endocrinology and Metabolism*, 1986, **15**, 2.
Calaf-Alsina J., Rodriguez-Espinosa J., Cabero-Roura A. *et al.*, *Obstet. Gynecol.*, 1987, **69**, 255.
Hatch R., Rosenfield R. L. *et al.*, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1981, **1**, 815-830.
Helfer E. L., Miller J. L., Rose L. I., *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1988, **66**, 208.

PAOLA MANNA E GIOVAN BATTISTA SERRA

ANTIANGINOSI FARMACI

F. *médicaments anti angineux*. - I. *antianginal drugs*. - T. *antianginöse Mittel*. - S. *remedios antianginosos*.

Sono farmaci che, pur eterogenei dal punto di vista farmacodinamico, hanno in comune l'uso terapeutico, essendo efficaci nel trattamento dell'*angina pectoris*. La sindrome anginosa (V. ANGINA PECTORIS*) è una situazione di sofferenza da ischemia transitoria del miocardio, che può venire ricondotta a una discrepanza critica tra apporto e fabbisogno di ossigeno del tessuto. Il consumo di ossigeno del cuore è in relazione diretta con il lavoro cardiaco, e i fattori che concorrono a determinarne l'entità sono strettamente legati all'attività meccanica, il cui livello è definito da precarico, postcarico, frequenza e contrattilità.

Fisiologicamente, il miocardio estrae circa il 70% dell'ossigeno del sangue arterioso. Diretta conseguenza di ciò è che la modalità principale con la quale il circolo coronarico può rispondere a incrementi di domanda di ossigeno è rappresentata da un aumento di flusso, piuttosto che da un aumento di estrazione, e, poiché normalmente la pressione di perfusione non varia affatto o non abbastanza nemmeno sotto sforzo, l'aumento di flusso si attua esclusivamente attraverso la diminuzione delle resistenze. La *riserva dilatatoria* delle coronarie è tale che il lume di una delle grosse arterie deve essere occluso più del 50% per causare compromissione del flusso durante sforzo. D'altra parte, i vasi coronarici sono sottoposti ciclicamente a compressione da parte del muscolo cardiaco durante la fase di contrazione: perciò la resistenza di questo circolo è influenzata in modo importante, non solo dal tono vascolare, ma anche dalla compressione esercitata dal tessuto che irrora. Di solito lo squilibrio tra capacità di rifornimento e richiesta di ossigeno è causato da una riduzione assoluta del flusso. È una evenienza che può verificarsi in caso di ipotensione, ma, nella maggior parte dei casi, è dovuta a ostruzione del lume di una o più arterie di grosso calibro per lesioni aterosclerotiche; di tale ostruzione però possono essere responsabili anche un embolo, un'aortite luetica coinvolgente l'ostio coronarico, uno spasmo coronarico. Sebbene meno comunemente, si può verificare l'incapacità di una circolazione coronarica normale di adeguare il flusso a un eccessivo aumento di fabbisogno. È questo il caso di una grave ipertrofia miocardica, soprattutto se associata a stenosi aortica.

La strategia farmacologica dell'*angina pectoris* si basa sul miglioramento del rapporto tra rifornimento e richiesta di ossigeno. L'obbiettivo può venire raggiunto sia aumentando la capacità di apporto, e perciò diminuendo le resistenze coronariche con incremento del flusso, sia diminuendo il fabbisogno di ossigeno, e perciò riducendo il lavoro cardiaco. In realtà, con la terapia farmacologica che oggi viene attuata, si può intervenire su entrambi questi parametri. I principali gruppi di farmaci antianginosi oggi disponibili sono i nitroderivati organici, i betabloccanti e i calcioantagonisti.

Nitroderivati organici. - I *nitroderivati organici* sono esteri dell'ac. nitrico (nitroglicerina, isosorbide dinitrato, tetranitrato di eritrile, tetranitrato di pentaeritrolo) o dell'ac. nitroso (nitrito di amile). Pur condividendo uno stesso meccanismo d'azione cellulare sono farmaci che hanno modalità d'impiego diverse, legate essenzialmente alle diverse proprietà farmacocinetiche e alla diversa necessità di un rapido instaurarsi dell'effetto. Possiedono tutti la capacità di indurre rilasciamento della muscolatura liscia, vasale ed extravasale, indipendentemente dal tipo di controllo dell'attività contrattile. Nell'ambito del letto vascolare, i nitroderivati sono più potenti sulle vene che sulle arterie (perciò, ai dosaggi utili, non c'è importante tachicardia riflessa), e la vasodilatazione venosa predomina su quella arteriosa, con tendenza a una distribuzione preferenziale del volume ematico nel settore venoso della circolazione. I nitroderivati organici, per il loro effetto sulla circolazione sistemica, riducono il consumo di ossigeno del cuore e l'entità dei due maggiori determinanti la domanda di ossigeno, il precarico e il postcarico. L'aumento della capacitanza venosa riduce il ritorno venoso al cuore e perciò il volume e la pressione telediastolica ventricolare (precarico); la diminuzione della pressione di riempimento, inoltre, consente un aumento del gradiente di pressione di perfusione nei vasi della parete ventricolare e un miglioramento del flusso subendocardico. La dilatazione arteriosa sistemica, d'altra parte, provoca diminuzione delle resistenze periferiche, e perciò del postcarico. Sembra che l'effetto emodinamico sistemico sia quello di maggiore importanza nel determinare l'efficacia terapeutica dei nitroderivati organici, almeno nei casi di angina tipica (angina da sforzo).

Viene aumentata notevolmente la tolleranza allo sforzo, ma non varia il valore di *triplo prodotto* (direttamente correlato al lavoro cardiaco e definito da: pressione aortica × frequenza cardiaca × tempo di eiezione) al quale il dolore anginoso compare. Il fatto che il dolore compaia allo stesso livello di consumo di ossigeno indica che l'effetto terapeutico dei nitroderivati non è tanto legato a un aumento del-

l'apporto di ossigeno quanto a una diminuzione della richiesta. Tuttavia a questi farmaci, si attribuisce un benefico effetto di ridistribuzione del flusso alle aree ischemiche subendocardiche anche in caso di parziale occlusione coronarica. È stato dimostrato, infatti, nell'uomo, che la nitroglicerina può dilatare i vasi coronarici di grosso calibro e le stenosi epicardiche, con conseguente riduzione di resistenza e miglioramento del flusso, che può così venire distribuito preferenzialmente all'area ischemica, dove esiste già vasodilatazione indotta dai meccanismi di autoregolazione locale del tono vascolare attivati dall'ipossia. In conclusione, perciò, è verosimile che l'effetto terapeutico dei nitroderivati organici possa attribuirsi a due meccanismi che concorrono a un miglioramento del rapporto tra rifornimento e domanda di ossigeno, ma che hanno diverso peso nel determinare l'efficacia terapeutica. Nel controllo dell'angina vasospastica (di Prinzmetal), ad es., è indubbio che svolga un ruolo importante anche la proprietà vasodilatatrice coronarica dei nitroderivati.

Le modalità di somministrazione dei nitroderivati e l'uso di particolari formulazioni farmaceutiche dipendono dalla rapidità con la quale è necessario si instauri l'effetto e da quanto a lungo si vuole che permanga. L'assunzione sublinguale di nitroglicerina, isosorbide dinitrato e tetranitrato di eritrile, a dosi equiattive, consente una comparsa estremamente rapida dell'effetto (1 o 2 min), che declina rapidamente, risolvendosi completamente entro 1 h. Perciò questa via di somministrazione è utile per tutti i nitroderivati nella risoluzione degli attacchi acuti di angina e nella profilassi immediata. La durata d'azione così breve di questi farmaci è attribuibile all'entità della biotrasformazione, massiccia e molto veloce, ma la via enzimatica coinvolta può venire saturata. Quantità elevate di isosorbide dinitrato (fino a 120 mg/*die* frazionati in 4 dosi) o di nitroglicerina (fino a 9 mg/*die* frazionati in 3 o 4 dosi) somministrate per bocca o sotto forma di preparazioni ritardo inducono effetti emodinamici favorevoli e migliorano la tolleranza allo sforzo. In questo caso, il picco di effetto si ha intorno all'ora e la durata va dalle 3 alle 6 h.

Per i nitroderivati una modalità di somministrazione che può essere alternativa alla via orale è rappresentata dalla via percutanea, sotto forma di unguento o di cerotto. Questi farmaci, perciò, possono venire utilmente utilizzati anche per la profilassi a lungo termine, ma va ricordato che non solo si instaura tolleranza ai loro effetti ma anche una specie di *dipendenza* con possibilità di comparsa di una *sindrome da sospensione* (in questo caso, sintomi di ischemia miocardica grave).

Betabloccanti. – L'*angina pectoris* è stata la loro prima indicazione terapeutica. La base razionale dell'uso di questi farmaci è la loro capacità di antagonizzare, a livello cardiaco, l'effetto del sistema adrenergico, la cui attività induce aumento di consumo di ossigeno. Anche se proprietà, quali l'attività intrinseca (alcuni betabloccanti sono degli agonisti parziali), sono state indicate come favorevoli in particolari situazioni che possono associarsi all'angina (v. sotto) e se si è tentato di identificare altri meccanismi responsabili dell'azione antianginosa, è fuori di dubbio che l'unica proprietà farmacologica con cui questi farmaci possono essere utili nell'angina è il blocco dei recettori beta-adrenergici. Ai fini pratici non esistono differenze tra i vari betabloccanti. In pazienti correttamente selezionati (v. sotto), il blocco beta-adrenergico provoca un contenimento del consumo di ossigeno che è responsabile dell'azione antianginosa: viene aumentata, infatti, la tolleranza allo sforzo, ma non il valore del triplo prodotto al quale compare il dolore. Va tuttavia tenuto presente che l'eliminazione del controllo adrenergico del cuore può provocare effetti potenzialmente dannosi: prolungamento del tempo di eiezione ventricolare, aumento della pressione telediastolica ventricolare, aumento del volume e della pressione parietale ventricolari, aumento delle resistenze coronariche.

Perciò i candidati alla terapia con questi farmaci sono pazienti con tipica angina da sforzo esenti da deficit contrattile, anche latente, e da blocchi di conduzione atrioventricolare. È ben documentato, inoltre, che l'uso dei betabloccanti a scopo profilattico in pazienti nei quali si sia già verificato un episodio infartuale provoca una diminuzione della mortalità e dell'incidenza del reinfarto.

D'altra parte, poiché esistono molte importanti evidenze che nell'angina vasospastica (di Prinzmetal) i betabloccanti peggiorano la situazione riducendo la tolleranza allo sforzo, inducendo alterazioni elettrocardiografiche e aumentando il deficit di perfusione controllato con scintigrafia, è imperativa anche una corretta definizione del tipo di angina. Anche con i betabloccanti si può verificare una *sindrome da sospensione*, con aggravamento della sintomatologia, e addirittura infarto, se la terapia viene sospesa bruscamente. Da alcuni questo fenomeno è stato messo in relazione al verificarsi di una *up-regulation* dei recettori beta cardiaci (aumento del numero dei recettori, in questo caso in seguito a esposizione protratta a un antagonista), che provocherebbe iperreattività alle catecolamine. I betabloccanti possono venire associati con buoni risultati ai nitroderivati, che, riducendo l'impedenza aortica, tendono a compensare l'aumento del tempo di eiezione indotto dai betabloccanti, i quali, a loro volta, possono risultare utili nel contenere la tachicardia riflessa che i nitroderivati possono provocare. Per quest'ultima ragione risulta utile anche associare questi farmaci a nifedipina, che, ai dosaggi terapeutici, è praticamente priva di effetti cardiodepressivi diretti e provoca esclusivamente vasodilatazione poiché ha una potenza molto maggiore sui vasi che sul miocardio.

Calcioantagonisti. – La nifedipina e gli altri calcioantagonisti «specifici» (verapamile e diltiazem) rappresentano una delle possibilità terapeutiche nell'angina di petto. Questi farmaci, bloccando l'ingresso dello ione calcio nelle cellule del miocardio e della muscolatura liscia vascolare, provocano rilasciamento dei vasi, soprattutto nel versante arterioso, inibizione della contrazione cardiaca e della depolarizzazione in quelle parti di miocardio nelle quali questa è largamente dipendente dall'entrata di Ca^{2+}: nodo senoatriale e nodo atrioventricolare.

È necessario, ai fini terapeutici, distinguere i calcioantagonisti in almeno 2 gruppi: da una parte, le diidropiridine come la nifedipina, dall'altra il verapamile e, eventualmente, il diltiazem. Tra nifedipina e verapamile, infatti, esistono importanti differenze, che, dal punto di vista pratico, si manifestano con un'eguale potenza del verapamile nel rilasciare i vasi e nel deprimere la contrattilità, la frequenza e la conduzione atrioventricolare cardiache, mentre la nifedipina, alle dosi alle quali esercita un'ottima attività vasodilatatrice, non ha apprezzabili effetti diretti sul miocardio. Con la nifedipina, infatti, è possibile che compaia tachicardia riflessa, mentre l'azione cardiodepressiva diretta di verapamile e diltiazem compensa l'attivazione simpatica indotta dalla vasodilatazione. La nifedipina, perciò, è più sicura in caso di pazienti con problemi di conduzione o di compenso e può venire con maggiore tranquillità usata in associazione con farmaci che deprimono la conduzione.

In generale, l'effetto antianginoso dei calcioantagonisti è riferibile alla diminuzione di domanda di ossigeno che si realizza a causa della vasodilatazione sistemica, anche se è probabile che, per verapamile e diltiazem, svolga un ruolo non del tutto secondario il contenimento dell'attività con-

trattile e della frequenza. Inoltre, come per i nitroderivati, la coronarodilatazione indotta dai calcioantagonisti può rappresentare un meccanismo importante, soprattutto nell'angina vasospastica. Infine, la capacità di questi farmaci di interferire con la funzione dei canali del calcio, inibendo l'ingresso dello ione nelle cellule cardiache, e prevenendone così l'accumulo intracellulare, sarebbe alla base dell'azione cardioprotettiva dei calcioantagonisti in corso di ischemia, che riconosce proprio nell'accumulo eccessivo di calcio una delle manifestazioni più precoci e più gravi.

Altri farmaci. – Esistono alcuni altri farmaci che vengono proposti nella terapia antianginosa, ma che, in realtà, non offrono alcun vantaggio dal punto di vista dell'efficacia e il cui rapporto beneficio/rischio è molto meno favorevole. Ricordiamo la peressilina, che ha attività vasodilatatrice generalizzata ed effetti cardiaci diretti: è inotropo e dromotropo negativo e riduce l'automatismo delle fibre di Purkinje; la molsidomina, anch'essa dotata di azione vasodilatatrice, prevalentemente venosa; la prenilamina, che causa deplezione centrale e periferica delle amine biogene, ha effetto vasodilatatore diretto e forse calcioantagonista; il dipiridamolo, anch'esso dotato di effetto vasodilatatore, che, però, a livello coronarico, ha un'azione preferenziale sui vasi di resistenza: questo diventa un inconveniente pericoloso, perché nelle zone ischemiche c'è già dilatazione massiccia e il farmaco finisce per agire sui vasi delle zone non ischemiche, sottraendo sangue alle zone dove c'è ischemia.

V. ANGINA PECTORIS*.

Bibliografia

Cruickshank J. M., Prichard B. N., *Beta-Blockers in Clinical Practice*, 1987, Churchill Livingstone, New York.

Ferrari M., *Farmacologia clinica cardiovascolare*, 1988, Piccin, Padova.

Goodman e Gilman, *Le basi farmacologiche della terapia*, 1987, Zanichelli, Bologna.

GABRIELLA CARGNELLI

ANTIARITMICI FARMACI

F. *médicaments antiarythmiques*. - I. *antiarrhythmic drugs*. - T. *antiarrhythmische Mittel*. - S. *fármacos antiarrítmicos*.

SOMMARIO

Introduzione

Una prescrizione razionale dei farmaci antiaritmici non può non derivare dalla comprensione sia delle basi elettrofisiologiche delle aritmie che delle proprietà farmacologiche dei farmaci disponibili.

Meccanismi delle aritmie

Sebbene numerose aritmie siano riproducibili sperimentalmente, non è ancora chiaro quali siano i meccanismi più importanti dal punto di vista clinico.

Meccanismo del rientro. – Se un impulso è in grado di ritornare al suo punto di partenza e di causare di nuovo una depolarizzazione, si può instaurare un'aritmia rientrante capace di autosostenersi. Nella sindrome di Wolff-Parkinson-White, ad es., il circuito rientrante responsabile della tachicardia sopraventricolare include il nodo atrioventricolare e poiché attraverso di esso la conduzione è fisiologicamente lenta, il meccanismo del rientro risulta favorito.

I circuiti rientranti responsabili della tachicardia ventricolare sono, in realtà, piuttosto corti e sono caratterizzati sia da una lenta conduzione che da un blocco unidirezionale. Sperimentalmente queste condizioni sono state riprodotte nelle fibre del Purkinje, mentre, clinicamente, tale microrientro può essere provocato dall'ischemia.

Aumentato automatismo. – L'automatismo è il risultato della depolarizzazione lenta che avviene nella fase 4 ed è presente in tutte le cellule segnapassi. Il grado di scarica dipende dalla pendenza della fase 4 di depolarizzazione e dalla differenza tra i potenziali di riposo e di soglia. Le cellule segnapassi del nodo senoatriale sono le più rapide, mentre quelle più distali nella rete del Purkinje sono le più lente. Così, un'onda di depolarizzazione, sorgendo nel nodo senoatriale, farà scaricare i segnapassi più distali prima che essi possano attivarsi spontaneamente. In condizioni normali le fibre contrattili non presentano automatismo, ma esso può essere causato dall'ischemia e ulteriormente accelerato dalla presenza delle catecolamine. Ciò può spiegare, non solo il fatto che le aritmie ventricolari aumentano di frequenza dopo l'infarto del miocardio, ma anche l'efficacia, in tale condizione, dei farmaci di blocco beta-adrenergico.

Impulsi da automatismo indotto. – In condizioni sperimentali, sia all'inizio che alla fine della fase 3 di ripolarizzazione, può essere evidenziata una depolarizzazione secondaria. Se questa depolarizzazione secondaria raggiunge il potenziale di soglia, potrà aver luogo un nuovo potenziale d'azione. Tale depolarizzazione può essere indotta sperimentalmente nelle fibre di Purkinje per stiramento, per schiacciamento, per aggiunta di catecolamine, o per modifica dell'equilibrio ionico del liquido extracellulare. Questi impulsi potrebbero essere un importante meccanismo d'induzione delle aritmie associate alla tossicità da digitale.

I f. a. sono stati classificati in molti modi e la digossina è spesso considerata a parte. La classificazione in 4 classi di Vaughan Williams, formulata nel 1970, sottolinea l'azione farmacologica dei farmaci usati nel trattamento delle aritmie e ha avuto lo scopo di promuoverne un uso terapeutico logico, piuttosto che empirico.

Digossina

Nel 1785, W. Withering descrisse i benefici dell'*estratto di digitale* nel trattamento dell'idropisia e fin da allora la digitale è stata usata nel trattamento di diverse malattie cardiache: è, tuttavia, nel controllo della fibrillazione atriale che ha dimostrato la migliore efficacia. La digitale è disponibile in un'ampia varietà di preparazioni e la digossina, che è uno dei suoi principi attivi, è quella più comunemente prescritta. La digossina è bene assorbita per somministrazione orale, producendo, dopo 3-6 h, un rallentamento della frequenza ventricolare in presenza di fibrillazione atriale. La somministrazione e. v. accelera l'effetto solo di poco ed esso compare in 2-4 h. Nella maggior parte delle situazioni cliniche non è richiesta questa latenza più breve e la somministrazione orale è considerata adeguata. La digossina è escreta principalmente dal rene cosicché la sua clearance è molto ridotta nell'insufficienza renale e nella vecchiaia. Nei soggetti normali l'emivita della digossina è di 1-2 giorni; ciò facilita lo sviluppo degli effetti tossici, che possono persistere a lungo dopo l'interruzione del farmaco. Il modo più semplice di digitalizzazione di un paziente consiste nel somministrare fin dall'inizio la dose di mantenimento (in genere 250 μg al giorno). In alternativa, prima di cominciare con il dosaggio di mantenimento, si può somministrare una dose di carico (500 μg, 2 volte al dì, per 2 giorni). Nell'anziano e nei pazienti con insufficienza renale la posologia deve essere ridotta: in presenza di una grave insufficienza renale può essere sufficiente una dose di mantenimento di 125 o di 62,5 μg al giorno, o anche inferiore. Deve essere inoltre esercitato un più attento controllo degli effetti collaterali.

In alcuni casi la determinazione dei livelli sierici del farmaco può essere utile per controllare i pazienti che assumono digossina. Sebbene tali livelli non siano strettamente

correlati con la frequenza ventricolare, i livelli sierici più elevati tendono a essere associati a frequenze cardiache più lente. La tossicità può essere esclusa come causa di una aritmia se i livelli sierici sono inferiori a 2 ng/ml. I livelli sierici terapeutici sono compresi tra i 0,5 e i 2 ng/ml. Tuttavia, è la concentrazione cardiaca di digossina, piuttosto che i livelli sierici, che determina gli effetti sulla frequenza cardiaca, e il rapporto tra le due concentrazioni è molto variabile (il rapporto di concentrazioni miocardio/siero varia tra 14 e 70 a 1).

Gli effetti collaterali erano ben noti a Withering: «malessere, vomito, diarrea, vertigini, visione confusa, con gli oggetti che appaiono verdi o gialli»; tuttavia, gli effetti indesiderati a livello cardiaco sono quelli che suscitano maggiori preoccupazioni. Le anormalità nella ripolarizzazione, che compaiono all'ECG, non sono un indice di intossicazione e sono quasi sempre riscontrate nei pazienti trattati con digossina. Più preoccupanti sono un prolungamento dell'intervallo PR (nel ritmo sinusale) e un eccessivo rallentamento della frequenza ventricolare, specialmente se questa è regolare, pur in presenza di una fibrillazione atriale. Sebbene quasi ogni tipo di aritmia cardiaca possa costituire una complicazione della terapia con digossina, le più comuni tra tali aritmie sono la tachicardia atriale parossistica con blocco atrioventricolare variabile e le extrasistoli ventricolari. Lo sviluppo di quest'ultime è spesso esacerbato dall'ipokaliemia che di frequente è causata dal concomitante uso di diuretici. Occasionalmente, un'eccessiva digitalizzazione può essere causa di blocco atrioventricolare completo.

Farmaci della classe I

Tutti i farmaci della classe I svolgono la loro azione interferendo in due modi con la riattivazione della corrente d'ingresso rapido del sodio: il primo consiste nel prolungamento dell'inattivazione di tale corrente oltre la durata del potenziale d'azione; il secondo, in uno spostamento verso lo zero del potenziale di riposo nelle fibre del Purkinje (ma non nel tessuto atriale). La chinidina può inoltre sopprimere l'automatismo.

Chinidina

Questo farmaco è ben assorbito dopo somministrazione orale e i suoi livelli sierici raggiungono il massimo dopo 1 o 2 h. I livelli terapeutici sono compresi tra i 3 e i 7 μg/ml, ma raramente è necessario ricorrere alla determinazione dei livelli sierici del farmaco. Una stima grossolana può invece essere dedotta dall'ECG: il prolungamento del QRS è correlato ai livelli sierici del farmaco e un suo prolungamento superiore al 50% è segno di intossicazione. Il prolungamento del QTc non è invece segno di intossicazione. La chinidina è in gran parte metabolizzata dal fegato e la sua emivita sierica è di 2-3 h. I suoi effetti possono essere prolungati dall'uso di una forma farmaceutica a lento rilascio.

La chinidina era comunemente usata per convertire una fibrillazione atriale in un ritmo sinusale, ma questo impiego è stato abbandonato a causa del rischio di tachicardia ventricolare. Il cinconismo costituisce il più importante effetto collaterale dell'uso cronico di chinidina: cefalea, tinnito e visione confusa ne sono le principali manifestazioni. La trombocitopenia, sebbene non la si ritenga comune, è un importante effetto collaterale che deve essere sempre tenuto presente. Per concentrazioni sieriche superiori agli 8 μg/ml può comparire un blocco della conduzione a livello sia del nodo senoatriale che di quello atrioventricolare. Possono anche comparire aritmie ventricolari. Ci sono due principali interazioni farmacologiche che coinvolgono la chinidina: la prima è con la digossina, dato che entrambi i farmaci sono fortemente legati alle proteine plasmatiche. Il loro uso concomitante provoca lo spostamento della digossina dalle proteine con conseguenti effetti tossici, a meno che il suo dosaggio non sia ridotto. La seconda riguarda i farmaci anticonvulsivanti, come la fenitoina e il fenobarbitale, che inducono gli enzimi epatici responsabili del metabolismo della chinidina. Così, se essi sono usati in combinazione (ad es., nel trattamento di cadute a terra di etiologia ignota), i livelli sierici di chinidina possono divenire subterapeutici e l'aritmia può non essere pienamente controllata.

Procainamide

Attualmente la procainamide è molto meno usata per due ragioni principali: la prima consiste nel fatto che l'infusione potrebbe causare una marcata ipotensione; la seconda, che il 10-20% dei pazienti (particolarmente gli acetilatori lenti) trattati con procainamide sviluppano una sindrome tipo *lupus erythematosus* sistemico, e che fino all'80% dei pazienti presenta autoanticorpi.

La procainamide è tuttavia un efficace f. a. in caso di aritmie ventricolari, specialmente in quelle che compaiono dopo un infarto acuto del miocardio. Può essere somministrata sia oralmente che parenteralmente. Per somministrazione orale i livelli sierici massimi sono raggiunti tra i 45 e i 75 min. Il farmaco è acetilato nel fegato. Anche il suo principale metabolita ha proprietà antiaritmiche ed è escreto per via renale. L'emivita sierica della procainamide è di 3-4 h, il che implica una frequente somministrazione orale. Ciò può essere ovviato dall'uso di preparazioni a lento rilascio.

Disopiramide

Questo farmaco è attivo sia nelle aritmie sopraventricolari che in quelle ventricolari. È disponibile come preparato sia per via orale che per via parenterale. Dopo somministrazione orale la concentrazione al picco è ottenuta in 1-2 h; i livelli sierici terapeutici sono di 3 μg/ml.

La disopiramide è escreta per via renale, immodificata per il 50%, con un'emivita di 7-8 h. Ha un'azione inotropa negativa e può causare una grave ipotensione. Gli effetti collaterali indesiderati più frequenti della disopiramide sono dovuti alle sue proprietà anticolinergiche. Secchezza delle fauci e visione confusa sono infatti di frequente riscontro; inoltre, il glaucoma può essere esacerbato, mentre negli uomini con problemi prostatici può causare ritenzione urinaria.

Lidocaina

La lidocaina è altamente efficace nel trattamento delle aritmie ventricolari. Inizialmente si riteneva che i suoi effetti anesteticolocali fossero responsabili delle sue proprietà antiaritmiche, ma ciò probabilmente non è vero. L'anestesia richiede concentrazioni 200-300 volte più alte di quelle necessarie a rendere evidenti le azioni antiaritmiche. Così come avviene con altri farmaci della classe I, la lidocaina inibisce la riattivazione della corrente rapida d'ingresso del Na^+.

L'automatismo senoatriale non è depresso, a meno che non sia presente una preesistente malattia del nodo del seno. La lidocaina è in grado di innalzare la soglia di fibrillazione ventricolare.

È bene assorbita dall'intestino, ma un marcato metabolismo epatico di primo passaggio fa sì che non si ottengano livelli sierici terapeutici, quando il farmaco è somministrato per via orale. È pertanto efficace solo quando è sommini-

strato per via parenterale. La lidocaina per via i. m. è stata proposta a scopo profilattico dopo un sospetto infarto acuto del miocardio, ma non si sono ottenuti effetti benefici. Più comunemente, la lidocaina è usata in unità coronarica, somministrata sia in bolo e. v. (100-200 mg) o per infusione dopo una dose di carico. Un tale regime può sopprimere le aritmie ventricolari in parecchi casi dopo un infarto acuto del miocardio, ma non ci sono prove che la sopravvivenza sia migliorata. I livelli sierici terapeutici per la lidocaina sono di 1-5 μg/ml. L'emivita sierica negli individui normali è di circa 100 min, ma in presenza di insufficienza cardiaca potrebbe essere prolungata di molto a causa della ridotta perfusione epatica. In questi casi lo schema di dosaggio deve essere ridotto per evitare la tossicità.

Tocainide

La tocainide è un analogo della lidocaina in grado di raggiungere livelli sierici terapeutici anche per somministrazione orale. Da un punto di vista elettrofisiologico, la tocainide si comporta come la lidocaina e le aritmie soppresse dalla lidocaina lo sono anche dalla tocainide. È utile nel trattamento delle tachiaritmie ventricolari, ma non riduce l'incidenza di fibrillazione ventricolare quando sia somministrata a pazienti con infarto acuto del miocardio. L'emivita sierica della tocainide è di 13-14 h e la dose giornaliera è di 600-2400 mg.

Mexiletina

Farmacologicamente simile alla lidocaina, anche la mexiletina è in grado di inibire la riattivazione della corrente rapida d'ingresso del Na^+ nel tessuto, sia atriale che ventricolare. Clinicamente è efficace solo nelle aritmie ventricolari. Come la lidocaina, la mexiletina accorcia la durata del potenziale d'azione e prolunga il periodo refrattario effettivo.

La mexiletina può essere somministrata sia oralmente (200 mg 3-4 volte al giorno) che per infusione. I livelli sierici terapeutici sono di 1-2 μg/ml. L'eliminazione dipende dal metabolismo epatico, con un'emivita sierica di 10-25 h. È stata anche somministrata con successo in combinazione con la chinidina: l'associazione può avere un'attività antiaritmica maggiore di quella ottenuta con i farmaci dati singolarmente.

Gli effetti collaterali più seri sono quelli causati dalla somministrazione e.v. e includono l'ipotensione e l'esacerbazione dell'aritmia. La nausea è comune quando il farmaco è somministrato oralmente, ma può essere evitata assumendo le capsule con il cibo. Altri effetti collaterali includono un *rash* eritematoso diffuso, tremori, atassia, nistagmo e confusione.

C'è un certo numero di nuovi f. a. Tra di essi sono da ricordare: la flecainide, la lorcainide, l'encainide e il propafenone. Essi agiscono inibendo la riattivazione dei canali rapidi del Na^+. Sono capaci di ridurre la frequenza delle extrasistoli ventricolari e sono anche utili nel trattamento delle aritmie sopraventricolari. Tuttavia, ci sono pochi dati sul loro uso prolungato e sulla loro efficacia, e pertanto è bene riservare il loro impiego a situazioni in cui i farmaci più convenzionali, e quindi meglio conosciuti, abbiano fallito.

Fenitoina

Sebbene sia principalmente un antiepilettico, la fenitoina è anche un utile antiaritmico, specialmente nel caso di aritmie ventricolari causate da intossicazione da digossina. Il suo uso è stato di molto ridotto sia dalla comparsa di altri f. a. dotati di maggiore potenza che dall'introduzione del frammento fab dell'anticorpo antidigossina per il trattamento dell'intossicazione digitalica.

Da un punto di vista farmacologico, la fenitoina rassomiglia alla lidocaina, ma riduce anche l'automatismo nelle fibre di Purkinje. La somministrazione orale produce livelli sierici di farmaco notevolmente variabili, e quindi la somministrazione e. v. è più affidabile. Il metabolismo epatico è mediato da un sistema enzimatico facilmente saturabile. Gli effetti collaterali sono principalmente neurologici (sonnolenza, nistagmo e atassia), ma l'uso cronico è causa di iperplasia gengivale.

Ajmalina

L'ajmalina è chimicamente simile alla chinidina. È un potente agente antiaritmico con un ampio spettro di attività ed è utile nel trattamento della fibrillazione atriale e ventricolare, così come nelle aritmie da digossina. Similmente agli altri farmaci della classe I, l'ajmalina inibisce la riattivazione della corrente rapida d'ingresso del Na^+.

L'ajmalina non può essere usata nella profilassi orale poiché la sua emivita è di soli pochi minuti. È utile nel porre fine alle aritmie (probabilmente) da rientro; il suo uso negli studi elettrofisiologici, per bloccare temporaneamente la conduzione attraverso vie accessorie, può esporre alla comparsa di altre anomalie del complesso QRS. La ajmalina può essere usata per provocare alti gradi di blocco atrioventricolare in pazienti sintomatici con ECG a riposo normale o quasi, ma per nostra esperienza questa tecnica è inaffidabile e potenzialmente pericolosa.

Farmaci della classe II

Sebbene in origine si ritenesse che gli effetti antiaritmici dei *betabloccanti* fossero dovuti alle loro proprietà anestetiche, la guanetidina, dotata di proprietà simpaticolitiche, ma non anestetiche, è antiaritmica, mentre non lo è il D-propranololo, che è anestetico, ma solo debolmente betabloccante. La scelta del farmaco si basa principalmente sull'esperienza personale e, sebbene per i pazienti asmatici o con vasculopatie periferiche sia preferibile un $beta_1$-bloccante, in queste situazioni dovrebbero essere presi in considerazione anche f. a. non betabloccanti.

Gli studi con il propranololo somministrato acutamente hanno dimostrato un accorciamento della durata del potenziale d'azione, ma gli studi cronici mostrano un prolungamento della durata del potenziale d'azione e del QTc: una azione che è caratteristica della classe III. Ciò suggerisce che compaia un adattamento al blocco cronico dei recettori beta-adrenergici e che esso persista anche dopo che il farmaco è stato interrotto e non è più rilevabile nel sangue. Questi risultati suggeriscono, inoltre, che gli studi in condizioni di somministrazione acuta possono non essere attinenti alle situazioni cliniche in cui i farmaci sono usati per lungo tempo.

I betabloccanti non modificano in maniera diretta la soglia di fibrillazione ventricolare, ma il propranololo annulla l'abbassamento della soglia di fibrillazione causato dalle catecolamine. Dopo l'infarto acuto del miocardio, il timololo e farmaci analoghi possono migliorare la sopravvivenza e ridurre l'incidenza di morte improvvisa.

In presenza della sindrome del QT lungo, le aritmie ventricolari sono spesso iniziate da un'emozione o dall'esercizio fisico, e i betabloccanti, riducendo la dispersione della ripolarizzazione, possono essere di un qualche aiuto in una malattia altrimenti, e inevitabilmente, mortale.

L'uso del practololo per interrompere le aritmie sopraventricolari è ormai completamente abbandonato, essendo il verapamil molto più efficace.

Farmaci della classe III

Questi farmaci non hanno effetti sulle correnti d'ingresso, siano esse rapide che lente, ma sono caratterizzati dalla capacità di prolungare la durata dei potenziali d'azione.

Amiodarone

Per la sua capacità di dilatare le arterie coronarie, l'amiodarone, che è un derivato iodato del benzofurano, fu in un primo tempo immesso in commercio come antianginoso. Fu in seguito scoperto che era in grado di prolungare la durata del potenziale d'azione sia nel tessuto atriale che in quello ventricolare e le sue potenzialità antiaritmiche furono dimostrate sia negli animali che nell'uomo. L'amiodarone è efficace nel trattamento della fibrillazione atriale, nelle aritmie ventricolari e nelle aritmie atrioventricolari reciprocanti. In quest'ultimo caso, il beneficio è probabilmente dovuto, non solo al rallentamento della conduzione, ma anche alla soppressione delle extrasistoli di partenza. Ciò sembra confermato dall'osservazione che le aritmie, già clinicamente sedate, possono essere, in alcuni casi, riattivate dalla stimolazione programmata in corso di studi elettrofisiologici.

La terapia orale è iniziata con una dose di carico ed è seguita da una più bassa dose di mantenimento. La terapia e. v., se richiesta, è somministrata sia sotto forma di infusione che di iniezione a bolo, ma lenta.

L'amiodarone ha un'emivita prolungata, che può arrivare a diverse settimane, e in tale misura può essere ritardato il beneficio ottenibile con la via orale (sebbene un effetto sia in genere riscontrabile entro 5-7 giorni). In genere, l'amiodarone è ben tollerato quando somministrato cronicamente; tuttavia alcuni importanti effetti collaterali ne limitano l'uso: tra questi, la fibrosi polmonare suscita le maggiori preoccupazioni.

L'amiodarone inibisce la deiodinazione periferica della tirosina, cosicché si forma la triiodotirosina inversa, piuttosto che la triiodotirosina. Ci sono livelli di tirosina più alti del normale, ma ciò non significa necessariamente una tireotossicosi clinicamente apparente. Occasionalmente si può sviluppare una franca disfunzione tiroidea.

Sotalolo

Il sotalolo è un betabloccante che mostra cospicui effetti del tipo della classe III, ma ciò può accadere solo ad alti dosaggi e, sebbene sia rilevabile in corso di studi elettrofisiologici, può non avere significato clinico. Il farmaco è efficace nelle aritmie, sia sopraventricolari che ventricolari.

Bretilio

Il bretilio fu originariamente introdotto in terapia come ipotensivo e solo in seguito fu scoperto che aveva proprietà antiaritmiche. Ha effetti sia diretti che indiretti sul cuore. Le catecolamine conservate nelle terminazioni nervose adrenergiche sono prima liberate dal bretilio e quindi sostituite da esso. Il bretilio, sebbene non modifichi direttamente l'automatismo, l'eccitabilità e la conduzione, innalza direttamente la soglia di fibrillazione ventricolare. All'ECG, gli intervalli PR e QT sono prolungati, mentre la durata del QRS non è modificata.

Il bretilio è scarsamente assorbito, e quindi inefficace, per via orale. Raramente è usato per via parenterale poiché può causare una marcata ipotensione.

Farmaci della classe IV

Accanto alla corrente rapida d'ingresso legata al sodio, ce n'è una seconda, più lenta, mediata principalmente dagli ioni calcio. Entrambe le correnti d'ingresso sono attivate durante la fase 0 di depolarizzazione, ma l'attivazione avviene a differenti livelli di potenziale. Nelle cellule del nodo atrioventricolare il potenziale di riposo è di circa −45 mV e a questo potenziale la corrente d'ingresso rapido del Na^+ è inattivata e la depolarizzazione dipende dalla corrente lenta d'ingresso. Questo spiega perché la conduzione attraverso il nodo atrioventricolare è naturalmente più lenta che altrove nel miocardio. I farmaci della classe IV inibiscono la corrente lenta d'ingresso e sono rappresentati principalmente dai bloccanti dei canali del calcio, ma non tutti i bloccanti dei canali del calcio sono f. a.

Verapamil

Inizialmente introdotto in terapia come antianginoso, il verapamil ha dimostrato in seguito di possedere proprietà antiaritmiche. Inibendo la corrente lenta d'ingresso e rallentando la conduzione nel nodo atrioventricolare, il verapamil è efficace nel controllo delle aritmie sopraventricolari, specie quelle dovute a un meccanismo di rientro.

Può essere usato sia acutamente, per iniezione e. v., che come agente profilattico per via orale. L'emivita sierica del verapamil dopo un bolo e. v. è di 20-30 min, cosa che rende questo farmaco quello di scelta per il controllo acuto della tachicardia parossistica sopraventricolare di tipo rientrante. Dopo la somministrazione orale, l'emivita sierica è molto più lunga.

Il verapamil ha pochi effetti collaterali; cefalea, vampate e costipazione sono comuni, mentre è rara l'ipotensione posturale. Il diltiazem ha proprietà simili, ma non è di uso generale. Recentemente, sia l'adenosina trifosfato che il neuropeptide somatostatina sono stati usati con successo nel controllo della tachicardia sopraventricolare. Tuttavia, rimane da stabilire il ruolo esatto di queste sostanze nel trattamento delle aritmie cardiache.

Cenni di terapia delle aritmie

Aritmie sopraventricolari

Nella maggior parte dei casi, a meno che non ci sia una conduzione aberrante, il complesso QRS sarà accorciato (<0,12 sec). Le extrasistoli atriali sono comuni e in genere non richiedono trattamento. Ma se esse sono frequenti e sintomatiche, o c'è la possibilità che si sviluppi una fibrillazione atriale, devono essere soppresse. Il farmaco di scelta dovrebbe appartenere alla classe I (ad es., chinidina o disopiramide). In caso di inefficacia, bisognerà rivolgersi all'amiodarone.

Fibrillazione atriale

Nell'anziano, la risposta ventricolare alla fibrillazione atriale è in genere lenta e quindi non ha bisogno di un trattamento. Nei casi acuti, la frequenza ventricolare è spesso rapida (140-160/min), con conseguente riduzione della funzione ventricolare a causa sia dell'accorciamento del tempo di riempimento diastolico che dell'impedimento di contrazioni atriali coordinate. Il rallentamento della frequenza ventricolare migliora questa situazione e in alcuni casi può essere ristabilito un ritmo sinusale.

Il controllo della risposta ventricolare alla fibrillazione atriale è ottenuto usando farmaci che aumentano la refrattarietà del nodo atrioventricolare e che quindi riducono il numero di impulsi che dall'atrio raggiungono il ventricolo. Il farmaco più comunemente usato è la digossina, sebbene anche il verapamil sia efficace. In alcuni casi la digossina da sola non controlla completamente la frequenza ventricolare e può essere utile l'aggiunta di una piccola dose di beta-

bloccante. Anche l'amiodarone è efficace, e in alcuni casi è possibile ottenere la conversione nel ritmo sinusale. Questo farmaco è particolarmente utile nella fibrillazione atriale con coesistente preeccitazione, condizione in cui la digossina è relativamente controindicata. Se è richiesto un trattamento urgente, il verapamil e. v. è probabilmente il più indicato; altrimenti una routinaria digitalizzazione sarà sufficiente. Se si ritiene importante un ritorno al ritmo sinusale, il miglior metodo è costituito dalla cardioversione elettrica sincronizzata (dopo che, nei casi appropriati, sia stato effettuato un breve periodo di trattamento anticoagulante).

Aritmie giunzionali

In alcuni casi, queste aritmie possono essere dovute all'accelerazione di un *focus* ectopico in presenza o di intossicazione da digossina o di infarto acuto del miocardio. Le aritmie giunzionali più comuni, tuttavia, riflettono ritmi reciprocanti, sia confinati al nodo atrioventricolare che coinvolgenti un tratto di *bypass*. Tali aritmie possono essere molto rapide (più di 250/min) e possono presentare aberrazione nella conduzione. Tipicamente, gli episodi di palpitazione cominciano e si interrompono improvvisamente. L'aritmia può essere controllata con manovre vagotoniche (massaggio del seno carotideo, manovra di Valsalva, etc.) che aumentano la refrattarietà del nodo atrioventricolare e, rallentando la conduzione in quel punto, interrompono il circuito rientrante. Se queste manovre falliscono, il farmaco di scelta è il verapamil in bolo e. v. Se l'aritmia è estremamente rapida, ci può essere una marcata ipotensione, nel qual caso non si deve ritardare l'applicazione di un'elettrostimolazione sincronizzata.

Per la profilassi cronica, il verapamil è di nuovo il farmaco di scelta, ma se non ha successo le alternative possono essere la digossina, un betabloccante, oppure farmaci appartenenti alla classe I e l'amiodarone. Quest'ultimo, oltre a rallentare la conduzione, può sopprimere le extrasistoli di partenza.

Se la sindrome di Wolff-Parkinson-White è complicata dalla fibrillazione atriale, è sconsigliato l'uso di digossina, poiché potrebbe causare una più rapida conduzione attraverso la via di conduzione accessoria, causando quindi una fibrillazione ventricolare.

Aritmie ventricolari

Singole extrasistoli ventricolari sono comuni negli individui normali e aumentano di numero con l'avanzare dell'età.

Le extrasistoli ventricolari sono comuni dopo l'infarto acuto del miocardio e possono iniziare la fibrillazione ventricolare, ma la loro soppressione non riduce né l'incidenza di quest'ultima né la mortalità.

Le extrasistoli ventricolari in genere non sono moleste, ma se sono causa di sintomi, debbono essere curate. Prima di iniziare il trattamento farmacologico, è necessario controllare gli elettroliti sierici, poiché la correzione di un'ipokaliemia può di per sé abolire l'aritmia. Si può tentare con i farmaci appartenenti alla classe I o con i betabloccanti.

Tachicardia ventricolare

In alcuni casi, la tachicardia ventricolare può apparire come una relativamente modesta accelerazione del ritmo (ad es., nell'infarto acuto del miocardio). In tali casi la aritmia è benigna e non richiede trattamento. Un'aritmia più grave può produrre seri problemi emodinamici e può essere trattata usando farmaci della classe I. L'amiodarone può essere un'utile alternativa, specialmente se la funzione del ventricolo sinistro è menomata. Nel caso di grave disfunzione emodinamica, la cardioversione elettrica diretta dovrebbe essere usata come trattamento d'emergenza.

La *torsade de pointes* è un'insolita varietà di tachicardia ventricolare, in cui l'asse elettrico cambia continuamente. L'ECG a riposo può mostrare un prolungato intervallo QT. In alcuni casi la causa è congenita, mentre in altri l'anomalia ha un'origine farmacologica, essendo causata principalmente da farmaci psicotropi e da f. a. appartenenti alla classe I. Poiché questi ultimi possono esacerbare questa condizione, essi debbono essere evitati (sebbene sia interessante osservare che ci sono esempi aneddotici di efficacia). La *torsade de pointes* può essere controllata acutamente sia con l'isoprenalina che con la stimolazione atrioguidata ad alta frequenza. Dove questa condizione costituisca una complicazione del prolungamento congenito dell'intervallo QT, è di beneficio il betablocco o la asportazione del ganglio stellato di sinistra.

Fibrillazione ventricolare

Quest'aritmia è sempre associata con gravi problemi emodinamici e può essere efficacemente trattata con lo shock elettrico. Siccome può essere una situazione ricorrente, dovrebbe essere tentato il trattamento profilattico, o con un agente della classe I, o con amiodarone; il bretilio è di incerto beneficio.

Bibliografia

Adhar G. C., Swerdlow C. D. *et al.*, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1987, **11**, 124.
Bigger J. T. jr., Hoffman B. F., *Antiarrhythmic Drugs*, in *Goodman and Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 1985; Macmillan, New York.
Borgeat A., Goy J. *et al.*, *Am. J. Cardiol.*, 1986, **58**, 496.
Connolly S. J. *et al.*, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1987, **10**, 1145.
Cranefield P. F., Wit A. L., Hoffman B. F., *J. Gen. Physiol.*, 1972, **59**, 227.
Cranefield P. F., *Circ. Res.*, 1977, **41**, 415.
Duff H. J. *et al.*, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1987, **10**, 1149.
Ferrero C., Benabderhamane M., *G. Ital. Cardiol.*, 1972, **2**, 186.
Khan M. M., Logan K. R. *et al.*, *Am. J. Cardiol.*, 1981, **47**, 1301.
Mason J., *N. Engl. J. Med.*, 1987, **316**, 455.
Rizos I., Senges J. *et al.*, *Am. J. Cardiol.*, 1984, **53**, 1022.
Rowland E., McKenna W. J. *et al.*, in Kulbertus H. E., Olsson S. B., Schlepper M., *Atrial Fibrillation*, 1982, Astra Cardiovasc.
Senges J., Lengfelder W. *et al.*, *Circulation*, 1984, **69**, 577.
The Norwegian Multicentre Study Group, *N. Engl. J. Med.*, 1981, **304**, 801.
Vaughan Williams E. M., *Classification of Antiarrhythmic Drugs*, in Sandøe E., Flensted-Jensen E. *et al.* eds., *Symposium on Cardiac Arrhythmias*, 1970, AB Astra, Sødertalje, p. 449.
Vaughan Williams E. M. ed., *Antiarrhythmic Drugs*, 1989, Springer, Heidelberg-New York.
Webb S. C., Krikler D. M. *et al.*, *Br. Heart J.*, 1986, **56**, 236.
Wit A. L., Cranefield P. F., Hoffman B. F., *Circ. Res.*, 1972, **30**, 11.

KILLIAN ROBINSON, MICHAEL S. PERELMAN
E DENNIS M. KRIKLER

ANTIBIOGRAMMA [v. vol. II, col. 132]

SOMMARIO

Progressi nello studio della sensibilità microbica agli antibiotici

Il fenomeno dell'antibioticoresistenza si è notevolmente ampliato negli ultimi anni, interessando anche ceppi batterici prima sicuramente sensibili ad alcuni antibiotici. Le

tecniche attualmente impiegate per il saggio della sensibilità antimicrobica si ricollegano a quelle originariamente introdotte 30-50 anni or sono. Un'innovazione fondamentale è stata l'introduzione di metodiche automatizzate, basate pur sempre su principi correlati alle tecniche convenzionali (v. sotto, col. 616).

Il metodo ideale per determinare, *in vitro*, la sensibilità dei batteri ai chemioantibiotici dovrebbe possedere alcuni requisiti: 1) semplicità di esecuzione; 2) applicabilità allo studio di tutti i batteri, indipendentemente dal loro ritmo di crescita, e di tutti i chemioantibiotici; 3) rapidità di lettura dei risultati; 4) buona standardizzazione e riproducibilità; 5) valida quantizzazione del risultato; 6) distinguibilità dell'azione batteriostatica o battericida dell'antibiotico. In realtà, i metodi disponibili non soddisfano tutti questi requisiti, poiché ciascuno di essi presenta vantaggi e svantaggi rispetto agli altri.

Si possono attualmente distinguere 3 gruppi principali di metodiche: *prove di diluizione*, *prove di diffusione* e *procedure automatizzate*. Ci limiteremo ad alcune considerazioni alla luce delle più recenti conoscenze.

Prove di diluizione. – Va tenuto presente, anzitutto, che il metodo delle diluizioni risulta indaginoso e trova pertanto scarsa applicazione nella pratica corrente; le informazioni qualitative fornite dal metodo di diffusione (v. sotto), di più facile esecuzione, appaiono ancor oggi adeguate per una terapia guidata delle infezioni. Occorre considerare, peraltro, che il metodo delle diluizioni è indispensabile per il saggio di nuovi antibiotici, per una terapia controllata di un'infezione per la quale sia richiesta un'attività battericida, o si voglia studiare l'azione combinata di due o più antimicrobici. Tale metodica è inoltre indicata quando non sia possibile applicare quella della diffusione, in particolare quando siano in causa microrganismi a lenta crescita o che necessitino di particolari fattori nutritivi. Negli ultimi anni, in alcuni laboratori, si è diffusa la tendenza all'impiego di *prove di microdiluizione in brodo*, a scapito dei test di diffusione mediante dischi, essendosi ottenuto, con la miniaturizzazione della metodica classica, un vantaggio economico unitamente a un'accurata sensibilità tecnica.

Prove di diffusione. – Queste possono essere utilizzate per saggi qualitativi, semiquantitativi o quantitativi; di regola, però, ci si limita a distinguere i microrganismi in *resistenti* (R), *intermedi* (I) e *sensibili* (S) a ciascun agente antimicrobico. La tab. I mostra gli standard degli aloni di inibizione attualmente raccomandati per interpretare il test di diffusione mediante disco. Con alcuni dei nuovi antibiotici β-lattamici si è definita, accanto alle categorie sensibile, intermedia e resistente, una quarta classe *moderatamente sensibile* (MS), per identificare quei ceppi che richiederebbero un dosaggio massimale del farmaco al fine di assicurare l'idoneità del trattamento. Per stabilire l'alone di inibizione corrispondente al limite tra sensibilità e resistenza in base alla concentrazione minima inibente (MIC: *Minimal Inhibitory Concentration*), si dovrebbe valutare la correlazione tra l'alone e le MIC per ciascun agente antimicrobico.

Il metodo della diffusione comporta risultati che risentono di diversi fattori, tra i quali l'inoculo, il tempo che intercorre tra la semina delle piastre e il posizionamento dei dischi, il terreno, la temperatura e il tempo di incubazione. Le prove di diffusione su disco correntemente raccomandate dalla Food and Drug Administration (FDA) e dal National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) statunitensi, corrispondono, con qualche lieve modifica, alla metodica originale di Bauer *et al.*, che richiede una scrupolosa esecuzione perché si ottengano risultati attendibili e riproducibili.

Solo un altro metodo è stato studiato in modo adeguato e ha mostrato di fornire zone di inibizione comparabili con le MIC con analogia di precisione e soddisfacente correlazione: si tratta della metodica di Barry-Garcia-Thrupp, o metodica dell'*agar overlay*, che è riconosciuta formalmente accettabile e alternativa quando si vogliano testare i comuni batteri patogeni a rapida crescita come *Staphylococcus aureus*, *Enterobacteriaceae* e *Pseudomonas aeruginosa*. Essendo il numero di antimicrobici in continuo aumento, occorre selezionare gli antibiotici da saggiare routinariamente.

Poiché gli antibiotici eliminati per via renale ancora attivi raggiungono nelle urine concentrazioni molto superiori a quelle ematiche, per i ceppi uropatogeni è consigliabile l'impiego di dischi con concentrazioni di antibiotico più elevate; altrimenti vanno modificati i criteri di lettura dei dischi, la cui standardizzazione è fatta in base alle concentrazioni ematiche raggiunte dal farmaco.

Determinazione di β-lattamasi batteriche

Nella terapia delle infezioni batteriche può essere importante il saggio della produzione di β-lattamasi da parte dei microrganismi infettanti, al fine di una più idonea selezione di un antibiotico. Le metodiche più frequentemente usate per il rilievo degli enzimi β-lattamici riguardano: 1) l'impiego di *indicatori di pH* per valutare un aumento della acidità derivante dalla rottura dell'anello β-lattamico per la formazione di ac. penicilloico; 2) *decolorazione di una miscela di amido iodato* come effetto della capacità dell'ac. penicilloico di ridurre lo iodio; 3) *variazione colorimetrica* ottenuta dall'idrolisi dell'anello β-lattamico in cefalosporina cromogena.

Antibiogramma per germi anaerobi

Prove di sensibilità per anaerobi sono spesso richieste in pazienti con infezioni gravi, come endocarditi o ascessi cerebrali, con infezioni che richiedono una terapia prolungata (osteomielite) o con infezioni che persistano o insorgano nonostante un'appropriata, anche se empirica, terapia antimicrobica. Le prove di diffusione su agar non sono, in questo caso, consigliate per la complessità e la variabilità di crescita dei batteri anaerobi. Infatti, nonostante diversi AA. abbiano effettuato vari tentativi di adattamento del metodo di diffusione (Sutter *et al.*, Wilkins *et al.*), i risultati non sono soddisfacenti, non essendo ancora stato messo a punto un metodo ben standardizzato. È pertanto consigliabile l'impiego dei *metodi di diluizione*, che sono fondamentalmente analoghi a quelli usati per i batteri aerobi e che consentono di determinare la MIC. Un gruppo di lavoro del NCCLS ha messo a punto un metodo di diluizione su agar che possiede una buona riproducibilità. Valide sono anche alcune prove di microdiluizione in brodo, che però non appaiono alla portata di tutti i laboratori. Sono state pertanto messe a punto procedure più semplici, su *dischi in brodo*, che sono risultate riproducibili e raccomandabili per tutti coloro che non possono mettere in opera metodiche più complesse. Quest'ultimo metodo, seppur semplificato, consente una soddisfacente valutazione delle categorie di sensibilità con risparmio di tempo, di spazio e di terreno; merita quindi di essere adottato routinariamente. La metodica, proposta dal Center for Disease Control di Atlanta, consiste nel saggiare il ceppo batterico con alcune concentrazioni del farmaco, ritenute clinicamente significative, sì da pervenire a una valutazione indicativa della categoria di sensibilità.

Antibiogramma per miceti

Le infezioni causate da funghi patogeni e saprofiti in questi ultimi anni hanno assunto maggiore importanza per mor-

TAB. I. DIAMETRI STANDARD DELL'ALONE DI INIBIZIONE E CORRISPONDENTI CONCENTRAZIONI MINIME INIBENTI (MIC), UTILIZZATI PER VALUTARE LA SENSIBILITÀ AGLI ANTIBIOTICI[a].

(da A. L. Barry e C. Thornsberry, 1985)

Agente antimicrobico (quantità contenuta nel disco) e microrganismi	Diametro di inibizione (approssimato al mm) per ciascuna categoria[b]				MIC approssimative correlate[c] (µg/ml)	
	R	I	MS	S	R	S
Amikacina (30 µg)	≤ 14	15-16		≥ 17	≥ 32	≤ 12
Ampicillina (10 µg)						
Enterobacteriaceae	≤ 11	12-13		≥ 14	≥ 32	≤ 8
Staphylococcus spp.	≤ 28			≥ 29	β-lattamasi[d]	≤ 0,25
Haemophilus spp.	≤ 19			≥ 20	≥ 4	≤ 2
Enterococchi[e]	≤ 16		≥ 17[e]		≥ 16	
Altri streptococchi	≤ 21		22-29	≥ 30	≥ 4	≤ 0,12
Augmentin[d,f] (20/10 µg)						
Haemophilus spp.	≤ 19			≥ 20		≤ 4/2
Staphylococcus spp.	≤ 19			≥ 20		≤ 4/2
Altri microrganismi	≤ 13	14-17		≥ 18	≥ 32/16	≤ 8/4
Azlocillina (75 µg)						
Pseudomonas spp.	≤ 14	15-17		≥ 18	≥ 256	≤ 64
Carbenicillina (100 µg)						
Enterobacteriaceae	≤ 17	18-22		≥ 23	≥ 32	≤ 16
Pseudomonas spp.	≤ 13	14-16		≥ 17	≥ 512	≤ 128
Cefamandolo (30 µg)	≤ 14	15-17		≥ 18	≥ 32	≤ 8
Cefazolina (30 µg)	≤ 14	15-17		≥ 18	≥ 32	≤ 8
Cefonicid (30 µg)	≤ 14	15-17		≥ 18	≥ 32	≤ 8
Cefoperazone (75 µg)	≤ 15		16-20	≥ 21	≥ 64	≤ 16
Cefotaxime (30 µg)	≤ 14		15-22	≥ 23	≥ 64	≤ 8
Cefoxitin (30 µg)	≤ 14	15-17		≥ 18	≥ 32	≤ 8
Ceftazidima (30 µg)	≤ 14	15-17		≥ 18		≤ 8
Cefuroxima (30 µg)	≤ 14	15-17		≥ 18	≥ 32	≤ 8
Cefalotina (30 µg)	≤ 14	15-17		≥ 18	≥ 32	≤ 8
Cloramfenicolo (30 µg)	≤ 12	13-17		≥ 18	≥ 25	≤ 12,5
Clindamicina (2 µg)	≤ 14	15-16		≥ 17	≥ 2	≤ 1
Doxiciclina (30 µg)	≤ 12	13-15		≥ 16	≥ 16	≤ 4
Eritromicina (15 µg)	≤ 13	14-17		≥ 18	≥ 8	≤ 2
Gentamicina (10 µg)	≤ 12	13-14		≥ 15	≥ 8	≤ 6
Kanamicina (30 µg)	≤ 13	14-17		≥ 18	≥ 25	≤ 6
Meticillina[g] (5 µg)	≤ 9	10-13		≥ 14		≤ 3
Mezlocillina (75 µg)	≤ 12	13-15		≥ 16	≥ 256	≤ 64
Minociclina (30 µg)	≤ 14	15-18		≥ 19	≥ 16	≤ 4
Moxalactam (30 µg)	≤ 14		15-22	≥ 23	≥ 64	≤ 8

segue

bilità e mortalità; pertanto, il laboratorio clinico sta assumendo un ruolo importante nella selezione e nel monitoraggio della chemioterapia antifungina, grazie alla standardizzazione delle prove di sensibilità agli antimicotici. I derivati imidazolici dimostrano di possedere alcune importanti proprietà, quali: ampio spettro, solubilità in H_2O e relativamente buona stabilità. Quest'ultima caratteristica suggerisce il possibile impiego delle prove di diffusione su disco. Gli imidazolici, miconazolo e ketoconazolo in particolare, presentano, tuttavia, alcuni problemi: 1) la MIC è soggetta a variazioni notevoli; 2) la farmacocinetica del ketoconazolo *per os* non è pienamente prevedibile; 3) sebbene sia stata dimostrata la resistenza al ketoconazolo e altri imidazolici della *Candida albicans*, tale resistenza non è misurabile con nessun test *in vitro*.

Prove di sensibilità alla 5-flucitosina dovrebbero essere condotte su tutti i campioni di lieviti o funghi prelevati da pazienti a cui somministrare questo farmaco. I risultati di tali prove dovrebbero però essere interpretati con cautela, dal momento che esse non possono essere considerate sicuramente predittive della risposta clinica.

Le prove *in vitro* con antifungini sono ulteriormente complicate da caratteristiche proprie dei miceti, che includono dismorfismi, tempi prolungati per la crescita e temperature specifiche per la riproduzione.

Tre metodi sono stati sviluppati per saggiare *in vitro* la *sensibilità ad agenti antifungini*: la *diluizione in brodo*, la *diluizione su agar* e la *diffusione con disco*. Queste tecniche non sono state completamente standardizzate; in particolare, l'applicazione del test di diffusione su disco è limitata e il metodo della diluizione in brodo non è utilizzabile per il ketoconazolo.

Uno dei progressi più importanti nella chemioterapia antifungina è stato l'impiego di una combinazione sinergica di agenti antifungini. I metodi di laboratorio utilizzati per valutare l'azione sinergica dei farmaci antifungini sono comunque simili a quelli impiegati nelle associazioni di agenti antibatterici.

Metodiche automatizzate

Negli ultimi anni, grandi sforzi sono stati effettuati per sviluppare metodiche automatizzate per l'identificazione dei batteri e per le prove di sensibilità antimicrobica. Nuovi metodi, come la radiometria, la microcalorimetria, la bioluminescenza e l'impedenza elettrica sono stati considerati per l'automazione, e alcuni di questi sembrano promet-

Segue TAB. I

Agente antimicrobico (quantità contenuta nel disco) e microrganismi	Diametro di inibizione (approssimato al mm) per ciascuna categoria[b]				MIC approssimative correlate[c] (μg/ml)	
	R	I	MS	S	R	S
Nafcillina[f] (1 μg)	≤ 10	11-12		≥ 13		≤ 1
Nalidissico acido (30 μg)	≤ 13	14-18		≥ 19	≥ 32	≤ 12
Netilmicina (30 μg)	≤ 12	13-14		≥ 15	≥ 32	≤ 8
Nitrofurantoina (300 μg)	≤ 14	15-16		≥ 17	≥ 100	≤ 25
Oxacillina (1 μg)						
Staphylococcus spp.[g]	≤ 10	11-12		≥ 13		≤ 1
Pneumococchi	≤ 19			≥ 20		≤ 0,06
Penicillina G (10 U.)						
Staphylococcus spp.	≤ 28			≥ 29	β-lattamasi	≤ 0,1
Neisseria gonorrhoeae	≤ 19			≥ 20	β-lattamasi	≤ 0,1
Enterococchi[e]	≤ 14		≥ 15[e]		≥ 16	
Altri streptococchi	≤ 19		20-27	≥ 28	≥ 4	≤ 0,12
Piperacillina (100 μg)	≤ 14	15-17		≥ 18	≥ 256	≤ 64
Streptomicina (10 μg)	≤ 11	12-14		≥ 15		
Sulfonamidi[h] (250 o 300 μg)	≤ 12	13-16		≥ 17	≥ 350	≤ 100
Tetraciclina (30 μg)	≤ 14	15-18		≥ 19	≥ 16	≤ 4
Ticarcillina (75 μg)	≤ 11	12-14		≥ 15	≥ 128	≤ 64
Trimetoprim[h] (5 μg)	≤ 10	11-15		≥ 16	≥ 16	≤ 4
Trimetoprim-sulfametossazolo[h] (1,25/23,75 μg)	≤ 10	11-15		≥ 16	≥ 8/152	≤ 2/38
Tobramicina (10 μg)	≤ 12	13-14		≥ 15	≥ 8	≤ 6
Vancomicina (30 μg)	≤ 9	10-11		≥ 12		≤ 5

a) Adattato dal documento (M2-T3, 1983) dell'NCCLS (National Commitee for Clinical Laboratory Standards). Fare riferimento ai più recenti documenti dell'NCCLS per aggiornamenti e modificazioni.

b) *R*, resistente; *I*, intermedio; *MS*, moderatamente sensibile; *S*, sensibile. Come risultato «intermedio» va considerato quello indicante un esito dubbio che può richiedere ulteriori valutazioni.

Un risultato MS va impiegato per indicare un livello di sensibilità che dovrebbe richiedere il massimo dosaggio garantito di terapia. Ceppi nella categoria MS sono sensibili e non intermedi.

c) Le MIC approssimative correlate vengono adottate per la definizione delle categorie resistenti e sensibili. Queste correlazioni non dovrebbero essere impiegate per l'interpretazione dei risultati del test antimicrobico di diluizione.

d) Gli stafilococchi resistenti sono quelli che producono una β-lattamasi, sebbene le loro MIC possano essere basse. Sono preferiti i test con un disco da 10 U. di penicillina.

I ceppi penicillinoresistenti sono resistenti anche alle altre penicilline penicillinasisensibili, per es.: ampicillina, amoxicillina, azlocillina, carbenicillina, mezlocillina, piperacillina, ticarcillina, etc.

e) Gli enterococchi (*Streptococcus faecalis*, *Streptococcus faecium* e *Streptococcus durans*) con aloni ≥ 17 mm (ampicillina) o ≥ 15 mm (penicillina) dovrebbero essere considerati moderatamente sensibili dal momento che richiedono un alto dosaggio di penicillina o ampicillina, di solito combinate con un aminoglicoside.

f) L'Augmentin® è costituito da 2 parti di amoxicillina e 1 parte di ac. clavulanico.

g) I dischi di oxacillina sono i preferiti come rappresentativi delle penicilline penicillinasiresistenti per i test sullo stafilococco e per valutare la penicillinoresistenza degli pneumococchi. Gli stafilococchi resistenti alle penicilline penicillinasiresistenti dovrebbero essere considerati resistenti alle cefalosporine.

h) I dischi di sulfisossazolo possono essere usati come rappresentativi della classe delle sulfonamidi.

tenti. Tutti i procedimenti che sono stati ampiamente valutati e approvati sono basati sulla determinazione ottica della crescita batterica mediante trasmissione di luce o spettrofotometria. La valutazione consiste nel rilievo strumentale della torbidità di un terreno liquido, contenente un dato antibiotico, nel quale è stato coltivato il microrganismo in esame. Il confronto viene effettuato con lo stesso terreno liquido seminato e non contenente antibiotico; i risultati vengono espressi in termini di *sensibile*, *moderatamente sensibile*, *resistente*. In alcuni casi è possibile anche effettuare una determinazione quantitativa della sensibilità (MIC), limitatamente, però, ad alcuni antibiotici. Poiché questi sistemi automatizzati sono basati sul riscontro della torbidità in terreno liquido, non risulta possibile la valutazione di eventuali contaminanti o di colture miste.

Alcuni degli apparecchi automatici più diffusi per la determinazione della sensibilità *in vitro*, ampiamente valutati da gruppi di ricercatori e approvati dalla Food and Drug Administration sono i sistemi Autobac e MS-2. Il sistema Autobac è uno strumento semiautomatico che consta di un modulo incubatore e di un modulo fotometro-calcolatore. La metodica è basata sulla valutazione della crescita di un germe, dopo 3 h di incubazione, in presenza o meno di un agente antimicrobico; il risultato comporta la distinzione in categorie. La prova è stata comparata con il test di diffusione e con il test di diluizione su agar e presenta una riproducibilità del 90%. L'apparecchio è in grado di determinare i valori delle MIC per alcuni antibiotici. Il sistema Abac è un sistema automatico, più semplice del precedente, che stampa i dati in termine di *sensibile*, *intermedio* e *resistente*.

Esiste, inoltre, un sistema completamente automatizzato, denominato MS-2, i cui risultati sono ricavati dal confronto delle curve di crescita in presenza di una certa concentrazione di agente antimicrobico con quelle prodotte in un brodo di controllo senza antimicrobico. Le curve sono costruite in modo computerizzato attraverso un sistema di lettura densitometrico effettuato a piccoli intervalli (5 min). I risultati vengono interpretati e stampati automaticamente, in termine di sensibile e resistente e, per la sensibilità intermedia, di concentrazione minima inibente. Buona è risultata la correlazione tra MS-2, diffusione su disco e microdiluizione.

Le metodiche descritte costituiscono certamente dei progressi tecnici, ma presentano anch'esse qualche problema. Infatti, alcuni dei fattori che interferiscono con i risultati degli altri metodi di sensibilità, in particolare tempo di incubazione ed entità dell'inoculo, possono interferire anche con questi sistemi automatizzati. I laboratori dovrebbero sempre confrontare periodicamente i risultati ottenuti con questi metodi automatizzati con i metodi tradizionali. L'aumentato costo può essere accettabile se la precisione, la obiettività nel determinare i risultati, la convenienza, la uniformità, l'economia di tempo e la rapidità nell'ottenere i risultati sono anch'esse aumentate e se vi è un potenziale collegamento con un computer per il controllo di qualità. Molti dei sistemi ora in uso o in fase di sviluppo dovrebbero combinare la possibilità di valutare contemporaneamente la sensibilità antimicrobica con l'identificazione del germe.

Dosaggio degli antibiotici

Lo studio dei livelli di antibiotici nel siero o in altri liquidi biologici rappresenta il sistema più idoneo per migliorare i risultati di una terapia antibatterica. Esso è giustificato solo se la concentrazione può essere correlata con una valutazione di efficacia o di eccesso del farmaco e non può essere adeguatamente prevista dal dosaggio. Il metodo per il dosaggio dei chemioantibiotici nei liquidi biologici dovrebbe essere rapido, preciso, specifico, economico e dovrebbe poter impiegare piccole quantità di siero, essere di facile esecuzione e riproducibile. Tra i vari metodi elaborati (chimici, microbiologici, enzimatici, radioimmunologici, fluorimetrici e di spettrometria di massa) per la routine laboratoristica, si ricorre di regola ai dosaggi microbiologici, basati sulla determinazione dell'azione inibente svolta dai campioni in esame su particolari ceppi batterici. Tra le prove a disposizione, la più largamente impiegata, per la semplicità della sua esecuzione, è quella di diffusione. Il metodo immunologico è invece quello di scelta per gli aminoglicosidi. Per necessità particolari di ricerca, e anche nel caso che i metaboliti degli antibiotici da saggiare possano interferire con le altre metodiche, la cromatografia liquida diviene tecnica di scelta. In effetti, l'impiego di tale metodo avrebbe due notevoli vantaggi su quelli biologici: più elevata specificità e possibilità di analizzare diversi farmaci ricorrendo a eventuali modeste variazioni metodologiche. D'altra parte, questa metodica presenta alcuni svantaggi, quali la lentezza del procedimento e il fatto che i campioni devono essere valutati sequenzialmente in varie tappe.

Bibliografia

Barry A. L. *et al.*, *Am. J. Clin. Pathol.*, 1970, **53**, 149.
Barry A. L., Thornsberry C., in Lennette *et al.*, *Manual of Clinical Microbiology*, 1985, American Society for Microbiology, Washington.
Bauer A. W. *et al.*, *Am. J. Clin. Pathol.*, 1966, **45**, 493.
Lennette E. H., Balows A. *et al.*, *Manual of Clinical Microbiology*, 1985, American Society for Microbiology, Washington.
Matsen J. M, *Bacterial Susceptibility Testing and Assays*, in *Todd, Sanford, Davidsohn, Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*, 1984, Saunders, Philadelphia, p. 1322.
Orsi A., *Antibiogramma*, in Pasquinelli F., *Diagnostica e tecniche di laboratorio*, II, 1981, Rosini, Firenze, p. 205.
Rosenblatt J. E., *Laboratory Tests Used to Guide Antimicrobial Therapy*, *Mayo Clinic Proc.*, 1987, **62**, 799.
Sutter V. L. *et al.*, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1979, **16**, 495.
Wilkins T. D., Thiel T., *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1973, **3**, 350.

ENRICO AROSIO E LUDOVICO ANTONIO SCURO

ANTIBIOTICI [v. vol. II, col. 144]

SOMMARIO

Introduzione

Il numero degli antibiotici disponibili continua a crescere in ragione di alcuni fattori: *a*) lo sviluppo tecnologico, che ha consentito la sintesi chimica di gran parte dei farmaci conosciuti e la loro manipolazione molecolare, con conseguente disponibilità di nuovi prodotti; *b*) le continue e nuove esigenze, poste dai microrganismi che diventano resistenti ai vecchi farmaci; *c*) il grosso interesse commerciale che stimola la ricerca in questo settore, dato l'ampio uso di a. che oggi viene fatto, sia entro che fuori l'ospedale. Uso purtroppo spesso immotivato o improprio, e fonte quindi di pressione ecologica sulla flora microbica, con conseguente incremento delle resistenze agli a. e innesco così di un circolo vizioso che porta a richiedere sempre nuovi farmaci e che risulta difficile interrompere. Questa ampia disponibilità di a., se da un lato risulta utile perché consente di affrontare i complessi problemi posti dalle resistenze batteriche o dalla patologia emergente (ad es., infezioni nosocomiali, infezioni nell'ospite immunocompromesso), dall'altro complica, spesso in modo rilevante, le scelte del medico, con conseguente necessità di un continuo e costante aggiornamento delle sue conoscenze al fine di evitare usi impropri o immotivati.

A fronte di questa ampia disponibilità di farmaci e degli straordinari benefici che gli a. hanno arrecato alla salute dell'uomo, risulta però utile definire anche i limiti degli interventi farmacoterapici in campo infettivologico, limiti che sono spesso dimenticati.

A partire dalla metà del secolo scorso, da quando, cioè, sono disponibili dati epidemiologici sufficientemente attendibili, si è verificato un continuo, costante, decremento dell'incidenza delle malattie infettive a più ampia diffusione e della loro mortalità. Ciò è avvenuto, però, per buona parte, ben prima che fossero resi disponibili farmaci adeguati alla prevenzione o al trattamento delle infezioni più comuni, sicché detto andamento è probabilmente da riferire a 3 principali fattori.

1. Il miglioramento dello stato di nutrizione delle popolazioni a causa della rivoluzione agricola avvenuta all'inizio dell'800. L'alimentazione, infatti, può svolgere un ruolo determinante contro le malattie infettive da un punto di vista sia individuale (consentendo un'adeguata risposta immunitaria) che sociale (la denutrizione contribuisce a elevare la mortalità infantile).

2. L'introduzione di alcuni provvedimenti volti a migliorare le condizioni di igiene individuale e ambientale (quali misure igieniche personali, apporto idrico adeguato, fognature), che hanno consentito una migliore difesa contro alcune malattie infettive.

3. La riduzione della natalità.

Solo dopo il 1930 si può cominciare ad apprezzare l'effetto dei farmaci e degli interventi medici più in generale; effetto comunque valutabile in termini percentuali assai minori (anche se sicuramente apprezzabili sul piano individuale) rispetto a quello attribuibile agli interventi non medici sopra riferiti.

La situazione qui descritta si riferisce però solo ai paesi industrialmente sviluppati. Infatti, in quelli del cosiddetto Terzo Mondo ritroviamo ancor oggi condizioni analoghe a quelle descritte nel secolo scorso in Europa. Vale la pena infatti ricordare come, ancor oggi, in tali paesi vi sia almeno un miliardo di persone (la maggior parte bambini) malnutriti e come le malattie infettive (e carenziali) siano al primo posto per morbilità e mortalità. I problemi infettivologici di queste popolazioni richiedono, cioè, innanzitutto, interventi di tipo «non medico», quali quelli ricordati, senza i quali i farmaci antimicrobici, pur disponibili, potrebbero ben poco in termini di salute pubblica.

Ma anche nei paesi industrializzati, in questi ultimi 10-15 anni si sono verificati notevoli cambiamenti nel campo dell'epidemiologia infettivologica e, di conseguenza, nel fabbisogno di farmaci antiinfettivi. Sono infatti emerse patologie prima sconosciute — e qui basterà ricordare a solo titolo esemplificativo l'AIDS — e hanno ac-

TAB. I. CLASSIFICAZIONE DEGLI ANTIBIOTICI E DEI CHEMIOTERAPICI AD ATTIVITÀ ANTIBATTERICA

1. **β-lattamici**

1.1 *Penicilline*

1.1.1 Naturali: penicillina G, penicillina V, penicilline ritardo

1.1.2 Semisintetiche

A spettro simile a quello delle penicilline naturali
azidocillina, clometocillina, fenbenicillina, feneticillina, propicillina

Ad ampio spettro
Aminopenicilline: ampicillina, amoxicillina, bacampicillina, ciclacillina, epicillina, etacillina, metampicillina, pivampicillina, talampicillina

Ad ampio spettro includente lo Pseudomonas
Carbossipenicilline: carbenicillina, carfecillina, carindacillina, ticarcillina, temocillina
Ureidopenicilline: azlocillina, apalcillina, mezlocillina, piperacillina
Sulfossipenicilline: sulbenicillina, suncillina

A spettro limitato ai gramnegativi
Amidinopenicilline: mecillinam, bacmecillinam, pivmecillinam

Resistenti alle β-lattamasi
Isossazolilpenicilline: cloxacillina, dicloxacillina, flucloxacillina, oxacillina, meticillina, nafcillina

1.2 *Cefalosporine*

1.2.1 Prima generazione:
Spettro limitato, sensibilità alle β-lattamasi
cefaclor, cefadroxil, cefalessina, cefaloglicina, cefatrizina, cefradina, cefroxadina, cefacetrile, cefalotina, cefapirina, cefaloridina, cefazolina, ceforamide, cefotiam, ceftezolo

1.2.2 Seconda generazione:
Spettro lievemente più ampio e/o resistenza alle β-lattamasi
cefamandolo, cefonicid, cefmetazolo, cefurossima, cefossitina, cefotetan, cefodizime

1.2.3 Terza generazione
Spettro più ampio verso gramnegativi (: incluso Pseudomonas aeruginosa)* e resistenza alle β-lattamasi
cefotaxime, cefoperazone*, ceftriaxone, ceftazidime*, cefsulodina*, ceftizossima, cefmenoxima, moxalactam

1.3 *Carbapenemici*
Imipenem-cilastatin

1.4 *Monobattamici*
Aztreonam, carumonam

1.5 *Inibitori esclusivi delle β-lattamasi*
Ac. clavulanico, sulbactam

2. **Aminoglicosidi**

2.1 *Streptomicine*
streptomicina

2.2 *Neomicine*
neomicina (B e C), paromomicina (aminosidina), ribostamicina, lividomicina

2.3 *Kanamicine*
kanamicina (A e B), bekanamicina, tobramicina, dibekacina, amikacina

2.4 *Gentamicine*
gentamicina, sisomicina, netilmicina

3. **Cloramfenicolo**
cloramfenicolo, tiamfenicolo

4. **Tetracicline**

4.1 *A emivita breve*
clortetraciclina, ossitetraciclina, limeciclina, rolitetraciclina

4.2 *A emivita intermedia*
demeclociclina, metaciclina

4.3 *A emivita lunga*
doxiciclina, minociclina

5. **Macrolidi**
eritromicina, oleandomicina, spiramicina, josamicina, midecamicina, miokamicina, kitasamicina, rosaramicina

6. **Lincosamidi**
lincomicina, clindamicina

7. **Rifamicine**
rifamicina SV, rifampicina, rifapentina

8. **Polipeptidici**
Polimixine
polimixina B, colistina
Altri
pristamicina, viomicina, capreomicina

9. **Glicopeptidi**
vancomicina, teicoplanina

10. **Vari**
fosfomicina, ac.fusidico, spectinomicina, cicloserina e terizidone

11. **Chemioterapici di sintesi**

11.1 *Sulfamidici*

11.1.1 *A emivita breve*:
sulfatiazolo, sulfametazina, sulfisossazolo, sulfafurazolo

11.1.2 *A emivita intermedia*:
sulfametossazolo

11.1.3 *A emivita lunga*:
sulfametossipiridazina, sulfadimetossima, sulfametossidiazina, sulfametopirazina

11.1.4 *A emivita ultralunga*:
sulfadossina

11.2 *Trimetoprim*
Singolo o

11.2.1 associato con sulfametossazolo: *cotrimossazolo*

11.3 *Nitrofuranici*
nitrofurantoina, furazolidone

11.4 *Metenamina*

11.5 *Nitroimidazolici*
metronidazolo

11.6 *Chinoloni*

11.6.1 Di prima generazione
Antisettici urinari a spettro selettivo sui gramnegativi
ac. nalidissico, ac. oxolinico, ac. piromidico

11.6.2 Di seconda generazione
Antisettici urinari a più ampio spettro
ac. pipemidico, cinoxacina, flumechina, rosoxacina, acrosoxacina

11.6.3 Di terza generazione
Chemioterapici a largo spettro ad azione sistemica
ciprofloxacina, pefloxacina, ofloxacina, enoxacina, norfloxacina** (** solo antisettico delle vie urinarie)

11.7 *Antimicobatterici*

11.7.1 Antitubercolari:
isoniazide, etambutolo, pirazinamide, ac. paraminosalicilico, etionamide, morfazinamide, tiacetazone, tiocarlide, protionamide, rifabutina

11.7.2 Antileprosi:
clofazimina, solfoni, tiambutosina

quistato maggior importanza le infezioni nosocomiali, quelle fungine e virali, apportando così bisogni terapeutici nuovi, ma anche evidenziando in modo chiaro come l'intervento chemioterapico antinfettivo presenti di per sé grossi limiti d'efficacia là dove i sistemi di difesa dell'ospite risultino compromessi in modo sostanziale.

Classificazione

Tra le molte possibili, tutte in qualche modo imperfette e criticabili, si propone la classificazione chimica degli a. e chemioterapici perché la più utile nell'inquadrare i vari farmaci dal punto di vista del loro impiego clinico prevalente. Essa non pretende di essere esaustiva in quanto sempre nuovi derivati sono posti in commercio, ma raccoglie i composti più noti per ogni classe (tab. I). Si rinvia alle singole specifiche voci relative agli a. e alla voce CHEMIOTERAPIA* per ulteriori approfondimenti.

Meccanismo d'azione

Le conoscenze sul meccanismo d'azione degli a. sono spesso ancora incomplete, ma comunque consentono di individuare alcuni meccanismi fondamentali, comuni talora a più gruppi di farmaci. Sulla base del loro meccanismo d'azione prevalente possiamo così suddividere i chemiantibiotici in 6 distinte classi.

1. Farmaci che inibiscono la sintesi della parete batterica o ne stimolano la disgregazione, provocando in tal modo la perdita di vitalità cellulare. Tra di essi annoveriamo: β-lattamici, glicopeptidi, fosfomicina, cicloserina, bacitracina e gli antifungini imidazolici (metronidazolo, ketoconazolo, clotrimazolo, fluconazolo).

2. Farmaci che alterano la struttura della membrana cellulare con conseguente alterata permeabilità e fuoriuscita di costituenti intracellulari. A questo gruppo appartengono farmaci con proprietà detergenti quali: polimixina, colistina, gramicidina e gli antifungini polienici, quali nistatina e anfotericina B.

3. Farmaci che interferiscono con la funzione ribosomale batterica, provocando un'inibizione reversibile della sintesi proteica; questo gruppo comprende: cloramfenicolo, lincosamine, macrolidi, tetracicline e ac. fusidico.

4. Farmaci che si legano alla subunità ribosomale 30S dei batteri sensibili, determinando così un'alterazione irreversibile della sintesi proteica; includono gli aminoglicosidi.

5. Farmaci che alterano il metabolismo degli acidi nucleici. Appartengono a questo gruppo sia farmaci che inibiscono la sintesi del DNA (come i chinoloni e lo stesso metronidazolo) sia a. che inibiscono la RNA-polimerasi DNA-dipendente (come la rifampicina). Includibili in questo gruppo sono anche alcuni analoghi degli acidi nucleici ad attività antivirale (quali aciclovir e vidarabina) i quali si legano agli enzimi virali necessari per la sintesi del DNA, determinando così il blocco della replicazione del virus.

6. Farmaci che agiscono come antimetaboliti, bloccando vie metaboliche essenziali per la sopravvivenza dei batteri. A esso appartengono sulfamidici, trimetoprim, ac. paraminosalicilico, e flucitosina.

I meccanismi d'azione sopra elencati consentono anche di fornire una base razionale alla classica distinzione che può essere fatta tra a. dotati di un'*azione batteriostatica* e quelli invece capaci di *batteriocidia*. Come è noto mentre i primi sono solo in grado di inibire temporaneamente la crescita dei batteri sensibili, i secondi hanno la capacità di causare la morte dei batteri con i quali vengono a incontrarsi. Tra gli a. classicamente definiti come batteriostatici, infatti, annoveriamo quelli che inibiscono reversibilmente la sintesi proteica (cfr. gruppo 3) mentre tra quelli che esplicano un'attività battericida sono compresi quelli in grado di inibire la sintesi della parete cellulare batterica (gruppo 1) o la sintesi proteica in modo irreversibile (gruppo 4). Questa distinzione non va però vista in modo troppo rigido. Infatti, un farmaco può risultare batteriostatico a certe concentrazioni e nei confronti di un certo germe, ma diventare battericida a concentrazioni più elevate e/o nei confronti di un altro batterio particolarmente sensibile. Comunque, questa distinzione, basata sul meccanismo d'azione batteriostatico o battericida, mantiene una rilevanza clinica notevole. Infatti, se nelle infezioni non complicate e in un ospite con difese integre un farmaco batteriostatico può risultare efficace arrestando la crescita batterica e consentendo così alle difese dell'organismo di sopraffare i batteri residui, nel caso di un'infezione grave (ad es., endocardite batterica subacuta, meningite) o di un ospite compromesso nelle sue difese (ad es., granulocitopenico), si impone invece la scelta di un farmaco battericida, pena il fallimento terapeutico.

Un aspetto ancora poco conosciuto dell'azione degli a. è il cosiddetto *effetto postantibiotico*. Esso consiste nel fatto che un certo microrganismo non riprende a proliferare per diverse ore dopo essere stato esposto a un a. per tempo sufficiente e a concentrazioni adeguate malgrado l'assenza dell'a. stesso. Quasi tutti gli a. mostrano questo effetto sui batteri grampositivi; solo alcuni (aminoglicosidi, chinoloni fluorurati) lo mostrano anche sui gramnegativi. I batteri sotto l'effetto postantibiotico sembrano più sensibili alla azione dei leucociti. L'importanza clinica del fenomeno non è però ancora chiara, anche se potrebbe essere rilevante, consentendo teoricamente intervalli tra le somministrazioni più lunghi rispetto a quanto imposto dalle caratteristiche cinetiche dell'a.

Va infine ricordato come una caratteristica importante del meccanismo d'azione degli a. sia la loro selettività nei confronti delle cellule procariotiche, che consente la loro somministrazione senza rischi di tossicità per le cellule (eucariotiche) dell'ospite. Detta selettività dipende dalle diversità esistenti tra i due tipi di cellule, e precisamente dall'assenza di strutture bersaglio comuni, dalla diversità nella penetrazione intracellulare dell'a. o di affinità per i pochi bersagli comuni (per es. gli enzimi interessanti la sintesi dell'ac. folico o del DNA).

La suscettibilità batterica agli antibiotici

Batteri di specie differente, o ceppi diversi appartenenti alla stessa specie batterica, mostrano spesso ampie variazioni di sensibilità agli a. Risulta perciò di fondamentale importanza poter contare, per la scelta del farmaco più appropriato, su test microbiologici attendibili che ci facciano conoscere la sensibilità del germe isolato. È importante perciò conoscere le metodiche più diffuse apprezzandone i meriti e valutandone i limiti.

La suscettibilità dei batteri ai vari a. può essere valutata con una serie di test microbiologici su colture pure del microrganismo isolato. Non è possibile derivare informazioni utili da colture di una flora microbica mista. Detti test richiedono però un'accurata standardizzazione in termini di inoculo, terreno di coltura e tempi d'incubazione. Il metodo più semplice e diffuso è quello semiquantitativo su piastra nel quale si misura l'alone inibitorio prodotto da dischetti di carta impregnati di concentrazioni note di a. La risposta viene fornita, a seconda del diametro misurato, in termini di resistenza, suscettibilità intermedia e sensibilità. Dati quantitativi sono invece forniti dalle tecniche di diluizione progressiva in provette contenenti colture in brodo o agar. Con queste metodiche si determina la minima concentrazione dell'a. che è in grado di inibire la crescita visibile del batterio testato dopo 18-24 h di incubazione (*MIC*: *Minimal Inhibitory Concentration*). In genere un germe è

considerato sensibile quando la MIC è almeno 1/4 del picco plasmatico ottenibile con quell'a. alle dosi usuali. In talune situazioni può essere utile conoscere la minima concentrazione dell'a. in grado di uccidere i batteri presenti nell'inoculo (*MBC*: *Minimal Bactericidal Concentration*): si valuta alla stessa stregua della MIC, fatto salvo che, al termine dell'incubazione, ciascuna diluizione viene subcoltivata su piastra. La MBC è definita come la più alta diluizione del farmaco che determina una riduzione del 99% nel numero delle colonie. La MBC è, in genere, di poco più elevata della MIC, ma alcuni microrganismi (ad es., stafilococco aureo) mostrano una rilevante disparità di valori e vengono perciò chiamati *tolleranti*. MIC e MBC sono riportate in μg/ml. Si ritiene che, per risultare efficace, un farmaco debba trovarsi nella sede dell'infezione in concentrazioni di circa 8 volte la MIC o MBC. In particolari situazioni (ad es., granulocitopenia, endocarditi batteriche), detta concentrazione dovrebbe essere anche più elevata (16 volte la MIC).

Va però precisato come la determinazione della sensibilità batterica testé descritta presenti limiti precisi, che vanno conosciuti per una corretta interpretazione dei risultati. Soprattutto va ricordato come la sensibilità del germe al farmaco non garantisca l'efficacia *in vivo* della terapia, dipendendo questa da una complessa interazione tra ospite, microrganismo infettante e farmaco, ma ne costituisca solo la premessa. In certe situazioni (esemplificate dalla sensibilità della *Salmonella typhi* agli aminoglicosidi e degli enterococchi alle cefalosporine) la suscettibilità *in vitro* non corrisponde a quella *in vivo* e può perciò essere fuorviante.

Va comunque detto che sempre, ove possibile, va fatto ogni sforzo per saggiare la sensibilità del germe isolato ai farmaci più comuni quale primo passo per un loro impiego mirato e razionale. Talora i valori di MIC o MBC del batterio isolato possono anche suggerire posologie diverse dalle usuali o avvertire della opportunità di ricorrere a combinazioni di due farmaci.

V. ANTIBIOGRAMMA*.

La resistenza batterica agli antibiotici

Esistono 2 tipi di resistenza: quella naturale, o primaria, che si identifica con l'insensibilità costituzionale di quel germe a quell'a., e quella acquisita, cioè quella che compare in alcuni batteri prima sensibili a quel determinato farmaco. È di quest'ultima, ovviamente, che ci occupiamo, rappresentando un fenomeno preoccupante per la sua crescente diffusione. L'origine del fenomeno non è completamente chiarita, ma i due meccanismi più importanti sembrano essere quello delle mutazioni spontanee e quello degli scambi genetici tra batteri. Secondo il primo meccanismo l'a. eserciterebbe una semplice pressione selettiva su di un fenomeno naturale, selezionando mutanti antibioticoresistenti. Esso è quindi correlato con l'entità e le modalità d'impiego degli a. Il secondo si basa, invece, sul trasferimento di materiale genetico da un batterio all'altro, anche tra specie batteriche diverse, tramite 3 diversi meccanismi: trasformazione, transduzione e coniugazione. Il trasporto può riguardare materiale genetico cromosomico o, sia pure limitatamente agli ultimi due meccanismi, materiale genetico extracromosomico. L'acquisizione di resistenza verso gli agenti antimicrobici che si realizza per mutazione può avvenire con modalità diverse a seconda del batterio e/o del farmaco. In alcuni casi basta una sola mutazione per conferire un alto grado di resistenza; in altri la comparsa di ceppi mutanti è un lento processo a più stadi dove ogni singolo stadio si accompagna ad alterazioni modeste della sensibilità del batterio. Va sottolineato come le variazioni mutazionali, oltre a conferire resistenza a quel farmaco o gruppi di farmaci, sono in grado anche di alterare i fattori

TAB. II. PRINCIPALI MECCANISMI FISIOPATOLOGICI DELL'ANTIBIOTICORESISTENZA

Meccanismo	Farmaci interessati (esempi)
1. *Degradazione enzimatica* (β-lattamasi, enzimi acetilanti, adenilanti, fosforilanti)	β-lattamici; aminoglicosidi
2. *Alterato trasporto attivo intracellulare*	Aminoglicosidi; tetracicline
3. *Alterazione struttura batterica o composizione enzimatica* (ridotta affinità per l'antibiotico)	Aminoglicosidi, eritromicina; rifamicine; penicilline; trimetoprim
4. *Bypass del blocco metabolico*	Sulfamidici

di virulenza e modificare la patogenicità del microrganismo con conseguenze cliniche importanti. L'acquisizione di resistenza tramite la trasformazione si realizza con l'incorporazione nel batterio di materiale genico che si trova libero nell'ambiente esterno. La sua rilevanza pratica è poco conosciuta. Più importante è invece il fenomeno della transduzione. Esso si realizza per l'intervento di un batteriofago che trasporta un tratto di DNA batterico da un batterio a un altro. Se, tra questo materiale, v'è un gene responsabile della resistenza a un dato farmaco, la cellula batterica infettata diventa resistente a quell'a. e può trasmettere detta resistenza alla progenie. Il terzo, e forse più importante, meccanismo è però quello della coniugazione, cioè del passaggio di geni da batterio a batterio per contatto diretto, tramite un pilo o ponte sessuale. La sua importanza è dovuta al fatto che tramite questo meccanismo si può trasferire del DNA che codifica la resistenza a più a. contemporaneamente, favorendo così la diffusione del fenomeno. Con tale meccanismo, infatti, sono trasmesse sia le resistenze cromosomiche sia quelle su base extracromosomica (plasmidi o fattori R). Un ulteriore meccanismo di trasmissione e diffusione dei geni che codificano la resistenza è quello legato ai trasposoni, che sono unità genetiche molto semplici veicolanti resistenze multiple.

I meccanismi che concretizzano l'informazione genetica di resistenza agli a. all'interno della cellula batterica sono numerosi: molto schematicamente, consistono nell'inattivazione intra- o extracellulare dell'a., nella ridotta penetrazione del farmaco nel batterio o nella diminuita affinità o modificazione d'importanza di alcuni bersagli dell'azione dell'a. (tab. II).

Il diffuso e spesso ingiustificato impiego di a. ha contribuito in modo significativo alla diffusione del fenomeno della resistenza agendo soprattutto quale fattore di selezione in grado di mantenere nell'ambiente germi resistenti. Ciò fa sì che risulti indispensabile una conoscenza precisa delle caratteristiche di resistenza della flora microbica con la quale ci si trova a dover fare i conti. Solo così, infatti, sarà possibile scegliere il farmaco più appropriato mentre si è in attesa dei dati microbiologici.

Fattori condizionanti l'efficacia clinica di un antibiotico

Molti sono i fattori in grado di determinare una risposta clinica favorevole dell'evento infettivo alla terapia antibiotica. I due più importanti (sensibilità e resistenza) sono già stati illustrati, ma a essi ne vanno aggiunti altri, quali le caratteristiche dell'ospite, il tipo e la sede d'infezione e il corretto impiego dell'a. Vediamo di illustrarne, sia pur brevemente, l'importanza.

Lo stato delle difese dell'ospite svolge un ruolo determinante, non solo nella acquisizione del fatto infettivo, ma

TAB. III. POSSIBILI CAUSE DI FALLIMENTO DI UNA TERAPIA ANTIBIOTICA

1. Diagnosi errata
2. Batterio resistente
3. Infezione non aggredibile (barriere)
4. Fattori inerenti all'ospite favorenti l'infezione (ad es.: ascessi, corpo estraneo, ostruzione, granulocitopenia, grave immunodepressione)
5. Modalità di impiego errate (dose, tempi, via di somministrazione)
6. Assenza di *compliance*
7. Superinfezione - reinfezione
8. Febbre da farmaci

anche nel condizionare la risposta alla terapia instaurata. Denutrizione, fasce d'età estreme, alcolismo, situazioni cliniche diverse, ma tutte caratterizzate da immunocompromissione e granulocitopenia, sono le condizioni con le quali il medico deve più frequentemente confrontarsi e di cui deve tenere conto al momento della scelta e dell'impiego di una terapia antibiotica. In queste situazioni l'efficacia della terapia antimicrobica risulta spesso ridotta. Ciò richiede, ove possibile, l'impiego di a. dotati di potere battericida e talora la ricerca di un'attività sinergica di più farmaci antimicrobici.

Tipo e sede d'infezione, a loro volta, condizionano la terapia antibiotica sia nella scelta che nella modalità della stessa. Alcuni tipi di infezione (ad es., endocarditi, meningiti), infatti, rispondono in modo adeguato alla terapia antibiotica solo se trattati con farmaci battericidi, per via parenterale e per periodi di tempo adeguati. Il fattore risulta ancor più determinante nelle osteomieliti croniche, nelle quali la terapia va protratta talora per mesi. Alcune infezioni sono caratterizzate dalla presenza di alcuni fattori in grado di limitare l'efficacia dell'a., pur scelto in modo mirato, quali: la presenza di barriere biologiche che ostacolano l'accesso del farmaco; la presenza di un corpo estraneo; la formazione di una raccolta ascessuale; la persistenza di un'ostruzione di una via di drenaggio naturale (ad es., uretere, vie biliari). In queste situazioni è necessario ricorrere a modalità di somministrazione particolari volte a migliorare la diffusione del farmaco e/o alla messa in atto di altri interventi che affianchino la terapia antibiotica (ad es., drenaggio chirurgico, asportazione del corpo estraneo, correzione dell'ostruzione).

Altro fattore condizionante l'efficacia clinica di un a. è ovviamente il suo corretto impiego. L'utilizzazione dovrà, cioè, tenere conto delle caratteristiche d'attività e di quelle farmacocinetiche, sì da sfruttarle nel modo migliore. Le caratteristiche cinetiche di maggiore rilevanza di un a. sono l'entità del suo legame proteico; l'emivita plasmatica; le vie e le modalità di escrezione e la sua distribuzione, in particolare la sua capacità di superare alcune barriere fisiologiche (ad es. quella ematoencefalica). Una «barriera» particolare di cui tenere conto è rappresentata dallo spazio intracellulare. Molte infezioni sono causate da microrganismi che sono distrutti quando vengono ingeriti dai granulociti o dai macrofagi; ma ciò non accade sempre: alcuni microrganismi, infatti, possono sopravvivere nell'interno di detti fagociti e possono essere uccisi solo se l'a. è in grado di penetrare all'interno della cellula. Esemplificativi di tale comportamento sono: *Mycobacterium tuberculosis*, *Legionella pneumophila*, *Listeria monocytogenes*, *Brucella abortus* e *Salmonella typhi*. Ciò spiega, ad es., il riscontro di un'efficacia *in vitro* delle cefalosporine resistenti alle β-lattamasi nei confronti della *Legionella*, ma la loro inefficacia *in vivo*, mentre risultano attivi farmaci che penetrano nei macrofagi alveolari, quali eritromicina, rifampicina o i nuovi chinoloni fluorurati.

Solo tenendo conto di tutte queste variabili si potranno sfruttare al meglio le potenzialità terapeutiche dell'a. prescelto, sia in termini d'efficacia che di minore tossicità. Alla stessa stregua si potranno anche più facilmente identificare le possibili cause di fallimento di una terapia antibiotica che vengono schematicamente ricordate nella tab. III.

Criteri di scelta di un antibiotico

Vi sono 3 aree di possibile impiego degli a.: 1) la terapia mirata di un'infezione microbiologicamente documentata; 2) la terapia empirica di un'infezione clinicamente documentata o presunta; 3) l'impiego profilattico per prevenire un'infezione in individui a rischio. Per tutte queste modalità di impiego esistono basi razionali e prove cliniche sperimentali per situazioni ben individuate (ad es.: l'uso della penicillina nella terapia delle infezioni da streptococco β-emolitico di gruppo A o della lue; l'impiego di una terapia d'associazione nelle infezioni del paziente neutropenico [β-lattamico+aminoglicoside] o nella meningite purulenta del bambino [ampicillina+cloramfenicolo]; l'impiego profilattico della penicillina-benzatina nella malattia reumatica). In questi casi il medico non deve fare altro che seguire in modo scrupoloso le indicazioni conosciute, sicuro del buon esito della scelta attuata. In altre situazioni, e sono forse le più numerose, non esistono indicazioni altrettanto precise, ma esiste un consenso derivato da anni di ricerche cliniche e da un'attenta considerazione del rapporto beneficio/rischio nell'impiego di quel certo tipo di a. in quella determinata situazione. Sulla base di questo consenso sono disponibili, perciò, indicazioni di scelta mirate per ogni singolo agente infettivo, che devono essere seguite per una condotta terapeutica razionale e che vengono sche-

TAB. IV. ANTIBIOTICI E CHEMIOTERAPICI DI SCELTA PER I PIÙ COMUNI PATOGENI (INFEZIONI SISTEMICHE)

Etiologia	Farmaci di scelta*
Grampositivi	
Non produttori di penicillinasi	penicillina G, ampicillina
Produttori di penicillinasi	isossazolilpenicilline, vancomicina, chinoloni fluorurati
Gramnegativi	
Cocchi	penicillina
Bacilli	
Coliformi	penicilline, aminoglicosidi, cefalosporine di II e III generazione, chinoloni fluorurati
Haemophilus	ampicillina (eventualmente con ac. clavulanico)
Salmonelle	cloramfenicolo, cotrimossazolo
Pseudomonas aeruginosa	β-lattamici ad attività anti-*Pseudomonas* (eventualmente combinati con aminoglicoside), chinoloni fluorurati
Legionella pneumophila	eritromicina, rifampicina
Anaerobi	penicillina, clindamicina, metronidazolo
Micoplasmi, clamidie	eritromicina, tetracicline
Rickettsie	tetracicline
Spirochete	penicillina
Funghi	anfotericina B, flucitosina

* Dette indicazioni possono variare in rapporto a: particolari situazioni epidemiologiche; sede dell'infezione; condizione dell'ospite o intolleranza al farmaco.

TAB. V. INDICAZIONI ALLA PROFILASSI ANTIBIOTICA (IN CAMPO MEDICO)

Malattia da prevenire	Popolazione interessata	Farmaci usuali
Infezione da streptococco β-emolitico di gruppo A	Pregressa malattia reumatica	Penicillina
Infezione da meningococco	Contatto con meningite	Rifampicina
Gonorrea	Contatto; neonati	Penicillina; argento nitrato topico
Endocardite	Malattia valvolare-chirurgia «minore»	Vari a seconda della porta di entrata
Tubercolosi	Contatto in pazienti a rischio	Isoniazide
Sifilide	Contatto	Penicillina
Infezioni urinarie ricorrenti	Giovani donne sane	Cotrimossazolo; nitrofurantoina
Diarrea del viaggiatore	Viaggi in aree endemiche	Doxiciclina
Malaria	Viaggi in aree endemiche	Clorochina
Infezioni da *Pneumocystis carinii*	Ospite immunocompresso	Cotrimossazolo; pentamidina
Infezioni da gramnegativi	Granulocitopenico grave	Norfloxacina
Influenza A	Individui a rischio (anziani in comunità, etc.)	Amantadina

maticamente indicate nella tab. IV. Le aree di incertezza (senza consenso) sono comunque ancora numerose e continuamente riproposte dalla messa a disposizione di nuovi a.

La tab. V fornisce anch'essa un esempio di possibile consenso nel settore dell'uso profilattico degli a., un'area d'impiego di cui largamente si abusa nella pratica clinica. Va precisato, però, che limitatamente alle indicazioni fornite dalla tab. V, e fatta salva la profilassi in caso di interventi chirurgici «non puliti», l'impiego profilattico degli a. non è solo inefficace, ma anche fonte di danni: sia per il paziente, favorendo l'insorgenza di infezioni da germi opportunisti e di possibili effetti indesiderati, sia per la comunità, favorendo l'insorgenza e la diffusione di germi resistenti.

La situazione, però, che con maggiore frequenza il medico si trova a dover affrontare non è quella di una infezione microbiologicamente documentata, quanto piuttosto quella di un paziente con una infezione clinicamente documentata o documentabile o addirittura solo presunta sulla base di una serie di considerazioni cliniche (paziente a rischio e quadro clinico compatibile con un'infezione batterica) e/o epidemiologiche (contatti con pazienti o eventi potenzialmente infettanti). In queste evenienze il medico dovrà seguire un percorso logico che lo porti a compiere la scelta più razionale, in attesa che, nell'ipotesi ottimale (ma assai poco frequente, specie nella pratica extraospedaliera) il laboratorio possa fornirgli indicazioni di comportamento più mirate.

Il percorso logico che illustreremo è un insieme di «linee guida» che andrebbero adottate sempre, indipendentemente dall'infezione o dalla sede (ospedale o territori) ove si deve attuare la terapia antibiotica ed è schematizzato nella tab. VI.

Dato per scontato il fatto che la diagnosi di infezione sia corretta, il primo passo da compiere è quello di cercare con ogni mezzo di documentarla. A tal fine si dovranno effettuare accertamenti colturali e sierologici appropriati per la sede e/o per l'infezione presunta. A questo proposito troppo spesso trascurata è la pratica di eseguire una colorazione diretta (Gram) di eventuale materiale sospetto a favore di tecniche colturali più sofisticate: prassi da condannare, mantenendo l'esame diretto da parte di un occhio esperto un'importanza fondamentale. Il secondo passo è quello più complesso che porta concretamente alla scelta dell'a. più appropriato in attesa (o in assenza) dei dati microbiologici. Si tratta, cioè, di compiere la scelta tra i molti a. disponibili in modo ragionato, anche se empirico. Detta scelta ragionata richiede che si prendano in considerazione alcuni elementi che di seguito schematizziamo. Individuare il *patogeno più probabile* è il primo indispensabile passo. È possibile, infatti, prevedere con buone probabilità di successo il presumibile patogeno in base alla considerazione della sede dell'infezione (ogni sede ha uno o più patogeni prevalenti), dell'origine della stessa (se nosocomiale o meno) o delle eventuali conoscenze epidemiologiche che possono essere disponibili (contatti, epidemiologia locale o alterazione di eventuali barriere fisiologiche che possono favorire l'insorgenza di certe infezioni). Ad es., una polmonite acquisita in comunità ha, quali agenti etiologici preminenti, lo pneumococco, l'*Haemophilus* (specie in pazienti con fattori predisponenti a carico delle vie aeree) o il micoplasma (specie in individui giovani e sani), mentre una polmonite nosocomiale è più spesso causata da batteri gramnegativi colonizzanti individui lungodegenti o apparecchiature destinate alla ventilazione assistita. Un paziente neutropenico con una mucosite da chemioterapia andrà incontro più facilmente a infezioni da enterobacteriacee (*Escherichia coli* o *Pseudomonas aeruginosa*), ma se si trovi in profilassi con chinoloni svilupperà più facilmente infezioni da grampositivi. La presenza di un catetere venoso centrale sarà più spesso causa di un'infezione da stafilococchi, quella di un catetere urinario da gramnegativi o enterococchi. Come si vede da questi esempi il ragionamento clinico e alcune conoscenze epidemiologiche consentono di individuare, sia pure con margini d'errore, il patogeno o i patogeni più probabili, ma ciò non è sufficiente.

Un secondo elemento da considerare è, infatti, *il tipo* e *la gravità della infezione*. Alcune infezioni (endocarditi, meningiti, osteomieliti croniche, infezioni nel paziente immunocompromesso) per le loro caratteristiche fisiopatologiche richiedono farmaci battericidi o modalità di trattamento particolari (via e. v., picchi plasmatici elevati, durata rilevante, terapia spesso associata di più farmaci) imponendo così la scelta di alcuni a. e l'esclusione di altri.

Un terzo passo importante nel guidare la scelta sta nella valutazione accurata delle *condizioni fisiopatologiche del paziente*, e in particolare dello stato funzionale del rene e del fegato. Le vie di escrezione e/o metabolizzazione degli

TAB. VI. LINEE GUIDA PER UNA SCELTA RAZIONALE DELLA TERAPIA ANTIBIOTICA

1. Formulare una diagnosi clinica la più precisa possibile
2. Cercare di documentare microbiologicamente l'infezione
3. Individuare il patogeno (i patogeni) più probabile
4. Tenere conto del tipo e gravità dell'infezione
5. Tenere conto delle condizioni fisiopatologiche del paziente (in particolare funzione renale ed epatica)
6. Tenere presenti le più importanti caratteristiche cinetiche dell'antibiotico: emivita, legame proteico, distribuzione, vie di eliminazione, necessità di monitoraggio, livelli plasmatici
7. Valutare la potenziale tossicità d'organo dell'antibiotico, la possibile ipersensibilità individuale, o le potenziali interazioni con altri farmaci concomitanti
8. Valutare la potenziale comodità di somministrazione e i costi

a. possono infatti essere pesantemente influenzate da una compromissione di tali organi, e di ciò può soffrire sia l'efficacia che la tollerabilità di alcuni a. più di altri. Una storia di allergia o ipersensibilità al farmaco è ovviamente un ulteriore possibile problema condizionante le scelte.

Anche un'attenta considerazione delle *caratteristiche* più propriamente *farmacologiche dell'a.* ha ovviamente un peso determinante nella scelta. Assorbimento, via di somministrazione, distribuzione, tossicità elettiva, possibili interazioni, sono tutti elementi che si dovranno confrontare con le caratteristiche dell'infezione e dell'ospite consentendo così la scelta più oculata. Esemplificando: se la via di somministrazione orale risulta spesso quella preferibile, essa non è attuabile per molti farmaci o in alcune infezioni (per es., endocarditi); se un paziente ha un'infezione localizzata al S.N.C., la diffusibilità dell'a. attraverso la barriera ematoliquorale rivestirà un'importanza fondamentale. Se un paziente è già in trattamento con un farmaco nefrotossico, si farà il possibile per evitare l'associazione con un a. ugualmente lesivo sullo stesso organo.

In talune situazioni si impone il controllo dei livelli plasmatici di alcuni a. per garantire la loro efficacia e/o ridurre la loro tossicità, modificando le dosi o i tempi di somministrazione. Per taluni a. (ad es., aminoglicosidi) questa prassi è obbligatoria, per altri (ad es., glicopeptidi, metronidazolo) è altamente raccomandabile. La disponibilità di un laboratorio attrezzato può così condizionare anche la scelta preferenziale. Come si vede, il saper percorrere con competenza e pazienza questo percorso logico può consentire una scelta che, pur in assenza di dati microbiologici, risulterà tutt'altro che empirica. Va sottolineato anche come le considerazioni riferite strettamente alle caratteristiche del farmaco non siano se non solo una parte, sia pur essenziale, di quelle necessarie per una scelta razionale. Ove non si segua, invece, una scelta ragionata, sarà inevitabile il prevalere delle scelte di farmaci dotati del più ampio spettro possibile o di associazioni di più farmaci. Scelta comunque pericolosa e concettualmente errata. Pericolosa, perché dà un falso senso di sicurezza al medico, che tende così a essere meno attento nella ricerca della documentazione dell'infezione e nella sorveglianza dell'esito della terapia; errata, perché non esiste, e probabilmente mai esisterà, un a. «omnicida», né è possibile impiegare le associazioni di più a. in modo estemporaneo essendo il loro uso da riservare a situazioni cliniche ben codificate. (Trattamento iniziale di infezioni gravi in attesa del riscontro microbiologico; infezioni miste; alcune infezioni particolari: tbc, alcune endocarditi, alcune micosi, infezioni nel paziente neutropenico).

Considerazioni conclusive

L'ampia disponibilità di a. dalle caratteristiche le più varie per spettro (ampio spettro o selettivi) e cinetica (a breve o a lunga emivita), assorbibili o no per via orale, nell'ambito delle varie classi, e la scoperta di nuove classi di farmaci antibatterici (ad es., carbapenemici, monobattamici) fa sì che il medico possa affrontare con mezzi adeguati i problemi sempre nuovi che le malattie infettive pongono. Questo, perlomeno, nel campo delle infezioni batteriche, perché molti sono i problemi irrisolti, e molto più limitate le scelte, in tema di terapia antifungina, antivirale e antiparassitaria. Ma detta ampia disponibilità è contemporaneamente anche fonte di problemi di scelta e richiede, come già detto, un continuo costante aggiornamento. Senza una conoscenza precisa delle caratteristiche dei farmaci a disposizione e senza un'impostazione clinica metodologicamente corretta si rischia, infatti, di compromettere il potenziale beneficio dell'intera classe degli a. Che questo rischio non sia solo teorico lo dimostrano sia l'abuso e il maluso degli a. riscontrabili entro e fuori l'ospedale, sia l'andamento delle resistenze batteriche, fonte di problemi sempre più diffusi. Quale raccomandazione ci piace perciò citare quelli che, a nostro parere, sono gli errori di più comune riscontro nell'impiego degli a. (tab. VII), sperando che la loro elencazione solleciti una maggiore attenzione nel non compierli.

TAB. VII. GLI ERRORI PIÙ COMUNI NELLA TERAPIA ANTIBIOTICA

Errori di scelta

1. Trattamento di «copertura» in corso di infezione virale, febbre non diagnosticata
2. Trattamento empirico «cieco» (senza ipotesi diagnostica clinica e accertamenti colturali appropriati)
3. Impiego di farmaci inefficaci (test di sensibilità mal interpretati) o non capaci di raggiungere la sede dell'infezione
4. Impiego di farmaci «tossici» quando sono disponibili farmaci meno pericolosi
5. Impiego di farmaci costosi quando sono disponibili farmaci ugualmente efficaci ma meno cari
6. Impiego di farmaci in combinazione tra loro in modo irrazionale o ingiustificato
7. Impiego profilattico non motivato (pazienti anziani, «immunodepressi», allettati)

Errori di impiego

1. Errori di dose, via, intervalli e durata
2. Mancato riconoscimento di tossicità (superinfezioni e altro)
3. Mancato aggiustamento della posologia in caso di insufficienza degli emuntori
4. Mancata attuazione di altri interventi concomitanti essenziali per il buon esito della terapia (drenaggio di ascessi, eliminazione di corpi estranei, etc.)
5. Mancato controllo dei livelli plasmatici dell'antibiotico (aminoglicosidi)
6. Mancata considerazione delle capacità di difesa dell'ospite

Bibliografia

AMA Drug Evaluations, 1986, 6 ed., American Medical Association, Saunders, Philadelphia, p. 1225.
Anonimo, *Handbook of Antimicrobial Therapy*, 1986, The Medical Letter, New Rochelle, N. Y.
Bassetti D., *Chemioterapici antinfettivi e loro impiego razionale*, 1986, 4 ed., Lombardo, Roma.
Braude A. I. ed., *Medical Microbiology and Infectious Disease*, 1986, 2 ed., Saunders, Philadelphia.
Bryan L. E. ed., *Microbial Resistance to Drugs*, 1989, Springer, Heidelberg-New York.
Goodman & Gilman, *Le basi farmacologiche della terapia*, 1987, Zanichelli, Bologna, p. 1002.
Neu H. C. ed., *Update on Antibiotics I e 2*, in *Med. Clin. North Am.*, 1987, **71**, N. 6-7.
Reese R. E., Betts R. F., *Antibiotic Use*, in Reese R. E., Douglas R. G. jr. eds., *A Practical Approach to Infectious Diseases*, 1982, 2 ed., Little Brown, Boston, p. 559.
Spector R., *Prevention and Treatment of Infectious Disease*, in Spector R. ed., *The Scientific Basis of Clinical Pharmacology*, 1986, Little, Brown, Boston, p. 399.

ALBANO DEL FAVERO E GIAMPAOLO BUCANEVE

ANTIBLASTICI FARMACI [v. vol. II, col. 206]

SOMMARIO

Classificazione

I farmaci antiblastici (che sarebbe più opportuno chiamare *farmaci antiproliferativi*) sono anche impropriamente cono-

sciuti come *chemioterapici antitumorali* o *antimitotici* o *citostatici* o *veleni cellulari*. Il termine *farmaci antiblastici*, sebbene non interamente corretto, si riferisce soprattutto all'azione di questi composti sulle cellule staminali, cioè quella frazione che possiede una capacità proliferativa atta a mantenere la crescita tumorale. I farmaci antiproliferativi possono essere arbitrariamente raggruppati in 7 classi fondamentali, caratterizzate, entro certi limiti, da una determinata struttura chimica e da un comune meccanismo di azione (tab. I).

TAB. I. CLASSIFICAZIONE DEI FARMACI ANTIBLASTICI

Classe	Farmaci principali
Alchilanti	
Mostarde azotate	Mecloretamina (HN_2); clorambucile; ciclofosfamide; ifosfamide; prednimustina; melfalan (PAM)
Etilenimine	Tio-tepa
Epossidi	Dibromomannitolo; dibromodulcitolo
Sulfonossialcani	Busulfano
Nitrosouree	Carmustina (BCNU), lomustina (CCNU), streptozotocina
Dialchiltriazeni	Dacarbazina (DTIC)
Antimetaboliti	
Antifolici	Metotrexate (MTX)
Antipurinici	6-mercaptopurina; 6-tioguanina
Antipirimidinici	5-fluorouracile; 5-fluorodesossiuridina; citosina arabinoside (Ara-C)
Alcaloidi della vinca ed epipodofillotossine	
Alcaloidi	Vincristina (VCR); vinblastina (VLB); vindesina (VDS)
Epipodofillotossine	Etoposide (VP-16); teniposide (VM-26)
Antibiotici antitumorali	
Antracicline	Adriamicina e analoghi
Altri	Actinomicina D; bleomicina; mitomicina C; mitramicina
Miscellanea	L-asparaginasi; procarbazina; cisplatino e analoghi; idrossiurea; mitotane; amsacrina (AMSA); mitoxantrone
Ormoni e antiormoni	
Androgeni	Testosterone, testololattone
Estrogeni	Dietilstilbestrolo; etinilestradiolo
Progestinici	Idrossiprogesterone; medrossiprogesterone; megestrolo
Corticosteroidi	Prednisone; metilprednisolone; desametasone
Tiroidei	Tiroide secca; triiodotironina; tiroxina
Antiandrogeni	Citoproterone; flutamide
Antiestrogeni	Tamoxifen
Antisurrenalici	Aminoglutetimide
Antiprolattinemici	Bromocriptina; metergolina
LH-RH analoghi	Leuprolide; buserelin; danazolo; zoladex
Immunostimolanti	Interferone; interleuchina-2

Meccanismo d'azione

La conoscenza del meccanismo d'azione dei farmaci antitumorali è assai utile per comprendere l'efficacia dei singoli composti nelle varie situazioni cliniche e per disegnare associazioni di due o più farmaci (polichemioterapia). I chemioterapici antiproliferativi possono avere molteplici meccanismi d'azione e punti d'attacco a livello delle strutture cellulari; schematicamente, esercitano un'azione prevalente a livello del DNA e dell'RNA, della sintesi proteica, della biosintesi degli acidi nucleici e della metafase. Per alcuni farmaci il meccanismo d'azione è tuttora in parte sconosciuto.

I composti che inibiscono la biosintesi di DNA, RNA e proteine sono strutturalmente analoghi ai metaboliti normali e ai coenzimi e interferiscono con il metabolismo delle cellule normali, sia inibendo passaggi enzimatici specifici, sia mediante incorporazione fraudolenta. Tra gli antifolici, il metotrexate blocca le reazioni di riduzione da ac. folico (F) ad ac. diidrofolico (FH_2) e quindi ad ac. tetraidrofolico (FH_4), entrambe catalizzate dalla folicoreduttasi. A livello della sintesi delle purine, il metotrexate inibisce la formazione di formilglicinamideribonucleotide e di ipoxantinaribonucleotide bloccando il trasporto di gruppi formilici nelle posizioni 8 e 2 dell'anello purinico. A livello della via metabolica delle pirimidine, il metotrexate blocca la timidilatosintetasi, interferendo così con la biosintesi enzimatica dell'ac. timidilico (desossiribonucleotide della timidina). L'ac. folico può aggirare il blocco della reduttasi diidrofolica e prevenire quindi gli effetti tossici del metotrexate, purché tale composto sia somministrato prima che avvenga un danno cellulare irreversibile.

Tra i farmaci antipurinici, la 6-mercaptopurina inibisce la biosintesi del DNA e RNA senza esserne incorporata, ma bloccando il passaggio da ac. inosinico ad ac. adenilico mediante azione sull'adenilicosuccinatosintetasi e ad ac. guanilico mediante inibizione della inosinicodeidrogenasi. Sempre mediante inibizione di quest'ultimo enzima viene bloccata la sintesi dell'ac. xantinico. La 6-mercaptopurina blocca, inoltre, la formazione di un precursore purinico, la 5-fosforibosamina mediante un cosiddetto pseudo-*feed-back*: cioè, la formazione dei precursori dell'ac. inosinico è controllata dalla concentrazione dello stesso.

A livello della biosintesi delle pirimidine, il 5-fluorouracile e la 5-fluorodesossiuridina inibiscono la sintesi del DNA, senza tuttavia esserne incorporate, bloccando la formazione di timina. In particolare, inibiscono l'enzima timidilatosintetasi che catalizza la metilazione dell'ac. 2'-desossiuridilico con conseguente formazione di ac. timidilico. Le pirimidine fluorinate vengono inoltre incorporate nell'RNA modificandone la composizione (RNA fraudolento). La citosina-arabinoside (Ara-C) agisce inibendo la biosintesi degli acidi nucleici interferendo nella trasformazione dell'ac. citidilico ad ac. 2'-desossicitidilico, reazione che viene catalizzata dall'enzima ribonucleotidereduttasi. Oggi si ritiene che il meccanismo d'azione principale per la Ara-C sia costituito dalla sua trasformazione nel derivato 5-trifosfato che inibisce la DNA-polimerasi. Inoltre, la sua incorporazione nel DNA costituisce uno degli eventi iniziali che portano alla citotossicità.

Il meccanismo dell'inibizione della sintesi proteica è ben rappresentato dalla L-asparaginasi: il farmaco catalizza la idrolisi di L-asparagina ad ac. aspartico e ammoniaca, producendo così una deplezione del *pool* circolante di L-asparagina, sintetizzata dalle cellule normali da glutammina e ac. aspartico. Alcune cellule maligne, soprattutto di tipo linfoide, mancano di asparaginasintetasi e diventano quindi dipendenti dal rifornimento esterno per la loro sintesi proteica.

Gli alchilanti agiscono soprattutto a livello del DNA. Il punto d'attacco è costituito dalla guanina in posizione N-7 e dall'adenina in posizione N-3, e il legame dell'alchilante porta al distacco di queste basi dalla molecola del DNA. Inoltre, gli alchilanti possono produrre la formazione di ponti intra- e intermolecolari, con conseguente alterazione della forma e della posizione delle catene del DNA. Questo meccanismo d'azione è anche esercitato dalle radiazioni

ionizzanti, per cui gli alchilanti sono definiti *farmaci radiomimetici*. Il meccanismo d'azione, che comporta la formazione di ponti intra- e intermolecolari, è anche proprio della mitomicina C, della streptozotocina, del cisplatino e delle nitrosouree. Una serie di composti (antracicline, actinomicina D, mitramicina, amsacrina, mitoxantrone) si lega al DNA inibendo il processo di trascrizione o la sintesi della polimerasi DNA-dipendente. Questi farmaci si legano direttamente al DNA con un meccanismo detto *intercalazione*, cioè mediante inserimento del gruppo cromoforo nella catena elicoidale del DNA parallelamente alle coppie di basi puriniche e pirimidiniche (guanina-citosina). Gli alcaloidi della *Vinca* e le epipodofillotossine arrestano la divisione cellulare in metafase in quanto scompigliano la formazione del fuso mitotico legandosi alla tubulina e impedendone, quindi, la polimerizzazione.

Gli studi eseguiti sui sistemi di formazione delle colonie di cellule emopoietiche normali e di linfoma hanno consentito di classificare gli agenti antiproliferativi in base alla loro azione durante certe fasi del ciclo cellulare e sulle cellule in riposo. Nella classe I non esiste differenza nella tossicità esercitata nei confronti delle cellule staminali del midollo emopoietico normale e delle cellule neoplastiche. Gli agenti di questa classe (ad es., radiazioni, alchilanti) sono definiti *non specifici* e sono equitossici per le cellule in proliferazione e per quelle a riposo (G_0). Nella classe II i farmaci sono chiamati *fase-specifici* in quanto le cellule proliferanti vengono distrutte durante una parte specifica del ciclo cellulare. Questi farmaci non colpiscono le cellule in G_0 se il tempo di esposizione è breve (circa 24 h). Nella classe III i composti sono definiti *ciclo-specifici* perché, sebbene colpiscano sia le cellule in proliferazione che quelle in riposo, le cellule in divisione risultano più sensibili di quelle in G_0 e vengono distrutte durante tutto l'arco del ciclo cellulare. Come si può vedere dalla fig. 1, alcuni farmaci sono in realtà attivi in più punti del ciclo cellulare.

Per la maggior parte dei chemioterapici antiproliferativi esiste un chiaro rapporto fra dose e capacità di eliminare interamente le cellule neoplastiche entro i limiti di una tossicità tollerata dall'ospite. In particolare, la distruzione (purché la popolazione cellulare sia cineticamente e fenotipicamente omogenea) segue la legge cinetica di I ordine: cioè, una determinata dose di farmaco distrugge una frazione costante di cellule, non un numero fisso, finché la dose rimane costante ed efficace. Quindi la distruzione cellulare segue un andamento o modello esponenziale.

I meccanismi d'azione degli ormoni steroidei antineoplastici sono molto complessi e solo in parte noti. Lo steroide penetra nella cellula attraversando la membrana per semplice diffusione e nel citoplasma si lega al recettore ormonale specifico formando il complesso steroide-recettore. Una volta formato il legame, tale complesso va incontro a modificazioni della sua conformazione (attivazione), evento indispensabile al passaggio dell'ormone nel nucleo cellulare. La cromatina nucleare possiede a sua volta dei siti (accettori) disponibili per il legame con il complesso attivato steroide-recettore. L'associazione del complesso steroide-recettore con l'accettore cromatinico condiziona tutta una serie di modificazioni qualitative e quantitative del corredo genetico cellulare: formazione di RNA messaggero, suo trasferimento ai ribosomi citoplasmatici, inizio della sintesi proteica.

Resistenza cellulare

Si distinguono due tipi di resistenza ai farmaci antiproliferativi: temporanea e permanente. Alcune cellule possono sembrare resistenti in quanto ricevono una dose media di farmaco inferiore a quella minima efficace. Ciò può essere dovuto a una localizzazione del tumore in sedi anatomiche (ad es., S.N.C., testicolo) dove la penetrazione di molti farmaci antiproliferativi è scarsa o nulla; inoltre, la diminuita vascolarizzazione all'interno di grosse masse tumorali condiziona una scarsa distribuzione dei farmaci al centro della neoplasia; infine, la maggior parte delle cellule tumo-

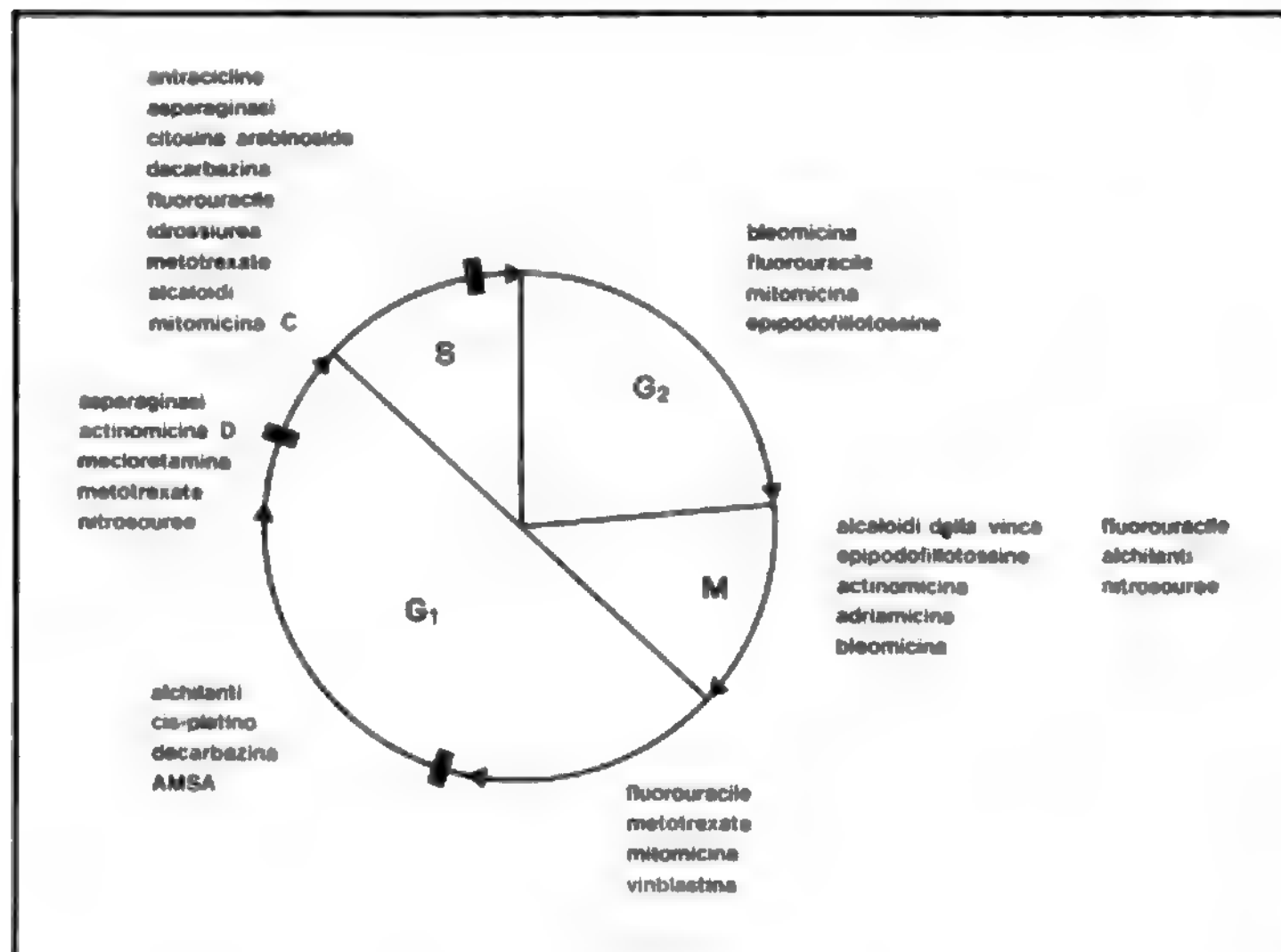



Fig. 1. Fasi del ciclo cellulare in cui i chemioterapici antitumorali esercitano la loro azione citotossica.

rali ha una bassa frazione di crescita e quindi è assai poco suscettibile all'azione di farmaci che agiscono secondo la legge cinetica di I ordine.

Il tipo di resistenza più importante è quello di tipo permanente e consiste nella presenza, in elevata proporzione, di fenotipi cellulari geneticamente resistenti a uno o più chemioterapici od ormoni steroidei. L'instabilità genetica rappresenta una proprietà intrinseca delle cellule tumorali proliferanti; le cellule geneticamente instabili sviluppano spontaneamente mutazioni somatiche che portano alla resistenza fenotipica nei confronti di farmaci alla cui azione non sono ancora state esposte. Aumentando la dimensione del tumore, aumenta parallelamente la probabilità di comparsa di cloni cellulari resistenti e le cellule farmacoresistenti sono totalmente resistenti a un determinato farmaco o a una combinazione di farmaci.

TAB. II. CLASSIFICAZIONE DEGLI EFFETTI COLLATERALI PRODOTTI DAI FARMACI ANTITUMORALI

	Effetti collaterali	Esempi più comuni
Immediati	Necrosi tessutale locale da stravaso	Mecloretamina
	Nausea e vomito	Quasi tutti i farmaci
	Brividi, febbre	Bleomicina, dacarbazina
	Eruzione cutanea, anafilassi	Bleomicina, asparaginasi
	Flebite	Mecloretamina
	Reazione cutanea di richiamo su area irradiata	Actinomicina D
	Iperuricemia → insufficienza renale	In assenza di allopurinolo
	Ipocalcemia	Mitramicina
Precoci	Leucopenia e piastrinopenia	Quasi tutti i farmaci
	Megaloblastosi	Metotrexate; Ara-C
	Mucosite (stomatite, diarrea)	Metotrexate
	Caduta dei capelli → alopecia	Antracicline; ciclofosfamide
	Stipsi, ileo paralitico	Vincristina; vindesina
	Ipercalcemia	Estrogeni
	Psicosi	Corticosteroidi
	Coagulazione intravascolare disseminata	Asparaginasi
	Pancreatite	Asparaginasi
	Ritenzione di liquidi	Vari ormoni
	Infiltrati polmonari	Metotrexate; bleomicina
	Atassia cerebellare	Fluorouracile
	Ototossicità	Cisplatino
	Danno renale	Cisplatino, metotrexate
Ritardati	Anemia	Antimetaboliti
	Neurotossicità periferica	Vincristina; vindesina
	Azoospermia, amenorrea	Alchilanti; procarbazina
	Danno epatocellulare	Asparaginasi; nitrosouree
	Ittero colostatico	Mercaptopurina
	Iperpigmentazione	Bleomicina
	Fibrosi polmonare	Bleomicina; busulfano
	Necrosi miocardica	Antracicline
	Sindrome cushingoide	Corticosteroidi
	Mascolinizzazione	Androgeni
	Femminilizzazione	Estrogeni
	Sindrome addisoniana	Busulfano
Tardivi	Sterilità	Alchilanti, procarbazina
	Fibrosi epatica	Metotrexate
	Encefalopatia	Metotrexate
	Osteoporosi	Corticosteroidi
	Leucemia acuta, vari tumori solidi	Alchilanti; procarbazina

Tossicità

La chemioterapia antitumorale ha lo scopo di distruggere selettivamente le cellule neoplastiche. Purtroppo l'aspetto selettivo è lungi dall'essere perfetto. Di conseguenza, i farmaci attualmente disponibili provocano lesioni anche ai tessuti normali indipendentemente dal fatto che inducano o meno una regressione della neoplasia. Schematicamente, gli effetti collaterali prodotti dai farmaci antiproliferativi possono essere suddivisi in 4 gruppi: 1) immediati (entro 24-48 h); 2) precoci (entro qualche giorno o settimana); 3) ritardati (dopo molte settimane o qualche mese); 4) tardivi (dopo molti mesi o anni). Gli effetti tossici più importanti sono riassunti nella tab. II. È importante sottolineare che la nausea, il vomito e la caduta temporanea dei capelli sono frequenti soprattutto dopo somministrazione di mecloretamina, ciclofosfamide, cisplatino, adriamicina, actinomicina D e streptozotocina. Alcuni effetti collaterali si manifestano clinicamente solo dopo una determinata dose cumulativa del farmaco (ad es., miocardiopatia dopo antracicline; fibrosi polmonare dopo bleomicina e carmustina; danno renale e ototossicità dopo cisplatino, leucemie acute dopo alchilanti e procarbazina).

Impiego clinico

Compito principale della terapia medica antineoplastica è distruggere le metastasi disseminate. La tab. III elenca le neoplasie che, in percentuale variabile a seconda della varietà istologica e dell'estensione anatomica (stadio), sono definitivamente guaribili o in cui esiste un miglioramento significativo della sopravvivenza con sola chemioterapia o mediante trattamento multidisciplinare. In altre neoplasie (ad es., carcinomi della cavità orale e della faringe, della vescica, sarcomi dei tessuti molli) è possibile ottenere, mediante regressione obiettivabile, un certo miglioramento clinico, mentre in altri tumori ancora (ad es., carcinoma del rene, del colon, del pancreas, del polmone, della cervice

TAB. III. RAGGRUPPAMENTO DELLE PRINCIPALI NEOPLASIE IN RAPPORTO ALLA LORO RESPONSIVITÀ AL TRATTAMENTO CON FARMACI ANTIPROLIFERATIVI SOMMINISTRATI DA SOLI O IN ASSOCIAZIONE A CHIRURGIA E/O RADIOTERAPIA

Possibilità di guarigione	Miglioramento della sopravvivenza
Leucemia linfoblastica acuta	Leucemie croniche
Leucemia mieloblastica acuta	Mieloma multiplo
Morbo di Hodgkin	Policitemia vera
Linfomi ad alto grado di malignità	Linfomi follicolari
Coriocarcinoma della donna	Neuroblastoma
Rabdomiosarcoma embrionale	Medulloblastoma
Tumore di Wilms	Glioblastoma multiforme
Osteosarcoma	Carcinoma dell'esofago
Sarcoma di Ewing	Carcinoma del retto
Carcinoma dell'ovaio	Carcinoma della mammella
Carcinoma del testicolo	Carcinoma della prostata
Carcinoma a piccole cellule del polmone	Carcinoma dell'endometrio
Carcinoma dell'ano	Carcinoma funzionante del surrene
Retinoblastoma	Insulinoma maligno

uterina, melanoma maligno) l'efficacia terapeutica dei farmaci antiproliferativi è quasi sempre marginale.

Le basi biologiche e farmacologiche della polichemioterapia antitumorale sono state ampiamente studiate negli animali da esperimento. Dal punto di vista clinico, l'associazione di più farmaci antineoplastici ha lo scopo di: *a*) aumentare il sinergismo terapeutico, sfruttando il diverso meccanismo d'azione, con conseguente potenziamento dell'attività curativa; *b*) impedire o ritardare, in virtù del meccanismo d'azione dei farmaci impiegati nell'associazione, l'emergenza di cloni cellulari resistenti; *c*) aumentare la tolleranza del paziente all'azione tossica dei farmaci utilizzati mediante variazioni opportune nel loro dosaggio e nel loro ritmo di somministrazione (terapia ciclica o intermittente); *d*) sfruttare in modo adeguato le caratteristiche farmacologiche dei vari composti al fine di indurre una rapida regressione completa senza produrre contemporaneamente un'elevata tossicità (terapia selettiva) e porre quindi le premesse per una remissione di lunga durata o addirittura per una guarigione definitiva. Sebbene l'approccio concettuale al disegno della combinazione di farmaci possa basarsi sul loro meccanismo di tipo biochimico e sulle loro proprietà citocinetiche (efficacia su cellule non proliferanti, farmaci ciclo- o fase-specifici, sincronizzazione cellulare), l'approccio più comunemente usato è quello empirico. Questo comprende la selezione e l'associazione di farmaci noti per essere individualmente attivi in una determinata neoplasia. Tali neoplasie vengono definite *farmacosensibili* se rispondono in modo favorevole a un trattamento con una o più combinazioni di farmaci aventi diverso meccanismo di azione. Oltre alla sensibilità generale e specifica di un certo tumore a più composti, un altro fattore che influenza la scelta dei farmaci componenti una determinata associazione è rappresentato dall'indice terapeutico, cioè dal rapporto tra miglioramento clinico e grave tossicità. L'indice terapeutico è correlato a fattori molteplici, comprendenti anche la varietà istologica della neoplasia, lo stadio della malattia, l'età del paziente e la fase strategica del trattamento farmacologico (ad es., polichemioterapia da sola per un tumore in fase clinicamente disseminata o nell'ambito di un trattamento multidisciplinare di tipo adiuvante).

La polichemioterapia a cicli intermittenti è oggi applicata come primo trattamento di scelta in quasi tutte le neoplasie in cui è indicato un trattamento medico di tipo specifico. Attualmente possono essere considerate varianti del trattamento con più farmaci la polichemioterapia sequenziale, o alternante, consistente nella somministrazione secondo uno schema predeterminato di 2 associazioni. La regola fondamentale nell'applicazione di queste polichemioterapie è rappresentata dal fatto che i trattamenti utilizzati siano privi di resistenza crociata. Fra le varie associazioni terapeutiche esiste anche la possibilità di combinare, nelle neoplasie ormonosensibili, l'azione dei farmaci chemioterapici con quella dei vari trattamenti endocrini (chemio-ormonoterapia). Ciò può essere indicato nel carcinoma mammario quando la neoplasia possiede recettori per gli estrogeni positivi.

La polichemioterapia antineoplastica non è assolutamente una forma di trattamento che possa essere improvvisata. I medici devono anzitutto utilizzare schemi di trattamento collaudati, per quanto riguarda sia l'efficacia che la tossicità; è inoltre raccomandabile che il medico abbia una certa esperienza nell'uso specifico del trattamento che intende utilizzare. In linea di massima, la polichemioterapia deve essere prescritta a pazienti di discrete condizioni generali (stato di validità ≥ 50), ematologiche e biochimiche: in particolare, bisogna prestare la massima attenzione alla presenza di pregresso danno o insufficienza di alcuni organi (ad es., rene, fegato, cuore, polmone), la cui diminuita funzionalità può, attraverso la somministrazione di una dose elevata di uno o più farmaci, essere la causa di un aumento della tossicità generale o specifico per un determinato tessuto. Infine, dal momento che la polichemioterapia viene prescritta per ottenere un vero successo terapeutico (anche se temporaneo e di tipo palliativo) deve essere somministrata il più possibile a dosaggio pieno, in quanto, soprattutto nei tumori solidi, solo la quantità del farmaco nell'unità di tempo (intensità del trattamento) è potenzialmente in grado di ottenere una consistente distruzione delle cellule neoplastiche e quindi una regressione obiettiva clinicamente importante. Esiste un chiaro rapporto dose-effetto per quasi tutti i farmaci e i tumori; di conseguenza, la somministrazione della dose piena è la unica che meriti veramente di essere prescritta per ottenere un effetto clinico di rilievo. L'impatto della dose e dello schema di trattamento ottimali sulle cellule neoplastiche farmacosensibili fa sì che oggi non venga ritenuto necessario attuare una terapia di mantenimento.

La terapia farmacologica adiuvante rappresenta una delle linee scientifiche e operative più importanti nel trattamento moderno dei tumori. Essa consiste nella somministrazione di un trattamento medico (chemioterapia, ormonoterapia, immunoterapia, da sole o associate) per via generale in combinazione con una terapia locoregionale ottimale (chirurgica e/o radioterapia). In senso tradizionale, il termine *terapia adiuvante* si riferisce al trattamento medico applicato dopo che la chirurgia ablativa o la radioterapia intensiva abbiano ottenuto un controllo del focolaio neoplastico primario.

Lo scopo del trattamento adiuvante è quello di distruggere le micrometastasi distanti dal focolaio tumorale primitivo e quindi aumentare la percentuale di guarigione. Il termine *terapia primaria* o *neoadiuvante*, si riferisce, in genere, al trattamento farmacologico somministrato prima della terapia locoregionale; viene applicato in determinati tumori o situazioni cliniche con intendimento di migliorare ulteriormente il controllo locale della neoplasia, oltre a distruggere le cellule neoplastiche nelle sedi metastatiche regionali e a distanza. Poiché il successo terapeutico sembra dipendere dall'integrazione ottimale delle due forme di trattamento (locoregionale e generale), il termine appropriato è quello di terapia integrata o multidisciplinare.

Da un punto di vista operativo generale, il trattamento adiuvante post-terapia locoregionale è indicato nelle seguenti condizioni: 1) nei gruppi di pazienti in cui la neoplasia è ad alto rischio di recidivare, soprattutto in organi o tessuti distanti dal focolaio primitivo; 2) subito dopo che il trattamento locoregionale ottimale, costituito da chirurgia e/o radioterapia, abbia ottenuto una sterilizzazione del focolaio neoplastico primitivo e delle stazioni linfonodali adiacenti; 3) quando, nelle situazioni sopra descritte, non esiste evidenza clinica, radiologica, radioisotopica, ematologica e biochimica a distanza.

L'efficacia della terapia adiuvante diminuisce se aumenta la massa tumorale (aumento della frazione di cellule farmacoresistenti), se si allunga l'intervallo fra il completamento della terapia locoregionale e l'inizio del trattamento farmacologico, se le dosi dei farmaci sono ridotte. La somministrazione della terapia medica adiuvante postoperatoria deve essere prolungata per un certo periodo di tempo, dal momento che il lungo periodo di raddoppiamento di quasi tutti i tumori solidi è dovuto alla presenza di una frazione di cellule che entra temporaneamente in fase di quiescenza (fase G_0). In sintesi, i trattamenti adiuvanti e neoadiuvanti o meglio, i trattamenti multidisciplinari, co-

stituiranno certamente nei prossimi anni una forma di terapia antineoplastica sempre più frequentemente applicata.

Bibliografia

Bonadonna G., Robustelli della Cuna G., *Manuale di oncologia medica*, 1987, 3 ed., Masson, Milano.
Chabner B., *Pharmacologic Principles of Cancer Treatment*, 1990, 2 ed., Saunders, Philadelphia.
Dexter D. L., Leith J. T., *J. Clin. Oncol.*, 1986, 4, 244.
Hellman K., Carter K. C., *Fundamentals of Cancer Chemotherapy*, 1987, McGraw-Hill, New York.
Perry M. C., Yarbro J. W. eds., *Toxicity of Chemotherapy*, 1984, Grune & Stratton, New York.
Pinedo H. M., Chabner B. eds., *Cancer Chemotherapy*, vol. I-XII, 1979-80, Excepta Medica, Amsterdam.

GIANNI BONADONNA

ANTICOAGULANTI [v. vol. II, col. 215]

L'argomento viene aggiornato attraverso le seguenti voci: FIBRINOLITICI FARMACI* (sotto il cui esponente viene svolto anche l'attivatore tessutale del plasminogeno [t-PA]); EPARINA (V, 2288); EPARINA*; STREPTOCHINASI E STREPTODORNASI (XIV, 1414); UROCHINASI (XV, 1308); WARFARIN (XV, 2289).

Per quanto concerne gli anticoagulanti *in vitro*, l'ac. etilendiaminotetracetico è svolto sotto le voci EDTA (V, 816), mentre gli altri sono svolti sotto la voce PRELIEVI (XII, 953).

RED

Errata-corrige

La citazione della Varidase®, a col. 225, quale composto di sola streptochinasi è errata: la Varidase® è infatti una associazione di streptochinasi e streptodornasi.

ANTICOAGULANTI CIRCOLANTI

F. *anticoagulants circulants*. - I. *circulating anticoagulants*. - T. *Kreislauf-Antikoagulantien*. - S. *anticoagulantes circulantes*.

Gli anticoagulanti circolanti, o inibitori patologici della coagulazione (v. COAGULAZIONE DEL SANGUE*), sono anticorpi che, prodotti con diversi meccanismi, provocano la inibizione di un fattore o di una fase del sistema emostatico; essi sono responsabili di sindromi emorragiche, anche gravi, e, più raramente, dello sviluppo di trombosi.

L'anticoagulante anti-fattore VIII

L'inibitore diretto contro il fattore VIII, che si può manifestare in corso di emofilia A (v. EMOFILIA*) e in soggetti non emofilici, è responsabile della più grave sindrome emorragica osservabile in corso di sindrome da a. c. Infatti nel 10-20% dei pazienti con *emofilia A classica* (fattore VIII inferiore all'1%), la continua somministrazione di emoderivati induce la produzione di *isoanticorpi*, prevalentemente IgG, raramente IgA o IgM, diretti contro il fattore VIII.

Clinicamente, lo sviluppo di un a. c. in un emofilico determina il peggioramento della sintomatologia emorragica spontanea e la mancata risposta a un'adeguata terapia.

La diagnostica della sindrome da a. c. si avvale delle *prove di incrocio*, che consistono nell'esecuzione del tempo di tromboplastina parziale (PTT) in miscele costituite da parti progressivamente decrescenti di plasma normale e da parti progressivamente crescenti di plasma in esame, incubate a 37 °C per 60 min; l'a. c., anche in piccole quantità, provoca un marcato allungamento del PTT del plasma normale. La sua specificità nei confronti del fattore VIII viene dimostrata dal riscontro di basse concentrazioni di tale fattore nelle diverse miscele, anche in quelle con minime quantità di plasma patologico. Queste indagini permettono anche di determinare la potenza dell'a. c. (espressa in U./ml, ad es. unità Bethesda, unità Oxford), che può essere tale da neutralizzare anche diverse migliaia di unità di fattore VIII.

La *terapia* degli emofilici con inibitore circolante si basa sulla somministrazione di emoderivati di fattore VIII di origine umana, ad alte dosi (spesso tuttavia inefficaci), di fattore VIII di origine bovina o suina (efficaci finché non provocano lo sviluppo di eteroanticorpi anti-fattore VIII), di preparati attivati del complesso protrombinico (o *factor-VIII inhibitor bypassing activity*, FEIBA), potenzialmente trombogenici; è possibile, poi, effettuare la plasmaferesi, l'immunoadsorbimento dell'a. c. mediante passaggio extracorporeo del sangue sulla proteina A dello stafilococco, la somministrazione e. v. di immunoglobuline umane ad alte dosi.

L'eradicazione del clone cellulare responsabile della produzione dell'a. c. può essere ottenuta con la somministrazione di farmaci immunosoppressivi (azatioprina, ciclofosfamide), talora associati alla terapia prednisonica, oppure con l'induzione di uno stato di immunotolleranza nei confronti del fattore VIII, somministrato per lunghi periodi di tempo, ad alte o basse dosi.

Nei *soggetti non emofilici*, lo sviluppo dell'inibitore anti-fattore VIII, osservabile dopo gravidanze, in corso di malattie autoimmuni o, raramente, in persone anziane apparentemente sane, provoca una sindrome emorragica di minore gravità, più facilmente controllabile. Il trattamento, infatti, si basa sulla somministrazione di farmaci corticosteroidei, talora associati a emoderivati contenenti il fattore VIII. Ricordiamo, infine, che gli inibitori che compaiono nel periodo gravidico o puerperale spesso regrediscono spontaneamente.

Raramente sono stati descritti *inibitori acquisiti diretti contro altri fattori* della coagulazione, quali il fibrinogeno, i fattori von Willebrand, IX, XI, XII, XIII, V.

L'anticoagulante tipo «lupus»

L'anticoagulante tipo «lupus» è un autoanticorpo, appartenente alle classi immunoglobuliniche IgG o IgM, diretto contro la componente fosfolipidica che agisce da substrato nella formazione del complesso Xa-fattoreVa-ioni calcio (v. COAGULAZIONE DEL SANGUE*), e che, pertanto, provoca un allungamento del PTT e/o del tempo di protrombina (PT). Alcune sue proprietà (capacità di indurre iperattività funzionale delle piastrine, interferenza con l'antitrombina III e con la proteina C anticoagulante, inibizione della produzione di prostaciclina da parte della parete vascolare) fanno sì che esso si associ clinicamente a *manifestazioni trombotiche* e non a fenomeni emorragici.

Esso si riscontra nel 5-10% dei pazienti affetti da lupus eritematoso sistemico (LES), più raramente in altre condizioni morbose di origine autoimmune, o in donne con aborti ricorrenti; in queste, il *lupus anticoagulant* (LAC) indurrebbe una microtrombosi, con conseguente infarto, della decidua e della placenta, e pertanto l'interruzione della gravidanza.

L'anticoagulante tipo «lupus» si associa spesso alla presenza di anticorpi antipiastrine (v. PIASTRINE), di anticorpi anticardiolipina (v. SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI; la cardiolipina è il costituente fosfolipidico dell'antigene impiegato nei test sierologici per la lue, v. SIFILIDE) e di anticorpi antinucleari (v. LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO).

La *diagnosi* di a. c. tipo «lupus» si basa sulla presenza di un allungamento del PTT e/o del PT, sulla positività delle prove di incrocio e, infine, sulla prova di inibizione della

tromboplastina tessutale diluita, che documenta l'attività antifosfolipidica dell'inibitore.

La *terapia* dei soggetti affetti da LES e con l'a. c. corrisponde al trattamento della malattia di base (v. LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO), mentre, nelle donne non affette da LES e con l'anticoagulante tipo «lupus», la somministrazione di corticosteroidi (40 mg/*die* di prednisone), associati a farmaci antiaggreganti (ac. acetilsalicilico, 80 mg/*die* o a giorni alterni, ovvero dipiridamolo 75 mg × 3/*die*) può permettere il regolare svolgimento della gravidanza.

Bibliografia

Asano T., Furie B. C., Furie B., *Blood*, 1985, **66**, 1254.
Biggs R., Rizza C. R. eds., *Human Blood Coagulation, Haemostasis and Thrombosis*, 1984, Blackwell, Oxford.
Chediak J., Madej-Zevin P. *et al.*, *Br. J. Haematol.*, 1986, **63**, 123.
Freyssinet J. M., Cazenave J. P., *Thromb. Haemost.*, 1987, **58**, 679.
Freyssinet J. M., Wiessel M. L. *et al.*, *Thromb. Haemost.*, 1986, **55**, 309.
Gandolfo G. M., Afeltra A. *et al.*, *Acta Haematol.*, 1977, **57**, 135.
Glueck H. I. *et al.*, *Arch. Intern. Med.*, 1985, **145**, 1389.
Harris E. N., Gharavi A. E. *et al.*, *Lancet*, 1983, **2**, 911.
Hilgartner M. W., *Haematologica*, 1986, **19**, 21.
Hiller E., Holler E. *et al.*, *Blut*, 1986, **52**, 123.
Lockshin M. D. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1985, **313**, 152.
Mannucci P. M., Canciani M. T. *et al.*, *Scand. J. Haematol.*, 1979, **22**, 423.
Petri M. *et al.*, *Ann. Intern. Med.*, 1987, **106**, 524.
Sultan Y., White G. C. *et al.*, *Nouv. Rev. Fr. Hématol.*, 1986, **28**, 85.

LAURA CONTI

ANTICONCEZIONALI FARMACI [v. vol. II, col. 239]

SOMMARIO

Definizione

Malgrado diversi composti siano capaci di produrre un effetto contraccettivo, per farmaci anticoncezionali [f. a.] s'intendono solo quei composti specificamente utilizzati per impedire il concepimento. In questo gruppo di farmaci vengono solitamente e impropriamente compresi anche quelli che non prevengono il concepimento, ma ne impediscono l'ulteriore sviluppo, agendo in fasi successive: sono le cosiddette «pillola del giorno dopo» e «pillola del mese dopo», cui pure si farà cenno in questa voce.

Nonostante che al concepimento concorrano sia la maturazione dei gameti femminili (ovulazione), sia quella dei gameti maschili (spermatogenesi), i f. a. utilizzabili nella pratica clinica sono soltanto ad azione sull'organismo femminile: quelli «maschili» rimangono ancora largamente sperimentali, e di minore efficacia.

Farmaci anticoncezionali ad azione sull'organismo femminile

La «pillola»

I f. a. più diffusi sono sicuramente gli steroidi somministrati per via orale, universalmente indicati come «la pillola». Si calcola che almeno 250 milioni di donne ne abbiano fatto uso nel mondo, e che almeno 100 milioni la utilizzino al giorno d'oggi. Ciò in conseguenza di una elevata efficacia, della relativa facilità d'uso, anche per donne con scarsa istruzione, e della discreta reversibilità dei suoi effetti. Fra i sistemi contraccettivi a più elevata efficacia essa rappresenta quello a maggiore diffusione in Europa, con incidenze che variano da un 39% del Belgio al 2% della Grecia (tab. I).

TAB. I. CONSUMO DI CONTRACCETTIVI ORALI RISCONTRATO NEL 1987 IN DONNE IN ETÀ FERTILE (15-44 ANNI) IN EUROPA

Belgio	39,0%	Portogallo	22,1%
Olanda	36,9%	Svizzera	22,0%
Francia	35,0%	Finlandia	18,2%
Svezia	29,0%	Spagna	13,0%
Germania	28,5%	Irlanda	11,5%
Austria	27,0%	Italia	8,0%
Inghilterra	23,7%	Grecia	2,0%

1. *Storia ed evoluzione della «pillola».* – I primi studi risalgono ancora alla fine del secolo scorso, quando già si era riusciti a ottenere una sorta di pseudogravidanza bloccando l'ovulazione mediante somministrazione di estratti di corpo luteo. Tuttavia le prime vaste utilizzazioni dei contraccettivi orali sono venute dopo l'apporto di Pincus, Garcia e Rock negli anni '50.

Il primo ostacolo derivava dalla inattivazione cui andavano incontro i composti naturali, quando assunti per via orale. Sono occorsi anni di ricerca prima di riuscire a disporre di un composto sintetico resistente agli enzimi gastroenterici, e tuttavia provvisto di un effetto «progestativo», indispensabile per ottenere il blocco dell'ovulazione. Il primo di tali composti sintetici è stato il noretisterone, ottenuto da Carl Djerassi nel 1952, per conto della Syntex americana. È un derivato dal testosterone per aggiunta di un gruppo etilico in posizione 17 e rimozione dell'atomo di carbonio in posizione 19. Queste due modifiche sono capaci di conferire attività progestativa per via orale e di ridurre considerevolmente l'attività androgena.

Un anno più tardi F. B. Colton chiedeva il brevetto, per conto della Searle, di un altro derivato norandrogenico, il noretinodrel. Malgrado già si sapesse che questo poteva agire solo dopo trasformazione nello stomaco in noretisterone, fu il noretinodrel ad essere prescelto per la prima «pillola» sperimentale. È probabile che questa scelta fosse in qualche modo influenzata da motivi commerciali, visto che Pincus era uno stretto collaboratore della Searle.

Nell'intento dei primi ricercatori, l'effetto antiovulatorio veniva attribuito soltanto al progestinico. Tuttavia si vide abbastanza presto che il composto ottenuto era contaminato da un estrogeno di sintesi, il metossietianolestradiolo o mestranolo (ME) e che proprio questa contaminazione riusciva a prevenire il fastidio di perdite intermestruali osservabili con l'uso del progestinico purificato. Questa osservazione, e quella contemporanea di rilevanti effetti locali (utero e mammelle) da eccesso di estrogeni in caso di somministrazione continua, portarono alla prima formulazione della «pillola», in cui il progestinico veniva associato a un estrogeno in dosi assai più ridotte, combinati in un dosaggio costante (o *monofasico*), somministrato non più in continuazione, ma ciclicamente, per periodi di 3 settimane, seguiti da una settimana di riposo.

La prima «pillola», l'Enovid®, costituita da 10 mg di noretinodrel e da 0,150 mg di ME, rappresenta la formulazione più classica, che possiamo chiamare combinata e monofasica. Rispetto al primitivo modello di una falsa gravidanza si era giunti a una apparente ciclicità mestruale, realizzando per la prima volta una condizione farmacologica del tutto nuova, capace di coniugare due condizioni solitamente contrapposte in fisiologia: la *quiescenza ovarica*, e quindi il blocco dell'ovulazione, proprio della gravidanza, e la *ciclicità steroidea*, propria dei ritmi mestruali. In tal modo si creava una condizione di sicura «protezione» da gravidanze, mantenendo una regolare ciclicità mestruale,

di cui ripeteva gli intervalli temporali, favorendo nelle utilizzatrici l'idea di una condizione di assoluta fisiologia.

Negli anni che seguirono la ricerca proseguì con una serie di composti e con la messa a punto di studi epidemiologici mai condotti prima. La «pillola» rappresentava il primo farmaco rivolto a intere masse, somministrato per tempi lunghi, e in assenza di malattie. I primi risultati, derivati da studi retrospettivi nei quali in seguito si poterono evidenziare alcuni errori metodologici, misero in evidenza un modesto, ma significativo rischio di accidenti cardiovascolari di cui venne incolpata la componente estrogenica. Malgrado il fatto che l'impiego della via orale avesse rappresentato un notevole traguardo delle ricerche farmacologiche, si comprese che l'assorbimento per via gastroenterica, già verificabile dopo 6-10 min, entro 60-100 min produceva una concentrazione molto elevata nel circolo epatoportale. Da qui gli steroidi giungevano al fegato massivamente, prima di diluirsi nel circolo generale (*first pass effect*), evocando un consumo e un rilascio di fattori spesso responsabili di alterazioni coagulatorie e di un maggiore rischio tromboembolico. Di tali effetti venivano imputati i due estrogeni sintetici utilizzati, il ME e l'etinilestradiolo (EE), un composto assai vicino al fisiologico estradiolo, dal quale si differenzia per l'etinile in posizione 17, responsabile della gastroresistenza.

Ne è derivata una ricerca di dosi estrogeniche più basse, progressivamente ridotte dagli originali 150 μg di ME o di EE fino a valori di 20-50 μg, quantità ancora capaci di assicurare un sicuro effetto contraccettivo.

Una seconda strategia, sempre rivolta a ridurre la quota estrogenica, è consistita nell'abolire del tutto la quota estrogenica, producendo pillole a base di solo progestinico, reclamizzate con il termine di *minipillola*. Il presunto vantaggio di questo risparmio, quando ancora non si considerava il rischio da progestinico, fece accettare a molte donne gli indubbi fastidi e scomodità di frequenti perdite intermestruali, assai più ricorrenti che nelle pillole combinate. Dopo il ritiro dal commercio del clormadinone, avvenuto nel 1970, altri progestinici sono stati impiegati in forma di «minipillola»: megestrolo acetato, noretisterone, noretisterone acetato, quingestanolo acetato, etinodiolo diacetato, linestrenolo, tutti oggi non in commercio in Italia. L'unico che rimane è a base di L-norgestrel [Microlut®]. Purtroppo, come tutte le «minipillole» anche questa può subire una caduta di efficacia considerevole, anche per una sola dimenticanza e può accompagnarsi assai spesso a uno *spotting* più o meno continuo.

Ma, malgrado la riduzione delle dosi estrogeniche avesse significativamente ridotto il rischio di accidenti venosi, la persistenza di rischi cardiovascolari attirò l'attenzione sulla componente progestinica. Soprattutto Bradley e Wahl evidenziarono come i progestinici fossero responsabili di significative modificazioni dell'assetto lipidico in senso aterogenetico: riduzione dei livelli di colesterolo-HDL, incremento delle colesterolo-LDL, riduzione della tolleranza al glicoso, incremento della pressione arteriosa. E mentre per gli estrogeni la disponibilità di composti molto vicini a quelli naturali aveva fatto stabilire una netta relazione fra dose e rischio, per i progestinici il problema si presentava più complesso, non solo dose-correlato ma anche legato alle caratteristiche dei composti, alla loro «potenza» biologica, a un tempo progestativa, androgenica, estrogenica e antiestrogenica. Dopo il noretisterone e il noretinodrel ci si adoperò alla sintesi di diversi composti ad attività progestinica, partendo da due nuclei di riferimento: quello del 21-pregnano e quello a 19 atomi di carbonio, da cui si originano i 19-norandrogeno-derivati (tab. II). Per la maggior parte dei 21-pregnano-derivati, una serie di sperimentazioni animali hanno fatto ipotizzare, forse impropriamente, un rischio oncogeno sulla mammella, suggerendo una prudenza culminata poi nel ritiro dal commercio, nel 1970, del clormadinone e di tutti i contraccettivi orali che lo utilizzavano per disposizione della *Food and Drug Administration* (FDA) degli U.S.A.

TAB. II. COMPOSTI PROGESTINICI DI SINTESI

Derivati dal 21-C pregnano:
- medrossiprogesterone acetato (MAP)
- megestrolo
- clormadinone
- idrossiprogesterone caproato

Derivati dal 19-nortestosterone:

estrani
- noretisterone
- noretinodrel
- linestrenolo
- noretindrone
- etinodiolo

gonani
- quingestanolo
- levonorgestrel
- norgestimate
- gestodene
- desogestrel

Per tutti i progestinici estrani, ossia il noretisterone, l'etinodiolo, il linestrenolo, e per il norgestrel erano abbastanza manifesti gli effetti sul metabolismo intermedio e sulla coagulazione. Per quasi tutte le «vecchie generazioni» di «pillole», con progestinici da 10 a 1 mg e con estrogeni da 150 a 50 μg si poteva parlare di un clima prevalentemente progestinico. Ciò comportava un incremento dei trigliceridi (TG), un aumento percentuale medio del 24% delle LDL-colesterolo, e una riduzione di circa il 20% delle HDL-colesterolo anche nelle preparazioni contenenti norgestrel in dosi di 0,5 mg o noretisterone in quantità di 2,5 mg. Per il metabolismo glicidico non vi è dubbio che le prime preparazioni, con elevati dosaggi di estrogeni, fossero quelle con maggiori effetti negativi e che le «pillole» utilizzanti progestinici derivati dal nucleo pregnano, come il clormadinone e il megestrolo, erano quelle meno disturbanti. I composti con progestinici estrani a dosi elevate presentavano effetti significativi, con un deterioramento sensibile verso il diabete in circa il 44% delle pazienti valutate da Kalkhoff, anche se tale dato non ha trovato conferma in studi prospettici.

Sulla base di una somma di evidenze concordi sul rischio legato ai progestinici, intorno al 1974, comparvero le prime *«pillole combinate» a basso dosaggio*, con 30 μg di EE e con 150 μg di levonorgestrel (Ovranet®; Egogyn®). Ma soprattutto seguì la messa a punto di nuovi prodotti, in cui il risparmio di steroidi era assicurato essenzialmente o da formulazioni diverse o da composti efficaci a dosaggi minori, per potenza progestinica più specifica o più selettiva. Contemporaneamente cominciava a evidenziarsi il ruolo determinante di altri fattori, quali l'età superiore a 35 anni e il fumo di sigarette, che aumentavano il rischio di infarto e *ictus* quando coincidevano con l'uso della «pillola».

La sintesi di nuovi prodotti ha utilizzato soprattutto il nucleo dei gonani. Mentre gli estrani, cui appartengono i primi due progestinici ottenuti per sintesi, sono sempre dei 19-norderivati, resi resistenti per via orale per l'eliminazione del gruppo metilico fra l'anello A e il B e sono caratterizzati da un gruppo etinilico in posizione 17-alfa, i gonani, di cui il levonorgestrel è stato il capostipite,

sono caratterizzati da una maggiore efficacia e da un gruppo etilico in posizione 13. La disponibilità del levonorgestrel, in cui la presenza di un addizionale gruppo metilico in C-18 ne aumenta l'affinità di legame per i recettori al progesterone, ha rappresentato la possibilità di utilizzare dosi più basse, dando luogo, come si è detto, alla prima «pillola» a basso dosaggio. Questo primo composto ha reso evidente come fosse possibile ottenere una riduzione degli effetti sui lipidi promuovendo formulazioni diverse. È probabile che, a paragone del noretisterone, il levonorgestrel si caratterizzi soprattutto per una più spiccata attività antiestrogenica, evidenziata dalla sua capacità di abbassare i livelli di *Sex Hormone Binding Globulin* (SHBG) (e quindi «liberando» androgeni da essa veicolati in forma endocrinologicamente meno attivi), dalla sua capacità di aumentare l'attività lipasica dell'endotelio epatico e dalla sua attività cheratinizzante nei test sulla mucosa vaginale, tutto probabilmente da riportare alla mancanza di suoi metaboliti attivi, presenti invece nel metabolismo del noretisterone.

Nel tentativo di risparmiare progestinico, l'idea di somministrare per un primo periodo solo estrogeni, e per un secondo periodo l'associazione estroprogestinica, ha prodotto la cosiddetta *sequenziale*. Questa formulazione, chiaramente a clima estrogenico, ha prodotto un aumento dei trigliceridi di circa un 80%, e di colesterolo-HDL di circa il 35%, con un aumento solo marginale o non significativo di colesterolo-LDL. Malgrado l'incremento dei trigliceridi, il mantenimento di un buon rapporto colesterolo-HDL/colesterolo-LDL è sembrato essere teoricamente più favorevole a una protezione contro i rischi degli accidenti cardiaci e aterosclerotici. Tuttavia, il clima nettamente estrogenico si è mostrato associato con un incremento della morbilità e della mortalità per effetto del tromboembolismo suggerendo il ritiro di questi composti dal commercio.

Come successiva elaborazione della filosofia e dei limiti della «sequenziale» si è giunti alla formulazione *bifasica*, una costante associazione fra estroprogestinici, ma con rapporti variati fra le due componenti: dosi più modeste di progestinico nei primi 10 giorni e dosi maggiori nei restanti 11 giorni (tab. III).

Nel tipo A vi è una riduzione media del 29% di progestinico, nel tipo B del 25%, e nel tipo C del 39%. L'ultima formulazione pertanto non solo utilizza un progestinico nuovo, ma modifica il contenuto in estrogeni e riduce sostanzialmente quello del progestinico. A queste differenze farmacologiche di base se ne associano altre di tipo minore, quali l'inclusione di ferro in parte delle compresse, o di «pillole» *placebo* per evitare la sospensione e le eventuali dimenticanze. Sono espressione dei tanti «ammiccamenti» messi in atto per conquistare un mercato fra i più floridi e promettenti nel settore farmaceutico: il primo largamente rivolto a soggetti sostanzialmente giovani e sani. Tuttavia il riscontro abbastanza elevato di *spotting* e di perdite intermestruali, la conseguente bassa accettazione delle utenti, e

TAB. III. SCHEMI DI «PILLOLA BIFASICA»

Tipo	Dosaggio	Dosaggio
Tipo A	10 giorni	11 giorni
Etinilestradiolo (EE)	0,035 mg	0,035 mg
Noretindrone	0,5 mg	1,0 mg
Tipo B (Binovum®)	10 giorni	11 giorni
Etinilestradiolo (EE)	0,035 mg	0,035 mg
Noretisterone	0,5 mg	1,0 mg
Tipo C (Binordiol®, Bivlar®)	10 giorni	11 giorni
Etinilestradiolo (EE)	0,05 mg	0,05 mg
L-norgestrel	0,05 mg	0,125 mg

TAB. IV. SCHEMI DI «PILLOLA TRIFASICA»

Tipo	Dosaggio	Dosaggio	Dosaggio
Tipo A	7 giorni	9 giorni	5 giorni
Etinilestradiolo (EE)	0,035 mg	0,035 mg	0,035 mg
Noretindrone	0,5 mg	1,0 mg	0,5 mg
Tipo B (Trinovum®)	7 giorni	7 giorni	7 giorni
Etinilestradiolo (EE)	0,035 mg	0,035 mg	0,035 mg
Noretisterone	0,5 mg	0,75 mg	1,0 mg
Tipo C (Trigynon®, Trinordiol®)	6 giorni	5 giorni	10 giorni
Etinilestradiolo (EE)	0,03 mg	0,04 mg	0,03 mg
L-norgestrel	0,05 mg	0,075 mg	0,125 mg

il perdurare delle sfavorevoli ripercussioni sull'assetto lipidico, hanno sostanzialmente ridotto l'utilizzazione di questi composti.

Una ulteriore evoluzione di questo principio ha successivamente prodotto la cosiddetta *trifasica*, un nuovo schema di formulazione, nel quale si riconoscono 3 fasi diverse, rispettivamente di 5 giorni le prime due e di 11 la terza, entro cui far variare il rapporto fra quota estrogena, fissa o variabile, e quella progestinica, gradualmente maggiore. Con questa formulazione l'ulteriore riduzione del progestinico con una dose quotidiana media di 32 μg di EE e di 92 mg di levonorgestrel, sempre con immutato effetto contraccettivo, ha consentito un maggiore «rispetto» dell'equilibrio dei lipidi e delle lipoproteine (tab. IV).

Una serie di studi documenta, anche su tempi abbastanza lunghi e con studi prospettici, livelli tutto sommato immodificati di colesterolo-LDL, e nessuna significativa riduzione di colesterolo-HDL. Sono anche assenti turbe significative sul metabolismo glicidico e sulla pressione arteriosa.

Analoghi effetti metabolici sono stati ottenuti con progestinici della prima generazione, quali il noretisterone, usati in dosi più basse, di 400 μg e in formulazione trifasica, confermando nell'insieme la validità del ridurre al minimo gli steroidi da somministrare e suggerendo che dosi basse di progestinici potenti possono produrre effetti equivalenti a quelli di dosi più elevate di progestinici meno potenti.

Alcuni dei nuovi composti si comportano come precursori, senza produrre vantaggi particolari rispetto a quanto già noto. Il norgestimate ad es., caratterizzato da un gruppo metilico stabile in posizione C-18 e da altre due sostituzioni instabili con gruppo ossima in C-3 e un gruppo acetato in C-17, viene rapidamente convertito in levonorgestrel, probabilmente il suo metabolita più attivo. In complesso mostra scarsa affinità per il recettore del progesterone ed è meno attivo sul piano contraccettivo.

Nel 1981 si è resa disponibile sul mercato una «pillola» il cui progestinico è un nuovo gonano, il desogestrel. Si tratta di un 3-desossi-11-metilenderivato del levonorgestrel, caratterizzato da una eguale o maggiore affinità per i recettori del progesterone, da una minore o eguale affinità per quelli degli androgeni, ma soprattutto da una minore attività antiestrogenica, specie quando usato in combinazione con EE. Probabilmente, fra le «pillole» a basso dosaggio è quella caratterizzata dal maggiore effetto estrogenico, documentato da un incremento in trigliceridi, da immodificati, o lievemente aumentati, livelli di colesterolo-HDL, e da immutate concentrazioni di colesterolo-LDL: con ciò essa manifesta un miglioramento del rapporto colesterolo-HDL/colesterolo-LDL, teoricamente più protettivo nei riguardi delle coronaropatie.

Più recentemente è stato utilizzato il gestodene, un altro derivato del levonorgestrel, caratterizzato da un ancor più potente effetto antiovulatorio, tanto da poter essere utilizzato in dosi ancora più basse (75 μg/*die*), anche se con effetti del tutto comparabili con quelli del levonorgestrel a dosaggio più elevato.

Pertanto, a conclusione di questo *excursus* sull'evoluzione della «pillola», si possono sicuramente ipotizzare i benefici delle nuove generazioni, utilizzanti composti diversi e soprattutto dosaggi assai più modesti sia della componente estrogenica che di quella progestinica. Dalle prime «pillole» a elevato contenuto estrogenico si è passati a quelle a basso dosaggio estrogenico ma con clima ancora fortemente progestinico. A queste hanno fatto seguito le «nuove generazioni» a basso o bassissimo dosaggio, con progestinici vecchi o poco potenti e nuovi e molto efficienti. Allo stato delle cose sia la formulazione trifasica che quella monofasica vengono presentate con vantaggi nella scelta del contraccettivo ideale. Purtroppo quando si parla di somministrazioni farmacologiche così protratte e quotidiane, con effetti su quasi tutti i distretti dell'organismo, è necessario che la sperimentazione consideri tutta una serie di effetti biologici, a breve, medio e lungo termine, verificando su larghi strati della popolazione risultati e conclusioni. A parità di contraccezione, e a parità di effetti metabolici, alcuni lavori recenti sembrano suggerire che qualche formulazione trifasica non inibisce a sufficienza l'attività ovarica tanto da non riuscire a prevenire la formazione di cisti e/o microcisti. Ciò potrebbe far temere, se confermato, che il potenziale ovarico di ogni donna possa essere in qualche modo inficiato in lunghi anni di contraccettivi. Su questo aspetto la FDA degli U.S.A. ha richiesto una specifica sperimentazione.

2. *Meccanismo d'azione contraccettiva.* – Il meccanismo d'azione con cui agiscono gli steroidi è analogo a quanto probabilmente avviene in gravidanza: elevati livelli di steroidi sessuali bloccano l'ovulazione agendo sia sulla liberazione di LHRH che sulla dismissione di gonadotropine, impedendo lo sviluppo di follicoli ovarici. Mentre ciò è senz'altro vero nelle «pillole» di prima e seconda generazione, è possibile che nelle più recenti, con minori livelli ormonali, o con soli progestinici, si realizzino sinergie contraccettive, mediante formazione di un muco ostile alla penetrazione di spermatozoi, un endometrio deciduosimile o con atrofia ghiandolare e con interferenza nei processi che normalmente consentono l'ascesa degli spermatozoi nelle tube.

V. anche: OVAIO, *blocco iatrogeno dell'ovaio*, XI, 527.

3. *Efficacia contraccettiva.* – Se la «pillola» non viene dimenticata, l'efficacia contraccettiva delle «pillole» combinate e trifasiche si può considerare pressoché assoluta, ossia con un rischio inferiore allo 0,1 per 100 donne alla fine di un intero anno di utilizzazione. Naturalmente, soprattutto per le «pillole» a più basso dosaggio, non solo una dimenticanza può essere importante, ma essere più o meno determinante a seconda che avvenga all'inizio o alla fine del ciclo di assunzione. Generalmente sono più pericolosi soprattutto i primi giorni e con l'Enovid D® si è calcolata una incidenza di 7 gravidanze per 100 donne per anno d'uso se la dimenticanza avviene fra le prime 5 compresse.

Rischi maggiori si possono avere con la «pillola» sequenziale, generalmente nell'ordine dei 2-3 fallimenti per 100 donne per anno e forse più elevati con la «minipillola».

4. *Effetti collaterali.* – L'impatto fra «pillola» ed equilibri fisiologici è sicuramente uno dei più studiati e dei più complessi, come d'altro canto ci si può aspettare da farmaci a effetti così ubiquitari come gli steroidi sessuali, e con l'uso prolungato cui sono destinati. Per il medico che volesse orientarsi vi sono almeno tre studi prospettici fondamentali, due inglesi (Royal College of General Practitioners e Oxford Family Planning Association) e uno statunitense (Walnut Creek) condotti negli ultimi 20 anni. Da questi studi, condotti soprattutto con le «pillole» di prima e seconda generazione, emerge chiaramente che circa 2/3 dei decessi da accidenti cardiovascolari in donne giovani che assumono la «pillola» sono riferibili a infarto del miocardio e a *ictus* cerebrale, con una maggiore incidenza in donne di età superiore ai 35 anni e che fumano. L'azione del fumo rappresenta oggi uno dei fattori di maggiore rischio, poco ridotto anche dalle nuove formulazioni estroprogestiniche. Ciò deriva dagli effetti del fumo sulla viscosità del sangue, sulla adesività piastrinica, e sugli altri elementi della coagulazione, sul calibro delle arteriole, che risultano vasocostrette, e sul sistema renina-angiotensina-aldosterone, tutte condizioni riconosciute come predisponenti alle trombosi venose superficiali e profonde, all'infarto del miocardio e all'*ictus* cerebrale: patologie che appaiono con incidenza aumentata da 2 a 5 volte in donne fumatrici che assumono contraccettivi, e che riconoscono ulteriori fattori di rischio in presenza di ipertensione arteriosa, obesità, diabete, dislipidemia ed età superiore ai 35 anni.

Uno degli effetti principalmente studiati per valutare il ruolo della «pillola» nei riguardi dell'arteriosclerosi è quello sul metabolismo lipidico. I risultati di tali studi sono stati riportati più sopra (v. *storia ed evoluzione della «pillola»*).

Per gli altri metabolismi è da considerare la possibilità di una reversibile riduzione della tolleranza ai carboidrati, con induzione di insulinoresistenza e aumento dell'insulinemia. I nuovi progestinici, come levonorgestrel e gestodene, hanno effetti solo modesti sul metabolismo glicidico, limitandosi a produrre solo modesti rialzi dell'insulina. In aggiunta, le «pillole» della nuova generazione lasciano quasi invariata la tolleranza al glicoso, e probabilmente immodificati i livelli e le attività dei recettori insulinici periferici. Non è ancora stabilito se piccole variazioni nella tolleranza al glicoso dopo trattamenti lunghi possono avere effetti negativi in donne con problemi cardiovascolari.

Sull'apparato genitale gli estroprogestinici hanno effetti modesti, per lo più benefici. La bilanciata esposizione a livelli estrogenici e progestinici rappresenta un fattore di protezione verso il cancro dell'endometrio, tanto maggiore quanto più duratura è l'utilizzazione. Per motivi non conosciuti una riduzione si osserva anche nei tumori dell'ovaio: probabilmente per un effetto benefico operato dalla quiescenza in cui viene posto quest'organo, forse reminiscente del fatto che, in assenza di contraccezione, la donna trascorreva buona parte della sua vita in fisiologica amenorrea, da gravidanza o da allattamento. Vi sarebbe invece un aumento delle ectopie cervicali e delle lesioni displastiche e dei carcinomi *in situ*, forse da rapportare, più che alla «pillola», alla maggiore precocità e frequenza di rapporti sessuali che conseguirebbero al suo uso. Infine, malgrado la mancanza di una maggiore incidenza di cancro mammario rispetto a donne senza contraccettivi, è ancora in fase di verifica la possibilità di una maggiore incidenza di neoplasia mammaria in alcuni sottogruppi, quali donne che assumono la «pillola» in periodo adolescenziale, per più di 5 anni e prima di una gravidanza a termine o in donne in premenopausa.

L'attività androgenica sembrerebbe minore per i derivati estranici rispetto a quelli gonanici, cui appartiene, ad es., il norgestrel, che, fra i progestinici, è quello con maggiore capacità androgena. Tale effetto probabilmente deriva dalle analogie strutturali e di conseguenza, dalla capacità di le-

TAB. V. PRINCIPALI EFFETTI NEGATIVI COLLATERALI

a. Aumento pressorio, nel 5% delle pazienti, reversibile alla sospensione della «pillola»;
b. variazioni dei fattori della coagulazione, e accidenti cardiovascolari proporzionatamente maggiori nelle «pillole» a maggior contenuto estroprogestinico, e rafforzati sinergicamente dal fumo e dall'età;
c. modesto, ma ancora in fase di verifica, incremento della incidenza del melanoma in soggetti che assumono la «pillola»;
d. funzione epatica: frequenza pressoché raddoppiata della incidenza della colelitiasi, e incremento della comparsa di epatoma, tumore epatico benigno, a regressione spontanea dopo sospensione della «pillola», riscontrato con frequenza inferiore a 1 caso ogni 50.000 utilizzatrici con più di 5 anni d'uso;
e. modificazioni del metabolismo glicidico, probabilmente causate dalla quota progestinica, del tutto reversibili;
f. modico aumento di peso, generalmente inferiore ai 2 kg entro i primi 6 mesi;
g. probabile aumentata frequenza di infezioni urinarie;
h. effetti collaterali minori:
nausea frequente al primo ciclo di assunzione: forse espressione di un disagio emotivo;
turgore mammario fastidioso, che in molte scompare e in altre compare con l'assunzione di «pillola» e persiste nei primi 2-3 mesi;
cefalea-emicrania, generalmente transitorie;
leucorrea, qualche volta da micosi;
problemi oculari in qualche portatrice di lenti a contatto;
perdite intermestruali (*spotting*), soprattutto con preparati con bassa quota estrogenica;
effetti minori e meno frequenti: artralgie, depressione, eczema, perdita di capelli, teleangettasie, variazione della pigmentazione cutanea, fotosensibilizzazione e orticaria

TAB. VI. CONTROINDICAZIONI

1) Assolute
a. carcinoma dell'endometrio, noto o sospetto;
b. carcinoma della mammella, noto o sospetto;
c. sospetta gravidanza;
d. allattamento;
e. tromboflebite o altri disordini tromboembolici attuali o pregressi;
f. malattie cerebrovascolari o malattie coronariche;
g. cardiopatia valvolare;
h. ipercolesterolemia (> 300 mg% a digiuno);
i. anemia drepanocitica;
l. malattia epatica in atto, o ittero gravidico alla anamnesi;
m. diabete latente e lieve;
n. età superiore ai 35 anni e fumo di più di 20 sigarette/*die*;
o. età superiore ai 35 anni e obesità.

2) Relative
a. donne sopra i 40 anni;
b. fumatrici sopra i 35 anni;
c. ipertensione lieve;
d. malattie renali croniche senza ipertensione;
e. emicrania, cefalea;
f. diabete senza complicazioni vascolari;
g. epilessia;
h. cardiopatie, senza segno clinico di valvulopatia;
i. obesità in donne con meno di 35 anni;
l. interventi chirurgici d'elezione;
m. calcolosi biliare;
n. fibromi dell'utero.

garsi ai recettori degli androgeni e alla SHBG: quanto più il progestinico si lega alla SHBG, tanto più testosterone viene «staccato», aumentandone la quota «libera» e quindi attiva. Il L-norgestrel sembra presentare una discreta affinità per i recettori androgenici e per la SHBG, mentre il desogestrel si situa a metà strada e composti come il noretisterone evidenziano le minori affinità. È probabile che proprio a questo effetto androgeno siano riconducibili gli effetti metabolici sfavorevoli dei progestinici, e cioè la ri-

TAB. VII. PRINCIPALI EFFETTI POSITIVI

a. Mestruazioni più regolari, con perdite ematiche più modeste;
b. scomparsa del dolore ovulatorio;
c. frequente miglioramento della sindrome premestruale;
d. miglioramento dell'acne, specie evitando «pillole» con norgestrel o utilizzando quelle con ciproterone;
e. riduzione delle infezioni pelviche, probabilmente per le modifiche cui va incontro il muco cervicale, che ostacolerebbe le infezioni ascendenti;
f. riduzione della sintomatologia dell'artrite reumatoide;
g. riduzione di alcune neoplasie, soprattutto dei carcinomi ovarici e dei carcinomi endometriali;
h. «congelamento» e prevenzione di peggioramenti di alcune disfunzioni ovariche.

duzione delle HDL e l'aumento delle LDL, con conseguente riduzione del rapporto HDL/LDL, così come anche la riduzione della tolleranza ai glicidi, l'aumento del peso corporeo e l'aumento della pressione arteriosa.

Sulla base di questi riscontri è possibile elencare una serie di condizioni a rischio che possono risultare più o meno fortemente controindicate all'uso della «pillola» e che sono riportate nelle tabb. V e VI, mentre nella tab. VII sono elencati i principali effetti positivi.

5. *Interazioni farmacologiche.* – L'efficacia contraccettiva della «pillola» risulta ridotta quando si assumono alcuni antibiotici, in particolare ampicillina e rifampicina, e alcuni antiepilettici, come fenobarbital e difenilidantoina. All'opposto si può avere una diminuita efficacia di altri farmaci, come è il caso del ridotto controllo della omeostasi glicidica mediante insulina o altri antidiabetici orali durante l'assunzione di associazioni estroprogestiniche.

6. *Esami da effettuare prima e durante l'assunzione di «pillola» in soggetti normali.*

a) *Prima*:
1. esame delle urine;
2. striscio ematologico (escludere le anemie drepanocitiche);
3. colesterolemia e trigliceridemia (iperlipemia familiare);
4. transaminasi sieriche.

b) *Durante*, dopo i primi 3 mesi, e successivamente ogni anno:
1. rilievo anamnestico di sintomi ed effetti collaterali;
2. esame obiettivo e ginecologico;
3. peso;
4. pressione arteriosa;
5. colesterolemia, trigliceridemia, colesterolo-HDL, colesterolo-LDL, transaminasemia.

7. *Come orientarsi tra le diverse «pillole» nel mercato italiano.* – Per quanto tutte indicate con il termine generico di «pillola» esiste una gran varietà di specialità farmaceutiche differenziate per anno di produzione, per la base razionale di volta in volta seguita, per meccanismo d'azione, per composti e dosi impiegati. All'opposto, sotto nomi commerciali differenti si ritrovano composti identici. La tab. VIII riporta tutte le «pillole» oggi disponibili in commercio in Italia, secondo quanto riportato dall'Informatore Farmaceutico. Sono del tutto identici fra loro l'Ortho Novum 1/50® e il Regovar®, il Novogyn® e l'Evanor D®, l'Ovranet® e l'Egogyn®, il Planum® e il Practil®, il Minulet® e il Ginoden®, il Binordiol® e il Bivlar®, il Trigynon® e il Trinordiol®.

Più importanti alcune differenze di dosaggio e di formulazione. La prima «pillola» della tabella, l'Anovlar®, ancora dei primi anni '60, nella quota progestinica mantiene stretta parentela con la prima «pillola» messa in commercio, l'Enovid®, di cui utilizza lo stesso composto sintetico, il noretisterone, a un dosaggio di poco minore, da 5 a 4 mg, un dosaggio che rimane circa 8 volte superiore a quello di prodotti più recenti, come l'Ovysmen®. Nella

TAB. VIII. «PILLOLE» OGGI DISPONIBILI IN ITALIA

Anno	Progestinici	mg	Estrogeno	mg	Giorni	Ditta produttrice	Nome registrato
1965	Noretisterone	4,000	EE	0,050	21	Schering	Anovlar
1967	Noretinodrel	2,500	ME	0,100	21	Valeas	Elan
1968	Etinodiolo	1,000	ME	0,100	21	Serono	Luteolas
1968	Etinodiolo	1,000	ME	0,100	21	SPA	Metrulen
1968	L-norgestrel	0,500	EE	0,050	21	Schering	Eugynon
1969	Noretisterone	2,000	EE	0,010	21	Schering	Primosiston
1969	Noretisterone	2,000	ME	0,100	21	Ortho	Ortho Novum
1969	Noretisterone	1,000	ME	0,050	21	Ortho	Ortho No. 50[1]
1970	Noretisterone	1,000	ME	0,050	21	Recordati	Regovar[1]
1972	L-norgestrel	0,250	EE	0,050	21	Schering	Novogyn[2]
1972	L-norgestrel	0,250	EE	0,050	21	Wyeth	Evanor D[2]
1978	L-norgestrel	0,150	EE	0,030	21	Wyeth	Ovranet[3]
1978	L-norgestrel	0,150	EE	0,030	21	Schering	Egogyn[3]
1978	L-norgestrel	0,125	EE	0,050	21	Schering	Microgynon
1979	Linestren	2,500	EE	0,050	21	Ravasini	Lyndiol D
1979	Etinodiolo	1,000	EE	0,050	21	Serono	Miniluteolas
1979	Ciproterone	2,000	EE	0,030	21	Schering	Diane
1979	L-norgestrel	0,050	EE	0,050	10	Schering	
	L-norgestrel	0,125	EE	0,050	11		Binordiol[1]
1979	L-norgestrel	0,050	EE	0,050	10	Schering	
	L-norgestrel	0,125	EE	0,050	11		Bivlar[1]
1982	L-norgestrel	0,030	—	—	—	Schering	Microlut
1984	Linestren	1,000	EE	0,050	21	Samil	Gestrol
1984	Linestren	0,750	EE	0,0375	21	Samil	Minifol
1984	Desogestrol	0,150	EE	0,030	21	Menarini	Planum[4]
1984	Desogestrol	0,150	EE	0,030	21	Ravasini	Practil[4]
1986	Noretisterone	0,500	EE	0,035	21	Cilag	Ovysmen
1984	L-norgestrel	0,050	EE	0,030	5		
	L-norgestrel	0,075	EE	0,040	5	Schering	Trigynon[2]
	L-norgestrel	0,125	EE	0,030	10		
1984	L-norgestrel	0,050	EE	0,030	5		
	L-norgestrel	0,075	EE	0,040	5	Wyeth	Trinordiol[2]
	L-norgestrel	0,125	EE	0,030	10		
1986	Noretisterone	0,500	EE	0,035	5		
	Noretisterone	0,750	EE	0,035	5	Cilag	Trinovum
	Noretisterone	1,000	EE	0,035	10		
1987	Gestodene	0,075	EE	0,030	21	Wyeth	Minulet[5]
1987	Gestodene	0,075	EE	0,030	21	Schering	Ginoden[5]
1989	Desogestrel	0,150	EE	0,020	21	Ravasini	Mercilon

[1], [2], [3], [4], [5]: i numeri indicano che si tratta di composti identici commercializzati con nomi diversi, da diverse ditte farmaceutiche. Estrogeni: EE) etinilestradiolo; ME) mestranolo.

quota estrogenica è invece già evidente lo sforzo di ridurne il dosaggio, che infatti è 1/3 di quello presente nell'Enovid®.

Con variazioni poco significative sul piano dei riscontri clinici, negli anni '65-'70 permangono dosaggi ancora elevati di progestinici, anche se nei prodotti si verifica un passaggio dai primi composti al più potente, e più androgenico, L-norgestrel. Le quote di estrogeni si mantengono ancora attorno a 0,050 mg.

Dal 1982 dopo la soppressione di una serie di «pillole» con solo progestinico viene commercializzata una nuova preparazione, a base di 0,030 mg di levonorgestrel, il Microlut®. Dal 1984 diventano disponibili i più recenti progestinici, desogestrel e gestodene, quest'ultimo in dosaggi di 0,075 mg, mentre la quota estrogenica, oramai rappresentata quasi esclusivamente dall'EE (etinilestradiolo) si attesta su valori di 0,030 mg. Compaiono inoltre due tipi di trifasica, quella a dosaggio fisso, di 0,035 mg di EE e le 3 dosi crescenti di progestinico, il noretisterone (Trinovum®), e quella a formulazione diversa sia per il progestinico che per la quota estrogenica (Trigynon® e Trinordiol®). Pertanto, quando parlando di «pillola» ci si volesse riferire alle ultime generazioni, quelle attualmente più studiate anche su di un piano epidemiologico, allora ci si dovrebbe limitare a quelle combinate monofasiche con soli 0,030-0,020 mg di EE, e alle trifasiche.

La «pillola del giorno dopo»

Sotto questa denominazione si vuole indicare la possibilità di «intercettare» l'impianto dell'ovocita eventualmente fecondato. Proprio perché si tratta di impedire non tanto il concepimento, che anzi si teme già avvenuto, bensì le successive fasi di discesa in utero e impianto, questo sistema non può essere definito propriamente contraccettivo.

Non vi è alcuna formulazione o prodotto particolare confezionato con questa specifica finalità intercettiva: si tratta di posologie e somministrazioni diverse, variamente utilizzate. Quindi non esiste una «pillola del giorno dopo» ma una modalità di assumere la «pillola» dopo un rapporto eventualmente ritenuto fecondante.

Vi sono diverse posologie variamente riportate in letteratura. La classica «pillola» combina 500 μg di norgestrel e 50 μg di EE (Eugynon®), e se somministrata a 2 compresse nelle prime 24 h dal rapporto e altre due entro 12 h dalle prime due, sembra fornire una «protezione» molto elevata, con indice di fallimento dell'ordine dell'1%. Nausea e vomito, principali sintomi collaterali, sono presenti, ma di breve durata. Una seconda posologia, con 1200 mg di danazolo sembra produrre analoghi risultati con minori sintomi collaterali.

Il meccanismo d'azione dipenderebbe dagli effetti endometriali acutamente indotti. Generalmente la mestruazione compare entro 21 giorni dal trattamento.

Malgrado il termine assai allettante con cui si allude a questa metodica, la somministrazione di un carico ormonale non si presenta in accordo con le attuali tendenze farmacologiche.

La «pillola del mese dopo»
Si tratta di farmaci antigestazionali, o abortivi, che sfruttano un effetto antiprogestativo e sono capaci di interrompere la gravidanza se somministrati entro i primi 40 giorni. Finora i due composti principalmente conosciuti per questo loro impiego sono il Mifepristone RU-486® (Russell) e l'Epostane® (Sterling Drug Inc.), generalmente associati a una prostaglandina per il suo effetto «uterotonico» e dilatante sulla cervice uterina. Recentemente è stato proposto l'uso di questi composti in una unica assunzione al 27° giorno del ciclo, come abortivi-emmenagoghi.

Inietiabili in forma deposito
Essenzialmente si dispone di due composti preparati e commercializzati in modo da poter essere somministrati per via i. m. e manifestare la loro azione per circa 3 mesi: il medrossiprogesterone acetato (DMPA, Depoprovera®, Upjhon) e il noretindrone enantato (NET-EN®, Schering).

Somministrato il primo alla dose di 150 mg e il secondo a quella di 200 mg assicurano entrambi un eccezionale effetto contraccettivo. Per entrambi tuttavia l'accettabilità è fortemente condizionata dal riscontro di frequenti, profuse emorragie e di periodi relativamente lunghi di amenorrea prima del recupero della ciclicità alla dismissione del trattamento. Pertanto, accanto a vantaggi quali l'elevata efficacia, la semplicità di somministrazione, l'effetto prolungato e la non interferenza con la lattazione, si lamentano una reversibilità non immediata, l'alta incidenza di menometrorragie, l'aumento di peso, e la scarsa conoscenza di effetti metabolici non sufficientemente studiati.

Gli impianti
Per impedire gli effetti da assunzione orale, per evitare gli errori da dimenticanza di una assunzione giornaliera e per eliminare la quota estrogenica, sono stati commercializzati dei piccoli dispositivi da inserire sottocute (impianti), capaci di liberare quantità costanti di un progestinico.

Il meccanismo di azione di uno dei principali di questi sistemi (Norplant®) è basato sulla inibizione dell'ovulazione nel 50% dei cicli, nella maggiore viscosità del muco cervicale, e nella soppressione delle modifiche endometriali. L'efficacia degli impianti è di almeno 5 anni.

Mentre da un canto non sembrano evidenziarsi grosse modifiche metaboliche, vengono frequentemente riferiti sia lo *spotting* endometriale che le irregolarità mestruali, che tuttavia sembrerebbero ridursi dopo 6 mesi dall'impianto.

La rimozione dell'impianto sembra consentire un pronto recupero della fertilità, dell'ordine del 63% entro i primi 6 mesi. Si calcola che circa 250.000 donne ne abbiano fatto uso.

Anticoncezionali nuovi e ancora in fase di studio
Rientrano in questo gruppo una serie di composti non steroidei, quali prostaglandine, analoghi e antagonisti del-l'LHRH, vaccini e miscele anticorpali. Fra tutti quelli che forse si presentano come di più rapida utilizzazione sembrano essere alcuni agonisti dell'LHRH a lunga durata di azione, che per effetto di una desensibilizzazione ipofisaria indurrebbero una condizione di ipogonadotropinemia per alcuni versi simile a quella che si verifica nell'infanzia. Ciò tuttavia si assocerebbe a ipoestrogenemia.

Farmaci anticoncezionali ad azione sull'organismo maschile
Per quanto una serie di sostanze ormonali, androgeni, estrogeni e progestinici si mostrino in grado di interferire con la spermatogenesi, riducendo il numero degli spermatozoi, nessuna delle strategie endocrine attuate si presenta tale da poter essere applicata per tempi lunghi. Ciò sia per la tossicità degli androgeni somministrati a lungo termine, sia per gli effetti femminilizzanti degli estrogeni, sia ancora per il frequente riscontro di impotenza dopo somministrazione dei progestinici.

Una associazione di progestinici e androgeni, peraltro sperimentata solo su poche centinaia di soggetti, è risultata del tutto inefficace.

Buone speranze sono state avanzate dopo i primi studi, condotti soprattutto in Cina, con il gossypol, sostanza estratta da alcune specie di piante di cotone. Malgrado sia stato documentato un effetto di oligospermia e di azoospermia alla dose di 20 mg/*die* per 2 mesi, gli effetti collaterali, rappresentati soprattutto da astenia, riduzione della *libido*, gastroenteropatie, e riduzione della potassiemia con turbe dell'ECG, hanno rappresentato motivi di inaccettabilità per gli attuali standard di tossicità delle farmacopee occidentali. Il suo meccanismo d'azione sarebbe sostanzialmente quello di inibire alcuni sistemi enzimatici essenziali degli spermatozoi.

Bibliografia

Anon T. H., *Science*, 1981, **212**, 314.
Bonnard J., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1987, **157**, 1042.
Brown K. H., Hammond C. B., *The Risks and Benefits of Oral Contraceptives*, in Stollerman G. H., *et al.*, eds., *Advances in Internal Medicine*, 1989, **34**, 285.
Bukman R. T., *Fertil. Steril.*, 1988, **49** (Suppl. 5), 398.
Crosignani P. G., *La contraccezione*, 1985, Pensiero Scientifico Roma.
Gaspard U. J., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1987, **157**, 1029.
Gillmer M. O. G., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1987, **157**, 1048.
Ginsburg K. A., Moghissi K. S., *Fertil. Steril.*, 1988, **49** (Suppl. 5), 168.
Goldzieher J. W., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1987, **157**, 1023.
Hammerstein J., *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1987, **157**, 1020.
Knopp R. H., *J. Reprod. Med.*, 1986, **3**, 913.
Liu G. Z. *et al.*, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1987, **157**, 1079.
Medical Letter, 1989, **18** (3), 9.
Mishell D. R. jr., *N. Engl. J. Med.*, 1989, **320**, 777.
Notelovitz M., *Clin. Obstet. Gynecol.*, 1985, **28**, 73.
Policar M., *J. Reprod. Med.*, 1986, **9** (Suppl. 31), 939.
Ramcharan S. *et al.*, *J. Reprod. Med.*, 1980, **25** (Suppl.), 346.
Realini J. P., Goldzieher J. W., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1985, **152**, 729.
Runnebaum B., Rabe T., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1987, **157**, 1059.
Szoka P. R., Edgren R., *Fertil. Steril.*, 1988, **49** (Suppl. 5), 318.
Talwar G. P., Gaur A., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1987, **157**, 1075.
Vessey M. P., McPherson K., Yeates D., *Lancet*, 1981, **1**, 549.
WHO, Offset Publication n. 64, *Oral Contraceptives: Technical and Safety Aspects*, 1982, p. 10.
WHO, Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction, *Contraception*, 1985, **32**, 223.
Zuliani G., *Hormonal Post-coital Contraception, XII World Congr. Gyn. Obst.*, 1988, Abstracts, p. 101.

GIOVAN BATTISTA SERRA

ANTIDEPRESSIVI FARMACI [v. vol. II, col. 252]

SOMMARIO

Classificazione

La classificazione più razionale su base chimica dei farmaci antidepressivi permette di inquadrarli in 5 gruppi (tab. I).

1) *Inibitori delle monoaminossidasi (IMAO)*. Hanno una struttura chimica simile a quella delle anfetamine.

2) *Triciclici*. Hanno una struttura chimica basata su di un caratteristico nucleo a 3 anelli, simile a quello delle fenotiazine.

3) *Derivati triciclici*. Hanno un nucleo a 3 anelli, più o meno modificato rispetto a quello dei triciclici classici.

4) *Derivati tetraciclici*. Hanno una struttura nucleare a 4 anelli, parzialmente derivata e modificata rispetto al nucleo dei triciclici classici.

5) *Altre strutture molecolari*. Questo gruppo contiene farmaci a configurazione molecolare molto eterogenea che non possono essere fatti rientrare in nessuno dei gruppi precedenti.

Questa classificazione, più corretta da un punto di vista chimico, non è tuttavia quella più diffusa sul piano pratico e clinico dove vengono presi invece in considerazione, oltre alla struttura chimica, vari altri parametri, quali il meccanismo di azione, la potenza timolettica e l'incidenza di effetti secondari e collaterali. Su queste basi, e in attesa di un inquadramento più preciso sulla base delle interazioni farmacologiche con i meccanismi biochimici della depressione, i f. a. oggi disponibili possono essere descritti nell'ambito di 3 grandi gruppi.

1) *Inibitori delle monoaminossidasi.*

2) *Triciclici (tipici).*

3) *Antidepressivi «atipici» (o di «seconda generazione»).*

Al di fuori di questi gruppi vanno poi considerati i sali di litio (v.: v. anche sotto, col. 665). Il litio, pur non essendo un f. a. in senso stretto, ha un ruolo importante nella prevenzione e nella terapia collaterale di alcune forme depressive.

Gli inibitori delle monoaminossidasi (IMAO)

Gli IMAO sono stati tra i primi f. a. a essere usati con successo nella clinica. Dopo il primo periodo di ampia utilizzazione, hanno avuto una fase di minore interesse a seguito dell'introduzione dei triciclici e successivamente degli atipici. Recentemente hanno ricominciato a essere utilizzati diffusamente, però con indicazioni cliniche più precise rispetto al passato.

I farmaci IMAO agiscono inibendo i due tipi di monoaminossidasi (A e B) presenti nel cervello, legandosi a esse in modo irreversibile. L'azione antidepressiva immediata è legata all'aumento massivo di biodisponibilità sinaptica di 5-idrossitriptamina (5HT) e di noradrenalina (NA) (azione immediata). L'aumento di neurotrasmettitore nello spazio sinaptico provocherebbe una successiva riduzione della sensibilità recettoriale, soprattutto a carico del sistema NA. I farmaci IMAO attualmente usati come antidepressivi sono quasi tutti di tipo A. L'azione antidepressiva degli IMAO B è infatti nettamente inferiore a quella dei precedenti.

TAB. I. FARMACI ANTIDEPRESSIVI

Gruppo	Farmaco	Nome commerciale (N.R.)	Dosi terapeutiche (mg/*die*)	Note
Inibitori delle monoaminossidasi	Tranilcipromina	Parmodalin	10-20	In commercio in associazione con 1 mg di trifluoroperazina
	Isocarbossazide	Marplan	20-40	Non in commercio in Italia
	Fenelzina	Nardil	45-75	Non in commercio in Italia
	L-Deprenil	Jumex	10-15	Commercializzato come antiparkinsoniano Attività IMAO-B
Triciclici	Imipramina	Tofranil Surplix	75-250	
	Amitriptilina	Adepril Laroxyl Triptizol Amilit	75-250	
	Clorimipramina	Anafranil	75-250	
	Desipramina	Nortimil	75-250	
	Nortriptilina	Noritren Vividyl	75-150	
	Protriptilina	Concordine	20-40	
	Trimipramina	Surmontil	75-150	
	Doxepina	Sinequan	75-250	
Derivati triciclici ("atipici")	Butriptilina	Evadene	75-150	
	Dotiepina	Protiaden	75-200	
	Melitracen	Melixeran	75-150	
	Amineptina	Maneon Survector	200-400	
	Dibenzepina	Noveril	240-480	
Derivati tetraciclici ("atipici")	Mianserina	Lantanon	30-120	
	Maprotilina	Ludiomil	100-300	
Ad altra struttura molecolare ("atipici")	Trazodone	Trittico	250-600	
	Viloxazina	Vicilan	200-400	
	Minaprina	Cantor Survector	100-300	
	Fluoxetina	Prozac Fluoxeren	20-80	

Farmacocinetica e metabolismo

Gli IMAO sono rapidamente assorbiti per via intestinale, e sono inattivati dal fegato attraverso processi di acetilazione, con un'ampia variabilità interindividuale nella velocità di metabolizzazione. Le condizioni funzionali del fegato svolgono un ruolo determinante in questo processo. L'emivita plasmatica è di circa 24 h e dopo circa 48 h i livelli plasmatici cadono praticamente a zero. Va tuttavia rilevato che gli effetti farmacologici tendono a protrarsi nel tempo dato il legame irreversibile stabilito con le MAO. Per questa ragione è in genere sconsigliato iniziare un trattamento con f. a. ad azione noradrenergica nella settimana successiva alla sospensione di una terapia con IMAO.

Azione antidepressiva

Gli IMAO sono f. a. efficaci. Dato il loro meccanismo d'azione, vanno distinte un'azione immediata e una ritardata. L'azione immediata, dovuta all'aumento rapido di NA e di 5HT, si manifesta entro 2-5 giorni dall'inizio del trattamento e si presenta con un effetto principalmente di tipo «stimolante» o «anfetaminosimile». Questo effetto è tuttavia clinicamente evidente solo nelle forme depressive nelle quali si ha motivo di ritenere che non si siano ancora instaurate modificazioni recettoriali non spontaneamente reversibili.

Queste forme depressive, più rapidamente sensibili agli IMAO, non hanno in genere le caratteristiche dell'episodio depressivo maggiore e vengono infatti usualmente inquadrate diagnosticamente nel gruppo dei «disturbi distimici». Si tratta prevalentemente di depressioni labili e variabili nel tempo, influenzabili da stimoli ambientali, spesso sostenute da situazioni stressanti e caratterizzate da una rilevante componente ansiosa, fobica o ipocondriaca.

Va rilevato, a questo proposito, che la somministrazione di IMAO produce, in genere, anche una netta riduzione dell'ansia, probabilmente per l'aumento acuto della biodisponibilità di 5HT.

L'azione ritardata si manifesta dopo 15-25 giorni, ed è di tipo antidepressivo tipico. Essa è da attribuirsi alla riduzione della sensibilità dei recettori beta-adrenergici postsinaptici e probabilmente alfa$_2$-presinaptici conseguente all'aumento persistente di NA. Anche se l'azione ritardata ha una documentata efficacia nel trattamento delle depressioni maggiori, a livello clinico essa appare in qualche misura inferiore a quella dei triciclici. Inoltre, considerazioni legate al particolare regime dietetico e farmacologico e problemi di tossicità possono rendere sconsigliabile un trattamento con IMAO protratto per lungo tempo, come è invece richiesto dalla terapia di una depressione maggiore.

L'azione ritardata si manifesta anche in un'applicazione «atipica» degli IMAO dove essi hanno mostrato una sicura efficacia terapeutica: il trattamento del disturbo da attacchi di panico con agorafobia.

Per quanto riguarda i dosaggi, va ricordato che l'effetto clinico si manifesta, con gli IMAO, già ai dosaggi minimi terapeutici. Ad es., nel caso della tranilcipromina (in Italia è in associazione con la trifluoperazina [Parmodalin®]), i risultati terapeutici si ottengono già al dosaggio di 10 mg. L'aumento del dosaggio non produce in genere ulteriori miglioramenti del quadro clinico se non in condizioni particolari.

Effetti secondari e collaterali

La temuta incidenza di effetti secondari e collaterali nel trattamento con IMAO è stata nettamente ridimensionata. Si può dire oggi che gli IMAO hanno un'incidenza di disturbi collaterali inferiore a quella di gran parte degli altri f. a. se vengono utilizzati su pazienti senza problemi epatici, renali e cardiaci, ai dosaggi minimi terapeutici e con la garanzia che venga seguito il regime dietetico e farmacologico prescritto.

Il maggior rischio è la crisi ipertensiva (cefalea acuta, palpitazioni, nausea e vomito, vampate di calore e fotofobia). Essa si manifesta solo se vengono ingeriti alimenti ad alto contenuto di tiramina o farmaci che contengono amine o sostanze ad azione ipertensiva.

In un certo numero di casi possono comparire disturbi di tipo neurovegetativo, quali ipotensione ortostatica, bocca secca, stipsi, disturbi gastrici, nausea, disturbi dell'eccitamento sessuale. Tra questi, l'ipotensione è il disturbo più frequente, ma non raggiunge quasi mai un'entità clinicamente rilevante.

Possono anche comparire disturbi da azione sul S.N.C.,

TAB. II. ATTIVITÀ DEI PRINCIPALI ANTIDEPRESSIVI SUI SISTEMI NEUROTRASMETTITORIALI

Gruppo	Farmaco	NA (attivazione)	5HT (attivazione)	DA (attivazione)	ACh (blocco)
IMAO	Tranilcipromina	+ + +	+ + +	(+)	—
	Isocarbossazide	+ + +	+ + +	(+)	—
	Fenelzina	+ + +	+ + +	(+)	—
	L-Deprenil	(+)	(+)	+ +	—
Triciclici	Imipramina	(+) + +	+ +	—	+ +
	Amitriptilina	+	+ +	—	+ +
	Clorimipramina	(+) +	+ +	—	+ +
	Trimipramina	+	+ +	—	+ +
	Desipramina	+ + +	+	—	+
	Nortriptilina	+ +	+	—	+
	Protriptilina	+ + +	+	—	+
Atipici	Maprotilina	+ +	—	(+)	+
	Mianserina	+ +	—	—	—
	Trazodone	—	+ +	(+)	—
	Viloxazina	+ +	—	—	—
	Amineptina	—	—	+ +	—
	Amoxapina	+ +	—	—	—
	Dotiepina	+ +	+	+	—
	Minaprina	—	+	+	—
	Fluoxetina	—	+ +	—	—

TAB. III. METABOLITI ATTIVI ED EMIVITA PLASMATICA DEI PRINCIPALI ANTIDEPRESSIVI

Triciclici		
Farmaco	**Metaboliti**	**Emivita (h)**
Imipramina	 Desipramina	9-24 14-62
Amitriptilina	 Nortriptilina	31-46 18-93
Desipramina	–	14-62
Nortriptilina	10-idrossiderivato	18-93
Clorimipramina	Demetilcloroimipramina	22-84
Maprotilina	–	36-108

Atipici		
Farmaco	**Metaboliti**	**Emivita (h)**
Mianserina	Demetilmianserina 8-idrossiderivato	10-17
Trazodone	*m*-clorofenilpiperazina	3-13
Minaprina	3 metabolitivi attivi	1,5-3
Amineptina	–	12
Viloxazina	–	2-12
Fluoxetina	Demetilfluoxetina	4 giorni 7 giorni

come insonnia, riduzione dell'appetito, riduzione del desiderio sessuale, ipereccitabilità motoria. Si tratta, comunque, di disturbi rari e incostanti.

Per quanto riguarda la tossicità epatica è stata dimostrata una tossicità diretta degli IMAO sull'epatocita. Di conseguenza ne è sconsigliabile la somministrazione in pazienti affetti da epatopatie in atto. In pazienti che abbiano sofferto di epatite virale, vanno monitorate le transaminasi durante il trattamento.

I triciclici

I triciclici hanno rappresentato e rappresentano tuttora il cardine della terapia delle forme depressive più gravi e persistenti. Hanno un effetto timolettico potente e affidabile e inducono effetti secondari e collaterali scarsamente pericolosi, ma praticamente costanti. I farmaci di questo gruppo, pur avendo una struttura chimica molto simile, presentano alcune differenze sia dal punto di vista della specificità biochimica che dal punto di vista dell'incidenza di effetti collaterali. L'azione biochimica immediata dei triciclici consiste in un'inibizione del normale processo di riassorbimento di NA e 5HT a livello sinaptico (tab. II). L'effetto antidepressivo è tuttavia legato alla loro azione biochimica ritardata, legata alla progressiva riduzione della sensibilità dei recettori noradrenergici beta$_2$-postsinaptici e dei recettori alfa$_2$-presinaptici (inibitori). Analoga azione i triciclici svolgono sul sistema 5HT. Si ritiene oggi che la normalizzazione della funzione recettoriale 5HT sia un fattore condizionante per la regolazione della funzione NA a cui sembrano direttamente collegati i sintomi depressivi.

Farmacocinetica e metabolismo

I triciclici vengono rapidamente assorbiti per via intestinale e metabolizzati dal fegato attraverso processi di demetilazione, con produzione, per alcuni composti, di metaboliti attivi. L'entità e la velocità dei processi di demetilazione sono molto variabili da individuo a individuo. Ciò fa sì che l'emivita plasmatica dei vari triciclici sia in genere elevata e comunque con un margine di variabilità interindividuale estremamente ampio (tab. III). Una conseguenza pratica di questa variabilità è che vi è, in genere, una scarsa correlazione tra dosi somministrate e livelli plasmatici dei triciclici.

Ciò ha suggerito di usare il dosaggio del livello plasmatico dei triciclici per stabilire in modo più preciso la dose necessaria nel singolo soggetto per entrare nella «finestra terapeutica». In realtà, fermo restando l'interesse teorico per questa procedura, essa non si è ancora affermata nella pratica, sia perché non sono ancora disponibili dati sicuri per gran parte dei triciclici, sia perché, probabilmente, l'effetto terapeutico è solo parzialmente correlato ai livelli plasmatici.

Azione antidepressiva

I triciclici (tab. IV) sono i farmaci ad azione antidepressiva più stabile e potente. Di conseguenza, essi sono sempre i farmaci di prima scelta per il trattamento delle depressioni maggiori (salvo le controindicazioni che verranno discusse in seguito). In particolare, sono efficaci nel trattamento delle depressioni episodiche o ricorrenti, di tipo sia unipolare che bipolare, con caratteri di stabilità e andamento peggiorativo, scarsamente influenzabili da parte di eventi esterni e con concomitanza dei segni «somatici» caratteristici della depressione maggiore.

Il miglioramento della sintomatologia depressiva inizia, in genere, dopo 10-20 giorni dall'inizio del trattamento e prosegue quindi in modo progressivo. Il tempo richiesto per la risoluzione dell'episodio depressivo varia, a seconda della gravità dei sintomi e delle caratteristiche del paziente, tra i 2 e i 4 mesi. Il trattamento va poi protratto, a dosi progressivamente ridotte, per un tempo almeno pari a quello richiesto per la risoluzione completa dell'episodio.

TAB. IV. PROFILO CLINICO DEI PRINCIPALI ANTIDEPRESSIVI

Farmaco	Attività timolettica	Attività sedativa	Attività stimolante (disinibente)
A) TRICICLICI			
Imipramina	+ + +	+ +	0
Amitriptilina	(+) + +	+ + +	0
Clorimipramina	(+) + +	+ +	0
Trimipramina	+ +	+ + +	0
Nortriptilina	+ +	+	0
Desipramina	+ +	0	+
Protriptilina	+ +	0	+
Doxepina	+ +	+ + +	0
Dotiepina	+ +	+ +	0
B) ATIPICI			
Trazodone	+ +	+ + +	0
Mianserina	+ +	+ + +	0
Maprotilina	+	+ +	0
Amineptina	+	0	+ +
Viloxazina	+	0	+ +
Minaprina	+	0	+ +
Fluoxetina	+ +	0	+ +

TAB. V. INDICAZIONI «ATIPICHE» PER IL TRATTAMENTO CON ANTIDEPRESSIVI

Disturbo	Farmaco (prevalentemente)	Supposto meccanismo di azione
Dolore "psicogeno" cronico	Clorimipramina Amitriptilina (Imipramina)	Potenziamento degli oppioidi centrali Potenziamento dei fasci serotoninergici inibitori discendenti
Disturbo da attacchi di panico	Imipramina IMAO	Desensibilizzazione dei recettori beta-$_2$ adrenergici
Disturbi alimentari psicogeni	Imipramina Desipramina	Azione serotoninergica
Disturbi ossessivi compulsivi	Clorimipramina (Imipramina)	Azione presumibilmente legata all'attività serotoninergica
Enuresi	Imipramina (Clorimipramina)	Azione anticolinergica
Ulcera peptica	Imipramina Doxepina	Azione anticolinergica Blocco recettoriale H_2-istaminico

Oltre all'indicazione «classica» della terapia della depressione maggiore, i triciclici hanno dimostrato una notevole efficacia nel trattamento di alcuni disturbi psichiatrici collegati in apparenza solo marginalmente alla depressione (tab. V). Tra le principali applicazioni vanno ricordati la terapia del disturbo da attacchi di panico con agorafobia, la terapia di alcune forme di dolore psicogeno, l'azione positiva in alcuni sottogruppi di disturbi ossessivi compulsivi e il trattamento delle bulimie psicogene. Nell'ambito dei disturbi «psicosomatici» i triciclici sembrano dare risultati positivi nel trattamento collaterale dell'ulcera peptica e del colon irritabile accanto a indicazioni classiche come l'enuresi notturna.

Effetti secondari e collaterali

Tutti i f. a. possono dare 3 gruppi principali di disturbi secondari e collaterali: disturbi neurovegetativi (prevalentemente di tipo anticolinergico), disturbi da ipersedazione centrale e disturbi da disinibizione o iperattivazione centrale. Tutti questi disturbi possono comparire in varia misura durante un trattamento con triciclici, ma in genere prevalgono nettamente i disturbi di tipo anticolinergico. Vi è tuttavia una notevole variabilità tra le varie molecole per quanto riguarda l'incidenza relativa dei vari gruppi di disturbi.

Come regola pratica generale, si può dire che i farmaci a prevalente azione adrenergica (e a minor azione anticolinergica) tendono a dare maggiori disturbi da iperattivazione, mentre quelli a prevalente azione serotoninergica e anticolinergica tendono invece a produrre ipersedazione.

Per quanto riguarda le controindicazioni dei triciclici esse sono legate soprattutto alla relativa potenza anticolinergica dei singoli composti. Classiche controindicazioni restano dunque l'ipertrofia prostatica e il glaucoma mentre controindicazioni relative (che richiedono tuttavia una semplice riduzione dei dosaggi) sono le malattie epatiche e renali, soprattutto nell'anziano.

Un problema particolare è rappresentato dalla suggerita cardiotossicità dei triciclici. I triciclici hanno dimostrato di indurre modeste alterazioni elettrocardiografiche e di favorire, in alcuni casi, la comparsa di extrasistoli ventricolari. In pazienti con gravi disturbi del ritmo possono peggiorare la condizione preesistente. Tuttavia, in pazienti con apparato cardiocircolatorio integro, la loro somministrazione non comporta alcun problema e i triciclici possono essere somministrati con relativa tranquillità anche a pazienti con pregresse cardiopatie ischemiche ben risolte, dando la preferenza a composti a ridotta azione anticolinergica. Sono ovviamente controindicati in pazienti con gravi disturbi del ritmo (blocchi atrioventricolari, blocchi di branca) e nelle cardiopatie scompensate.

In medicina generale è particolarmente importante la conoscenza delle interazioni farmacologiche dei triciclici con altre sostanze. In genere non esistono incompatibilità assolute con la terapia triciclica ma va tenuto presente il possibile potenziamento degli effetti collaterali indotto da terapie mediche concomitanti.

Gli antidepressivi atipici

Si tratta di un gruppo di farmaci molto eterogeneo dal punto di vista della struttura chimica e del supposto meccanismo di azione. Sono stati introdotti negli ultimi anni in terapia nel tentativo di avere dei farmaci con una potenza timolettica uguale (o superiore) a quella dei triciclici e degli IMAO, ma con minori effetti secondari e più limitate controindicazioni. Allo stato attuale dell'esperienza clinica va detto che il secondo obiettivo è stato almeno parzialmente fallito. Va anche detto che, mentre per alcuni atipici esiste una documentazione clinica abbastanza soddisfacente, per altri l'esperienza è ancora molto scarsa, limitandone quindi notevolmente l'affidabilità nella pratica clinica. La caratteristica comune è di agire con meccanismi diversi sui sistemi trasmettitoriali-recettoriali NA, 5HT e, più raramente, dopaminergico. Alcuni atipici inibiscono il riassorbimento sinaptico di 5HT (trazodone, fluoxetina), altri inibiscono il riassorbimento di NA (maprotilina) o di dopamina (DA) (amineptina), altri, infine, agiscono con meccanismi multipli o diversi (minaprina, mianserina) (tab. II).

Farmacocinetica e metabolismo

I f. a. atipici hanno la caratteristica di essere rapidamente assorbiti, di raggiungere il picco plasmatico entro 2-5 h dalla somministrazione orale e di avere un'emivita relativamente breve, in confronto ai f. a. triciclici; producono quasi tutti metaboliti attivi, la cui farmacocinetica, tuttavia, non è ancora conosciuta; sono tutti metabolizzati a livello epatico, principalmente attraverso processi di idrossilazione.

Queste caratteristiche li rendono in genere farmaci abbastanza maneggevoli sul piano clinico e dotati di una tossicità sia acuta che cronica relativamente bassa.

Azione antidepressiva

Gli studi controllati tendono a suggerire, almeno per gli atipici più affidabili, un effetto antidepressivo «comparabile a quello dei triciclici». Va tuttavia osservato che il

numero di studi controllati oggi disponibile sugli atipici è ancora molto inferiore a quello disponibile sui triciclici e sugli IMAO. Molti degli studi pubblicati su alcuni atipici si prestano, inoltre, a numerose critiche metodologiche. Inoltre, l'effetto antidepressivo degli atipici si manifesta in genere con una notevole variabilità interindividuale, allo stato attuale delle conoscenze non prevedibile se non con notevole difficoltà.

Per queste ragioni, l'impiego degli atipici più affidabili va considerato come di seconda scelta, rispetto ai triciclici, nel caso di depressioni maggiori e, rispetto agli IMAO, nel caso di disturbi distimici. La dimostrata attività antidepressiva di alcuni di questi farmaci può invece farli considerare come di prima scelta in tutti quei casi in cui vi siano controindicazioni totali o parziali all'impiego di un triciclico o di un IMAO.

Va anche tenuto presente che, come nel caso dei triciclici, vi è una notevole differenza tra le varie molecole in termini di azione sulle varie componenti della condizione depressiva e che la scelta del farmaco può essere determinante nel condizionare il successo o l'insuccesso del trattamento.

La maggiore attività attivatoria-disinibente sembra essere posseduta dalla viloxazina, dall'amineptina, e dalla minaprina. La maggiore attività sedativa caratterizza invece il trazodone, la mianserina e la maprotilina.

Di recente introduzione in terapia sono alcuni antidepressivi atipici ad azione elettiva sul sistema della serotonina: la fluoxetina e la fluvoxamina. La fluoxetina, in commercio attualmente in Italia, è un inibitore selettivo del *re-uptake* della 5HT e ha un'azione antidepressiva prevalentemente di tipo disinibente.

Una posizione particolare è occupata dall'alprazolam che, pur appartenendo al gruppo delle benzodiazepine, ha mostrato una discreta efficacia, accanto al trattamento del disturbo da attacchi di panico, anche nella terapia di alcune forme depressive.

Effetti secondari e collaterali

Uno dei vantaggi dell'utilizzazione dei f. a. atipici è la minore incidenza di fenomeni secondari di tipo anticolinergico. Ciò permette l'associazione di questi farmaci con altri farmaci ad azione anticolinergica (antistaminici, antiparkinsoniani, neurolettici, etc.) con relativa tranquillità, soprattutto nel paziente anziano. Inoltre, ciò permette la loro utilizzazione nelle malattie in cui un'azione anticolinergica porterebbe a un peggioramento della malattia di base (glaucoma, ipertrofia prostatica, gravi cardiopatie con disturbi del ritmo, sindromi demenziali).

Gli atipici possono indurre, tuttavia, in varia misura e in modo differenziato rispetto alle varie molecole, fenomeni sia di iperattivazione che di ipersedazione. Questi fenomeni possono in molti casi essere superiori agli analoghi sintomi indotti dai triciclici. Per alcuni atipici, è stata posta in dubbio recentemente la reale assenza di cardiotossicità.

Il litio

Storicamente, il litio va considerato il primo farmaco della moderna era psicofarmacologica. Pur essendo usato da tempo in medicina con varie indicazioni (è stato introdotto, infatti, nel 1949 come sostanza a specifica azione antimaniacale), oggi è ampiamente usato nella terapia e nella prevenzione sia del disturbo bipolare che della depressione ricorrente. Recentemente, le indicazioni all'uso del litio si sono ulteriormente ampliate, rendendolo uno dei farmaci di più diffuso impiego nella pratica psichiatrica. Caratteristica specifica del litio, rispetto a tutti gli altri farmaci psicoattivi, è quella di avere una finestra terapeutica ben delimitata e piuttosto ristretta. Di conseguenza, una terapia con il litio richiede un periodico aggiustamento dei dosaggi in funzione dei suoi tassi plasmatici. Per quanto riguarda il meccanismo di azione, vi è indicazione che il litio inibisca la liberazione neuronale di NA e di DA. Tuttavia, più recenti indagini hanno orientato l'interesse sull'azione del litio a carico dei fosfolipidi di membrana. Come è noto, l'idrolisi dei fosfatidilinositidi di membrana con formazione di inositoltrifosfato e diacilgliceridi sembra svolgere un ruolo di secondo messaggero in risposta a stimoli muscarinici, α-adrenergici, etc. Il litio, inibendo l'idrolisi dell'inositol-1-fosfato, porterebbe a una progressiva riduzione dei contenuti neuronali di fosfatidilinositidi con conseguente inibizione delle risposte mediate dall'idrolisi di tali fosfolipidi.

Farmacocinetica e metabolismo

Il litio è un catione monovalente appartenente al gruppo dei metalli alcalini (gruppo IA) che, data la sua elevata reattività, esiste solo raramente in forma libera. Introdotto in genere sotto forma del suo sale carbonato, è assorbito rapidamente per via orale e raggiunge il picco di concentrazione plasmatica entro 2-3 h. Eliminato completamente per via renale, ha un'emivita plasmatica di circa 12 h (10-20 h). I livelli plasmatici stabili, essenziali per la sua azione clinica, vengono raggiunti solo dopo 5-7 giorni dalla somministrazione di un dosaggio fisso, ma possono in seguito variare in dipendenza di vari parametri di funzionalità renale e, in particolare, dell'entità del filtrato glomerulare. L'iponatriemia aumenta il riassorbimento tubulare sia di Na che del litio, riducendo, di conseguenza, la clearance di quest'ultimo. L'ipernatriemia ha un effetto opposto. I diuretici tiazidici riducono anch'essi la clearance del litio, aumentandone i tassi plasmatici.

Azione terapeutica

Il litio ha indicazioni sia profilattiche che terapeutiche. Sul piano preventivo i migliori risultati si ottengono nei disturbi affettivi bipolari. La somministrazione cronica del litio permette una netta riduzione della frequenza (e spesso una scomparsa) degli episodi successivi, sia di tipo maniacale che di tipo depressivo. Nel caso che gli episodi si ripresentino in corso di litioterapia, essi sono in genere di minore intensità, di più breve durata e assai meglio controllabili degli episodi precedenti. Anche nel caso degli episodi depressivi maggiori ricorrenti la somministrazione cronica del litio ha un'azione preventiva, ma meno netta che nel caso del disturbo bipolare. La decisione terapeutica di iniziare una litioterapia preventiva dipende dunque dalle caratteristiche cliniche del caso (frequenza e gravità degli episodi, riduzione progressiva degli intervalli liberi, etc.). Gli episodi depressivi in corso di litioterapia tendono comunque a essere più sensibili al trattamento con triciclici.

Sul piano terapeutico i migliori risultati si ottengono negli episodi maniacali del disturbo bipolare. Il litio induce un progressivo e netto miglioramento della sintomatologia maniacale, ma l'inizio dell'azione terapeutica è ritardato di circa 10-20 giorni dopo il raggiungimento dei livelli plasmatici terapeutici. Ciò corrisponde, probabilmente, alla latenza della risposta dei recettori 5HT. Nella terapia dell'episodio maniacale è dunque necessario associare sempre un trattamento neurolettico. Più discussa è l'azione terapeutica del litio negli episodi depressivi maggiori. Certamente non ne rappresenta il trattamento di prima scelta, ma, in alcuni casi di fallimento di terapia con triciclici, può dare risultati soddisfacenti. In ogni caso, l'associazione litio-triciclici si è dimostrata efficace nelle depressioni resistenti al trattamento. In queste ultime, i migliori risultati si ottengono associando al litio triciclici ad azione parzialmente o prevalentemente serotoninergica.

Altre indicazioni del litio sono i disturbi ciclotimici, gli

TAB. VI. VALORI DI LITIEMIA: EFFETTI CLINICI E DISTURBI COLLATERALI (1989)

Litiemia (mEq/l)	Effetti clinici	Effetti collaterali
0,0-0,4	Nessun effetto terapeutico Nessun effetto preventivo	Possibili modesti disturbi gastrointestinali nella fase iniziale
0,4-0,6	Nessun effetto terapeutico Possibile ma incerto effetto preventivo	Possibili modesti disturbi gastrointestinali nella fase iniziale A volte tremori a piccole scosse, poliuria, polidipsia, sudorazione
0,6-0,8	Incostante effetto terapeutico Effetto preventivo efficace	Tremori a piccole scosse, poliuria, polidipsia, sudorazione Nel trattamento cronico, possibili ipotiroidismo, aumento di peso, modeste alterazioni dell'ECG e dell'EEG
0,8-1,4	Effetto terapeutico efficace Effetto preventivo efficace	Possibile aumento dei tremori Altri disturbi invariati
1,4-2,0	Nessun aumento degli effetti terapeutici o preventivi	Comparsa dei sintomi da intossicazione: vomito, diarrea, torpore, incoordinazione motoria, debolezza muscolare, segni iniziali di compromissione psicorganica
2,0-3,0	—	Stato confusionale con letargia, atassia, disorientamento
> 3,0	—	Coma. Pericolo di vita

eccitamenti disforici in corso di schizofrenia (psicosi schizoaffettive) e i disturbi della personalità caratterizzati da variazioni disforiche del tono dell'umore.

Modalità di esecuzione di una litioterapia

Il dosaggio è in funzione dei livelli plasmatici (tab. VI). Nella terapia dell'episodio maniacale è necessario che la litiemia sia compresa tra 0,8-0,9 e 1,1-1,2 mEq/l. Dosaggi superiori non aumentano la potenza terapeutica, ma potenziano la tossicità del farmaco. Nella profilassi dei disturbi bipolari e degli episodi depressivi ricorrenti la litiemia può essere inferiore (tra 0,6 e 1,0 mEq/l). Al di sotto di 0,4 mEq/l il farmaco è inefficace. Non ci sono indicazioni certe nel caso delle terapie di associazione con triciclici degli episodi depressivi maggiori, ma è opportuno che la litiemia venga mantenuta ai livelli richiesti dal trattamento degli episodi maniacali.

Per raggiungere la finestra terapeutica richiesta è opportuno iniziare con 600 mg di litio carbonato in 2 dosi giornaliere (300 + 300 mg/*die*), ed effettuare la prima litiemia dopo 7 giorni. Gli aumenti successivi vengono effettuati sulla base standard di 150-300 mg/*die*, con controlli settimanali della litiemia fino al raggiungimento dei livelli ematici richiesti. In media, il dosaggio richiesto per raggiungere una litiemia di 0,8 mEq/l è di 1200 mg/*die*, ma con un'ampia variabilità interindividuale (600-3600 mg/*die*). L'uso di preparati ad azione ritardata permette un'unica somministrazione giornaliera e dosaggi leggermente inferiori.

I controlli successivi possono essere effettuati 1 volta ogni mese od ogni 2 mesi. Se vengono effettuati cambiamenti nelle abitudini alimentari suscettibili di cambiare l'equilibrio idricoelettrolitico (variazioni nell'introduzione di liquidi e/o di Na) e durante il periodo estivo, i controlli vanno effettuati con maggiore frequenza.

Effetti secondari e collaterali

Se vengono correttamente seguiti le modalità di somministrazione e i controlli della litiemia, nella maggior parte dei pazienti non vi sono disturbi secondari rilevanti. Possono comunque comparire con varia frequenza disturbi nelle diverse fasi della terapia.

Fase iniziale. Nella fase di aggiustamento del dosaggio, i disturbi più frequenti sono di tipo gastrointestinale. Sono rappresentati principalmente da nausea, senso di ripienezza gastrica, a volte dolori intestinali con diarrea. Si riducono in genere con il raggiungimento della fase stabile, ma se compaiono in seguito possono essere sintomi di intossicazione.

Fase di mantenimento. Raggiunto il dosaggio stabile, i sintomi più frequenti sono il tremore degli arti a piccole scosse (soprattutto delle mani) e la poliuria con polidipsia. Entrambi i disturbi si riducono mantenendo la litiemia ai dosaggi minimi efficaci. Per ridurre il tremore è stato proposto il trattamento con betabloccanti a dosi ridotte.

Fase di trattamento protratto. In corso di trattamento cronico protratto, in alcuni casi si può sviluppare una condizione di ipotiroidismo. È quasi sempre di lieve entità e può essere trattata con tiroxina. In altri casi si può osservare un aumento di peso, dipendente in parte da un'aumentata ritenzione idrica.

Fase tossica. Può intervenire in qualunque momento della terapia, quando la litiemia supera 1,4-1,5 mEq/l. Inizia con disturbi gastrointestinali (nausea, vomito, diarrea) e/o un peggioramento dei tremori, poi si instaura rapidamente una sindrome confusionale (letargia, disorientamento, sintomi della serie psicorganica cerebrale) che può giungere al coma.

Bibliografia

Bellantuono C., Balestrieri M., Adami M., *Gli antidepressivi*, in Bellantuono C., Tansella M. eds., *Gli psicofarmaci nella pratica terapeutica*, 1989, Pensiero Scientifico, Roma.
Davis J. M., *Antidepressant Drugs*, in Kaplan H. I., Sadock B. J. eds., *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, 1985, Williams & Wilkins, Baltimore.
Hollister L. E., *Antidepressant*, in Goldmann H. H. ed., *Review of General Psychiatry*, 1984, Lange, Los Altos.
Pancheri P., *Medicina - Riv. EMI*, 1986, **6**, 327, *bibl.*

PAOLO PANCHERI

ANTIDOTI E ANTIDOTISMI: v. AVVELENAMENTI*.

ANTIELMINTICI [v. vol. II, col. 268]

SOMMARIO

Premessa

Si ritiene attualmente che gli antielmintici agiscano attraverso due principali meccanismi d'azione, i quali possono anche coesistere nello stesso medicamento: 1) inibizione dei processi destinati a produrre energia e legati fondamentalmente al metabolismo del glicoso; 2) interferenza sul coordinamento neuromuscolare e conseguente paralisi di tipo spastico o flaccido dell'elminta. Accanto a questi meccanismi fondamentali d'azione, gli a. possono agire alterando il rivestimento esterno dei platelminti, esercitando attività opsoninosimile, etc.

La scelta di un a. presenta spesso difficoltà perché, accanto a medicamenti ad ampio spettro d'azione su platelminti e nematodi, ne esistono altri efficaci solo su poche specie.

Accanto agli a. del passato, alcuni dei quali mantengono ancora tutta la loro importanza, la terapia si è arricchita di nuove serie di medicamenti attivi, non solo su elmintiasi intestinali, ma anche su parassitosi interne da nematodi e platelminti. Sono stati isolati, inoltre, antibiotici da miceti, quali, ad es., le *avermectine* ad ampio raggio d'azione su elminti e artropodi.

Sebbene, dal punto di vista farmacologico, sarebbe preferibile analizzare i principali a. in base al loro meccanismo d'azione, abbiamo ritenuto più opportuno, dal punto di vista medico, considerare separatamente la terapia delle parassitosi intestinali da quella delle parassitosi interne extraintestinali.

Nuovi medicamenti attivi contro i vermi intestinali

Nematodi

Alcuni derivati piridinici, quali lo *ioduro di stilbazio* (Monopar®), e alcuni derivati pirimidinici, tra cui il *pamoato di pirantel* (Combantrin®), etc. sono entrati con successo nella terapia delle parassitosi intestinali da nematodi. Anche alcuni composti fosfororganici ad azione insetticida possiedono attività contro nematodi intestinali e platelminti: agiscono sul sistema enzimatico e devono essere somministrati in medicina umana con le dovute precauzioni: ricordiamo uno dei più semplici, il *metrifonato*.

Crescente importanza per la terapia antielmintica sta assumendo un vasto gruppo di derivati imidazolici, sia imidazotiazolici, quali il tetramisolo e il suo isomero levogiro levamisolo, sia benzimidazolici.

Questi ultimi possiedono un ampio spettro d'azione, non solo verso nematodi intestinali (anchilostomi, ascaridi, etc.), ma anche verso forme larvali di nematodi (trichinelle, etc.) e di cestodi (cisti da echinococco, etc.). Da tempo era stato introdotto nel campo veterinario un derivato benzimidazolico, il *tiabendazolo* (Mintezol®), con risultati eccellenti in molte parassitosi animali e umane, seguito poi da altri derivati benzimidazolici di grande rilievo anch'essi per la terapia delle elmintiasi umane, quali, soprattutto, il *mebendazolo* (Vermox®) (metil-N-[5 benzoil-2-benzimidazolil]carbamato), il congenere fluorurato *flubendazolo* e più recentemente, l'*albendazolo*.

Cestodi

La mepacrina è caduta in disuso nel trattamento contro i cestodi intestinali. L'*esilresorcina*, nota come a. fin dal 1931, è stata utilizzata anche nella terapia dell'imenolepiasi sebbene non possa esser considerata un medicamento specifico per questa parassitosi. In questa parassitosi trovano indicazioni il *praziquantel*, la *niclosamide* e la *paromomicina*. Interessante contro le infestazioni intestinali da cestodi si è dimostrato, soprattutto in campo veterinario, il *diclorofene* (N.R. Antifene).

Tra i medicamenti considerati più attivi contro i platelminti intestinali, inclusa *Hymenolepis nana*, va ricordata anche la niclosamide (Yomesan®).

Nella terapia delle infestazioni intestinali umane da cestodi (teniasi comprese) e per liberare l'intestino del cane da *Echinococcus granulosus* viene utilizzato un medicamento di grande interesse medico, perché attivo su cestodi e trematodi, il praziquantel (Cesol®), derivato pirazino-isochinolinico, che appartiene a un nuovo sistema eterociclico (v. anche sotto; v. anche: PRAZIQUANTEL*).

Trematodi

Tra i farmaci maggiormente usati, ricordiamo, accanto al *bitionolo* (un difenilsolfuro), il già citato *praziquantel* che è divenuto il farmaco di prima scelta nelle distomatosi.

Nuovi medicamenti attivi contro i vermi extraintestinali

Nematodi

Attualmente uno dei prodotti di scelta contro le filariasi, soprattutto attivo verso le microfilarie, resta la *dietilcarbamazina* (N.R.: Banocide), che può essere considerata un derivato carbamilico della piperazina. La dietilcarbamazina è stata già usata fin dalla II guerra mondiale nella lotta alla filariasi da *Wuchereria bancrofti* nelle isole del Pacifico, e introdotta poi nella terapia dell'oncocerchiasi in America Centrale e in Africa sotto forma di sali (cloruro, citrato o palmoato).

Ha un complesso meccanismo d'azione interferendo sul sistema neuromuscolare di alcuni nematodi senza aver però l'effetto antagonistico sull'azione dell'ac. gammaminobutirrico (GABA), posseduto invece dalla piperazina.

Un composto non metallico, la *suramina*, dalla formula complessa, è risultato attivo su filarie adulte e soprattutto su *Onchocerca volvulus*; così anche la *ditiazanina* (Delvex®) colorante cianico.

La scoperta dell'azione antielmintica di una nuova famiglia di antibiotici derivati da lattoni macrociclici ottenuti da *Streptomyces avermitilis*, attivi a dosi minime dell'ordine di 10 μg/kg di peso, ha aperto nuovi e fecondi campi di indagine, con risultati terapeutici di grande interesse. Sappiamo attualmente che la famiglia delle *avermectine* è rappresentata da 4 componenti principali, indicate come A_1a, A_2a, B_1a, B_2a e 4 secondarie, A_1b, A_2b, B_1b, B_2b, che hanno azioni biologiche alquanto diverse tra loro. La componente B è quella che ha dato i migliori risultati terapeutici e il prodotto indicato col nome commerciale di Ivermectina® è formato da una miscela di B_1a (22-23 diidroavermectina B_1a) e di B_1b (22-23 diidroavermectina B_1b). Vengono così preparati due tipi diversi di Ivermectina col nome di codice MK-932 e MK-933 contenenti, la prima circa il 98% di B_1a e il 2% di B_1b, e la seconda una proporzione molto più elevata di B_1b che non supera però il 20%.

Le avermectine agirebbero bloccando la trasmissione tra interneuroni e motoneuroni, cioè tra nervo e nervo e tra nervo e muscolo del nematode, con un probabile potenziamento dell'attività GABA.

Mentre l'uso della dietilcarbamazina (Banocide®) nella terapia dell'oncocerchiasi oculare può provocare, accanto a una sicura azione sulle forme larvali, imprevedibili insorgenze di gravi complicazioni oculari, l'Ivermectina® sembra garantire una maggiore sicurezza di impiego.

La trichinosi umana, fondamentalmente provocata da *Trichinella spiralis* (le altre specie del genere *Trichinella* hanno minore importanza per la patologia umana), determina un'infestazione intestinale a cui segue una parassitosi interna dovuta alla penetrazione delle larve nel torrente circolatorio e ai successivi localizzazione e incistamento en-

domuscolari. Raramente la diagnosi viene fatta nella prima fase intestinale, che permetterebbe di eliminare facilmente le trichinelle con i comuni antielmintici usati contro i nematodi intestinali. Per la difficile terapia della parassitosi provocata dalle larve sono stati utilizzati i prodotti attivi contro le microfilarie e, recentemente, l'Ivermectina® e alcuni derivati benzimidazolici.

Cestodi (forme larvali)

Come è ben noto, la terapia medica delle forme larvali di cestodi (cisti da echinococco, cisticercosi, etc.) è purtroppo ancora limitata.

I risultati ottenuti in passato, sia con vaccini, sia con medicamenti (timolo, etc.), sono stati contraddittori e fondamentalmente negativi. La scoperta del potere anticestodico di derivati benzimidazolici ha permesso di registrare importanti successi nella terapia dell'echinococcosi vescicolare e alveolare, modificando in parte la prognosi dei casi inoperabili. Il *mebendazolo*, il *flubendazolo* e l'*albendazolo*, somministrati giornalmente per lunghi periodi, hanno determinato spesso miglioramento soggettivo, arresto e poi regressione dello sviluppo delle cisti, anche se non sempre accompagnati da uccisione dei parassiti. Il loro uso, tuttavia, deve essere controllato, in particolare nei casi che richiedono lunghi trattamenti.

Il praziquantel è stato usato con risultati dubbi nella terapia delle cisti da echinococco: prove sperimentali su animali avrebbero mostrato un'azione del prodotto sui cisticerchi da *T. solium* con localizzazione muscolare, mentre tale azione sarebbe stata meno evidente in quelli con localizzazione cerebrale.

Trematodi

Il *praziquantel* è il farmaco di prima scelta nel trattamento della schistosomiasi (v.), sia da *Schistosoma mansoni* che da *S. haematobium*, *S. japonicum*, *S. mekongi*. Nella schistosomiasi da *S. mansoni* è anche attiva l'*oxamnichina*, derivato tetraidrochinolinico, che può essere somministrato efficacemente per via orale anche in una sola dose.

Il praziquantel può essere somministrato, come l'oxamnichina, anche in una sola dose e sembra essere attivo anche nei casi di resistenza all'oxamnichina. La sua azione si esplicherebbe determinando parallelamente una contrazione tetanica della muscolatura del verme e una vacuolizzazione del tegumento sinciziale con conseguente interferenza sul metabolismo del glicoso. Viene utilizzato con successo anche nella terapia delle parassitosi del fegato e dei polmoni dovute ad altri trematodi, con risultati, però, meno evidenti in quelle da *Fasciola hepatica*.

Dosi e uso degli antielmintici

L'uso degli a. è particolarmente delicato poiché molti di questi medicamenti possono dare luogo a manifestazioni tossiche gravi o addirittura mortali qualora non si tenga conto della dieta prima e dopo la loro somministrazione, dell'età del paziente, delle sue condizioni generali, di eventuali pericoli legati all'uso contemporaneo di altri medicamenti, e di altre controindicazioni. Per questo motivo riteniamo di non poter presentare schemi terapeutici, ma ci limitiamo a fornire, per i più noti a., un semplice elenco schematico e orientativo (tab. I) sulle *dosi per adulti e per via orale*. Le dosi per bambini e ragazzi sono proporzionali all'età, ma le proporzioni variano da a. ad a.

Inoltre, le dosi dello stesso medicamento possono variare notevolmente in rapporto alla specie e alla sede, intestinale o extraintestinale, del parassita. Alcuni importanti a. hanno documentato attività mutagene sperimentali da tener pre-

TAB. I. MODERNI FARMACI ANTIELMINTICI. DOSI E SCHEMI DI TRATTAMENTO INDICATIVI PER ADULTI (via orale)

Farmaco	Dosi e schemi
Albendazolo (Zentel®)	600-800 mg al giorno per 4 settimane: 5 cicli con 2 settimane di intervallo (esistono altri schemi) (per cisti da *Echinococcus*); per altri platelminti e nematodi intestinali dosi molto minori.
Befenio (Alcopar®)	dose singola: 2,5 g di befenio base (*Ancylostoma*, *Necator*, *Ascaris*: farmaco di scelta).
Bitionolo	30-50 mg/kg a giorni alterni per 10-15 dosi (*Schistosoma*, *Fasciola*, *Paragonimus*); per *Taenia*, *Diphyllobothrium* e altri cestodi intestinali 40-60 mg/kg in dose singola.
Dietilcarbamazina (Banocide®)	50 mg al giorno per 2 giorni, 100 mg 2 volte al giorno per altri 6 giorni; totale 1,3 g in 8 giorni (esistono numerosi schemi di trattamento); per *Onchocerca* e altre filarie.
Esilresorcina	1 g complessivo; ripetere, se necessario, dopo 3 giorni (per *Ascaris*, *Trichuris*, *Strongyloides*, *Hymenolepis*, etc.).
Ivermectina®	12 mg in singola dose (per *Onchocerca* e altre filarie)
Mebendazolo (Vermox®)	500 mg 2-3 volte al giorno per 3 giorni; 50-60 mg/kg al giorno lungamente (per cisti da *Echinococcus* e cisticerchi di *Taenia solium*); 200-400 mg 3 volte al giorno per 3 giorni; poi 400-500 mg 3 volte al giorno per 10 giorni (per *Trichinella*); 100 mg 2 volte al giorno per 2-3 giorni consecutivi (per *Trichuris*, *Ancylostoma*, *Necator*); 100 mg in singola dose (per *Enterobius*, etc.).
Niclosamide (Yomesan®)	1 g, seguito, dopo 1 h, da nuova dose di 1 g (per *Taenia*, *Diphyllobothrium*, *Hymenolepis*).
Niridazolo (Ambilhar®)	25 mg/kg al giorno per 1 settimana (per schistosomi, *Dracunculus*, etc.).
Oxamnichina	15 mg/kg singola dose (per schistosomi).
Paromomicina (Gabbroral®, Humatin®)	1 g per ogni ora per un totale di 4 g (per *Taenia*, etc.).
Piperazina	3,5 g per 2 giorni (per *Ascaris*); 2,5 g (massimo) al giorno per 6-7 giorni (per *Enterobius*).
Pirantel pamoato o embonato (Combantrin®)	11 mg/kg in dose singola (per *Enterobius* [farmaco di scelta]; *Ancylostoma*, *Necator*, etc.).
Pirvinio pamoato o embonato (Vanquin®)	5 mg/kg; ripetere, se necessario, dopo 2 settimane (per *Enterobius*, *Strongyloides*, etc.).
Praziquantel (Cesol®)	15 mg/kg 3 volte al giorno per 10 giorni (per cisticerchi di *T. solium* [farmaco di scelta]); 60 mg/kg (massimo) singola dose (per *Schistosoma*: farmaco di scelta); 25 mg/kg in singola dose (per *Hymenolepis nana*: farmaco di scelta); 40 mg/kg in singola dose o per 2 giorni (per *Fasciola*).
Tiabendazolo (Mintezol®)	25 mg/kg/*die*, 2 volte al giorno (per *Strongyloides stercoralis*: farmaco di scelta); 25 mg/kg/*die* per 3 giorni (per *Dracunculus*), per 30 giorni (per *Capillaria philippinensis*); 25 mg/kg, 2 volte al giorno, per 2-5 giorni (per *Larva migrans*: farmaco di scelta); 25 mg/kg, 2 volte al giorno per 3 giorni (per *Angiostrongylus*: farmaco di scelta); 25 mg/kg, 2 volte al giorno, per 5 giorni (per *Trichinella spiralis*, ma efficace solo durante la fase intestinale).

senti soprattutto nei trattamenti prolungati (echinococcosi, cisticercosi, trichinosi, etc.). Infine, oltre alle necessarie precauzioni contro fenomeni di tipo allergico, è necessario ricordare che l'associazione di due a. (ad es., papaina e piperazina) può creare sinergismi tossici pericolosissimi. Per questo riteniamo che la terapia antielmintica richieda sempre un controllo e una valutazione critica del medico nella scelta e nel dosaggio del medicamento. Rimandiamo perciò gli interessati alle trattazioni specialistiche e ai testi di farmacologia.

Bibliografia

Andrews P., Thomas H. *et al.*, *Med. Res. Rev.*, 1983, **3**, 147.
Awadzi K., Dadzie K. Y. *et al.*, *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 1986, **80**, 433.
De Carneri I., Vita G., *Drugs Used in Cestode Diseases* (chapt. 3), in Lavier R. ed., *I.E.P.T. Section 64*, 1973, Pergamon, Oxford, p. 145.
Goodman & Gilman; *Le basi farmacologiche della terapia*, 1987, Zanichelli, Bologna.
Jacob T. A., *Science*, 1983, **211**, 823.
Katz M., *Drugs*, 1986, **32**, 358.
Krotov A. I., Dzhbarova V. I., *Med. Parazitol. (Mosk.)*, 1986, **335/2790**, 82.
Mackenzie C. D., Kron M. A., *Trop. Dis. Bull.*, 1985, **82**, R1.
Morris D. L., Dykes P. W. *et al.*, *J.A.M.A.*, 1985, **253**, 2053.
Nakeo M., Nakaya K., Kutsumi H., *Jpn. J. Parasitol.*, 1986, **35**, 201.
Rausch R. L., Wilson J. F. *et al.*, *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 1986, **80**, 403.
Rezende de L. G., *Rev. Inst. Med. Trop. San Paulo*, 1985, **27**, 328.
Roncalli R. A., *Obiett. Docum. Vet.*, 1983, **4**, 11.

ETTORE BIOCCA

ANTIEMETICI [v. vol. II, col. 274]

Centri del vomito e neurotrasmettitori

L'atto del vomito è controllato e coordinato da due centri fisiologicamente e funzionalmente distinti: il centro del vomito e la *chemoreceptor trigger zone* (CTZ).

Il centro del vomito è localizzato nella formazione reticolare laterale del midollo allungato, nel pavimento del IV ventricolo. Questo, stimolato da vari impulsi afferenti, coordina la risposta emetica attivando i vari elementi somatici interessati nell'atto del vomito.

TAB. I. POSSIBILI NEUROTRASMETTITORI O NEUROMODULATORI A LIVELLO DEL CENTRO DEL VOMITO E/O DELLA *CHEMORECEPTOR TRIGGER ZONE*

Acetilcolina

Amine
- Dopamina
- Noradrenalina
- 5-idrossitriptamina
- Istamina

Glutammato

Ac. gamma-aminobutirrico

Adenosintrifosfato

Neuropeptidi
- Endorfine (ed enkefaline)
- Sostanza P
- Vasopressina
- Ossitocina
- Neurotensina
- Somatostatina
- Gastrina
- Peptide vasoattivo intestinale
- Colecistochinina

Gli stimoli eccitatori al centro del vomito possono originare dall'apparato vestibolare dell'orecchio medio; dall'apparato gastrointestinale e da altre parti del corpo (ad es.: cuore, genitali, etc.) tramite stimoli simpatici o vagali; dai centri corticali più alti che inviano stimoli di tipo psichico; dalla CTZ, localizzata sempre nel IV ventricolo, nell'area postrema, che viene stimolata da varie sostanze chimiche presenti nel sangue e nel liquor.

Fino ad alcuni anni fa si riteneva che la dopamina fosse il principale neurotrasmettitore tra la CTZ e il centro del vomito. Recentemente numerosi altri potenziali mediatori chimici sono stati identificati a livello della CTZ e del centro del vomito (tab. I). Il ruolo di ognuno di questi neurotrasmettitori è lungi dall'essere chiarito, ma la loro individuazione ha posto le basi per una futura migliore comprensione del complesso atto del vomito.

Principali farmaci antiemetici

La nausea e il vomito possono essere sintomi delle più varie patologie (tab. II). Primo obiettivo di qualsiasi trattamento è quello di identificare o, possibilmente, eliminare la causa della nausea e del vomito.

TAB. II. CAUSE PRINCIPALI DI VOMITO

Gastrointestinali
- Tratto gastrointestinale
- Epatobiliari
- Pancreatiche
- Peritoneali
- Vascolari

Sistema nervoso centrale
- Emicrania
- Epilessia
- Lesioni cerebrali
- Aumentata pressione endocranica
- Meningiti

Cardiache
- Infarto del miocardio
- Scompenso cardiaco congestizio
- Crisi ipertensiva

Renali
- Pielonefrite acuta
- Coliche renali
- Uremia

Metaboliche
- Squilibri elettrolitici
- Acidosi e alcalosi

Endocrine
- Gravidanza
- Chetoacidosi diabetica
- Ipertiroidismo
- Iposurrenalismo
- Iper- ipoparatiroidismo

Apparato acustico
- Sindrome di Ménière

Apparato visivo
- Difetti di refrazione
- Glaucoma

Cinetosi

Sistemiche
- Febbre/infezioni
- Dolori intensi
- Neoplasie
- Radioterapia

Farmaci

Psicogene

TAB. III. ANTIEMETICI

Anticolinergici
- Scopolamina

Antidopaminergici
- *Fenotiazine*
  - Clorpromazina
  - Flufenazina
  - Perfenazina
  - Proclorperazina
  - Promazina
  - Tietilperazina
  - Triflupromazina
- *Butirrofenoni*
  - Aloperidolo
  - Droperidolo
- *Metoclopramide*
- *Domperidone*
- *Nuovi derivati benzamidici*
  - Alizapride
  - Bromopride
  - Clebopride
  - Cipropride
  - Dazopride

Antistaminici
- Buclizina
- Ciclizina
- Dimenidrato
- Difenidramina
- Idrossizina
- Meclizina
- Prometazina

Miscellanea
- *Benzodiazepine*
  - Diazepam
  - Lorazepam
- *Corticosteroidi*
  - Desametasone
  - Metilprednisolone
- *Cannabinoidi*
  - Δ^9-THC (drobinolo)
  - Nabilone
  - Levonantradolo

L'uso di farmaci antiemetici è giustificato solo quando non esistano terapie specifiche della causa del vomito e il beneficio della loro utilizzazione superi il rischio di effetti collaterali e l'eventuale mascheramento di possibili patologie sottostanti. In generale, l'uso degli antiemetici è più efficace per la prevenzione che per il trattamento del vomito, specie quello causato da anestesia, radio- e chemioterapia. Le preparazioni orali sono più utili per la profilassi, mentre le preparazioni per via rettale o parenterale sono da preferirsi per il trattamento della nausea e del vomito in atto. Numerosi sono gli a. attualmente disponibili (tab. III). Essi sono stati suddivisi in base al loro meccanismo d'azione e alle classi di appartenenza.

Anticolinergici

La scopolamina è il farmaco di scelta per le cinetosi. La possibilità di utilizzare il farmaco per via transdermica, mediante l'applicazione di cerotti retroauricolari (Transcop®), ha permesso di ridurre l'incidenza degli effetti collaterali (principalmente sonnolenza, secchezza della bocca e obnubilamento della vista) rispetto alla somministrazione orale o parenterale e di prolungarne l'attività. Infatti la scopolamina transdermica viene rilasciata in quantità costanti per 72 h. L'uso *per os* è riservato alle gravi cinetosi di breve durata.

Antistaminici

La minor tossicità, anche se accompagnata da minor efficacia, rispetto alla scopolamina orale o parenterale li rende farmaci alternativi nel trattamento delle cinetosi lievi o moderate. La loro durata d'azione è di 4-6 h, a eccezione della meclizina, la cui attività persiste per 24 h.

Sono efficaci anche nel trattamento del vomito di origine vestibolare e nel vomito gravidico. In quest'ultima indicazione, che richiede un trattamento solo nei casi di vomito grave, persistono dubbi sulla loro utilizzazione in quanto si sono dimostrati teratogeni negli animali.

La difenidramina (Allergan®), tra gli antistaminici, è indicata per via e. v. nel trattamento delle reazioni extrapiramidali provocate dalle alte dosi di metoclopramide utilizzate nella prevenzione della nausea e del vomito indotti dalla chemioterapia antitumorale (la difenidramina per e. v. non è però attualmente in commercio in Italia). La ciclizina (Marzine®) invece, se usata per via i. m., si è dimostrata efficace nel trattamento del vomito postoperatorio.

Tra gli effetti collaterali degli antistaminici il più frequente è la sedazione.

Antidopaminergici

1. *Fenotiazine*. – Tranne quelle a struttura piperidinica, tutte le fenotiazine possiedono attività antiemetica per azione antidopaminergica centrale. La clorpromazina, la triflupromazina e la promazina (fenotiazine alifatiche) presentano maggior incidenza di sedazione e di effetti collaterali antiadrenergici e anticolinergici rispetto alle fenotiazine piperaziniche, che comprendono la proclorperazina, la tietilperazina, la perfenazina e la flufenazina. Queste ultime sono a. più potenti ma con una più alta incidenza di reazioni extrapiramidali.

Le fenotiazine non sono utili nella prevenzione del vomito da cinetosi, sebbene possano essere usate per trattare il vomito incoercibile; hanno efficacia nel controllo del vomito postoperatorio e sono utilizzate, specie la proclorperazina, nella prevenzione della nausea e del vomito indotti da antiblastici di lieve e moderato potere emetizzante, quali il metotrexato, la ciclofosfamide, il 5-fluorouracile, etc. Scarsa efficacia hanno invece contro farmaci fortemente emetizzanti come il cisplatino, l'adriamicina, la mecloretamina e la dacarbazina.

2. *Butirrofenoni*. – Sono rappresentati dall'aloperidolo e dal droperidolo correlati farmacologicamente alle fenotiazine piperaziniche. Per la minor incidenza di sedazione, reazioni extrapiramidali e ipotensione rispetto alle fenotiazine, e per la più lunga durata d'azione, il droperidolo (Sintodian®) viene da alcuni considerato il farmaco di scelta nella prevenzione del vomito postoperatorio: ci sono dati preliminari che farebbero ritenere che tale farmaco, quando sia utilizzato per via e. v., sia utile nella prevenzione della nausea e del vomito indotti da cisplatino, l'antiblastico probabilmente più emetizzante.

3. *Metoclopramide e derivati*. – La metoclopramide (Plasil®, Nadir®, etc.) esplica la sua attività antiemetica mediante inibizione dei recettori dopaminergici della CTZ e aumento della motilità gastrointestinale. L'uso di alte dosi per via e. v. (1-3 mg/kg di peso corporeo per 3-6 dosi ogni 2 h iniziando 22 h prima della chemioterapia) è considerato il trattamento singolo più efficace nella prevenzione del vomito da cisplatino e da altri antiblastici fortemente emetizzanti come la dacarbazina. Da dati sperimen-

tali sembra che la metoclopramide ad alte dosi esplichi la sua attività antiemetica mediante un'inibizione dei recettori serotoninergici. La metoclopramide è utile anche nel vomito postoperatorio ma è inefficace nella prevenzione della nausea e del vomito da cinetosi. I principali effetti collaterali sono la sedazione, la diarrea, e le reazioni extrapiramidali, specie quando si usano alte dosi per via e. v.

Tra i numerosi derivati della metoclopramide l'unico che ha una discreta sperimentazione è l'alizapride (Limican®; Nausilen®), la quale, però, si è dimostrata più tossica e meno efficace della metoclopramide nel controllo del vomito da cisplatino.

4. *Domperidone*. – Esplica un'attività antiemetica simile a quella della metoclopramide, ma con più bassa incidenza di reazioni extrapiramidali perchè non passerebbe in quantità significativa la barriera ematoencefalica. Il suo uso ad alte dosi per via e. v. nella prevenzione della nausea e del vomito da chemioterapia è stato correlato all'insorgenza di gravi effetti collaterali (aritmie, arresti cardiocircolatori) per cui le formulazioni parenterali del farmaco sono state ritirate dal commercio. Il domperidone non è efficace nella prevenzione del vomito da cinetosi.

Miscellanea

Verranno ora descritti farmaci che non sono propriamente degli a., ma che l'esperienza clinica ha mostrato utili nella prevenzione della nausea e del vomito da chemioterapia antitumorale.

1. *Cortisonici*. – Il desametasone e il metilprednisolone sono stati utilizzati nella prevenzione del vomito da chemioterapia. Il loro esatto meccanismo d'azione è sconosciuto; alcuni ritengono che la loro efficacia sia da correlare a un'azione antiprostaglandinica.

Le dosi ottimali dei due farmaci non sono state determinate ma il desametasone (20 mg e. v.) o il metilprednisolone (250 mg × 2, per via e. v.) associato alla metoclopramide ad alte dosi per via e. v. hanno prodotto una protezione completa dal vomito da cisplatino, superiore a quella della sola metoclopramide, riducendo peraltro l'incidenza di diarrea. I cortisonici si sono inoltre dimostrati efficaci nel ridurre il vomito da combinazioni di antiblastici, quali il CMF (ciclofosfamide + metotrexato + 5-fluorouracile), la TAD (tioguanina + citosina arabinoside + daunomicina) e da adriamicina.

L'uso intermittente di steroidi ad alte dosi non si accompagna a tossicità di rilievo.

2. *Benzodiazepine*. – Il lorazepam (Control®; Tavor®) e, in misura minore, il diazepam sono stati recentemente utilizzati in associazione agli a. nella prevenzione del vomito da chemioterapia. Pur se non è certa una reale attività antiemetica, il lorazepam è in grado di determinare un'aumentata tolleranza della nausea e del vomito grave da chemioterapia e un'attività amnesica e ansiolitica. Su questa base è ipotizzabile il loro uso nel cosiddetto «vomito anticipatorio», che è quello insorgente addirittura prima della somministrazione dell'antiblastico e che riconosce una causa psichica. Le dosi ottimali del farmaco non sono note.

I pazienti presentano tutti una sedazione lieve o moderata e raramente incontinenza urinaria e ipotensione.

3. *Cannabinoidi*. – Il Δ^9-tetraidrocannabinolo, principio attivo della marijuana (nome generico: dronabinolo), e i derivati sintetici, nabilone e levonantradolo, sono stati utilizzati come a. nella prevenzione del vomito da chemioterapia.

Sebbene la loro attività antiemetica sia stata dimostrata in numerosi studi, la scarsa efficacia nei confronti degli antiblastici più emetizzanti, quali cisplatino e mecloretamina, e la gravità degli effetti collaterali, quali sonnolenza, vertigini, senso di depersonalizzazione, sino a veri e propri stati psicotici (allucinazioni, panico), hanno limitato notevolmente il loro uso.

L'indicazione al loro uso può essere considerata in pazienti resistenti o che sviluppino tolleranza a metoclopramide, fenotiazine e butirrofenoni.

Bibliografia

Barbezat G. O., *Drugs*, 1981, **22**, 246.
Borison H. L., McCarthy L. E., *Neuropharmacologic Mechanisms of Emesis*, in Lazlo J. ed., *Antiemetic and Cancer Chemotherapy*, 1983, Williams & Wilkins, Baltimore, p. 6.
Drugs Used in Vertigo and Vomiting, in *AMA Drug Evaluations*, 1986, 6 ed., American Medical Association, Saunders, Philadelphia, p. 253.
Plezia P. M., Alberts D. S., *Clin. Oncol.*, 1985, **4**, 357.

FAUSTO ROILA E CARLO BASURTO

ANTIEPILETTICI FARMACI [v. vol. II, col. 227]

SOMMARIO

I principali farmaci antiepilettici

Anche se i principali farmaci antiepilettici [f. a.] oggi disponibili sono stati introdotti nell'uso clinico prima del 1970 (e pertanto ampiamente svolti nel II vol. dell'EMI), possiamo affermare che le prospettive terapeutiche per i pazienti affetti da epilessia sono migliorate radicalmente negli ultimi anni. In gran parte, questo miglioramento è stato reso possibile dai progressi delle nostre conoscenze sulla farmacocinetica e sulla farmacologia clinica di questi medicamenti, le cui potenzialità terapeutiche possono essere ora sfruttate in modo ottimale (v. anche: EPILESSIA*).

Nella quasi totalità dei pazienti affetti da epilessia, i risultati terapeutici migliori possono essere ottenuti ricorrendo al trattamento cronico con uno o più dei seguenti farmaci: carbamazepina, fenitoina, fenobarbitale, ac. valproico (sodio valproato), primidone, etosuccimide e benzodiazepine (*Editorial, Med. Let.*, 1986; Beghi, 1987; Viani, 1987). Dati informativi essenziali su ciascuno di questi medicamenti sono riassunti in tab. I. In alcuni tipi di epilessia infantile può essere indicato anche l'impiego di ACTH e cortisonici.

I principali f. a. disponibili per il trattamento di emergenza dello stato di male epilettico sono riassunti in tab. II. Altri farmaci disponibili in commercio ma non inclusi nelle tabelle precedenti sono ricordati in tab. III; alcuni di questi possono essere considerati dei profarmaci dei medicamenti precedentemente citati, mentre altri sono utilizzati solo raramente e non verranno più discussi nella trattazione che segue.

Meccanismo d'azione

Nonostante che le nostre conoscenze sulle proprietà farmacologiche dei medicamenti antiepilettici siano progredite notevolmente negli ultimi anni, per nessuno di questi farmaci (con la possibile eccezione delle benzodiazepine) è stato ancora possibile identificare in modo conclusivo i meccanismi primari responsabili dell'attività terapeutica. Nel loro insieme, i f. a. possono sopprimere le manifestazioni comiziali modificando direttamente lo stato funzionale delle membrane neuronali (particolarmente attraverso una azione sulla conduttanza a sodio, calcio, potassio e/o cloro) oppure interferendo con il *turnover*, il trasporto e/o l'utilizzazione di importanti neurotrasmettitori cerebrali, quali l'ac. gammaminobutirrico (GABA), la glicina, gli ac. glutammico e aspartico, le amine biogene e così via (Crowder e Bradford, 1987). La capacità di agire selettivamente sull'uno o sull'altro di questi parametri, tuttavia, varia spiccatamente da farmaco a farmaco e non è facilmente correlabile allo spettro di attività di ciascun medicamento nei confronti dei diversi tipi di epilessia umana (Jones e Woodbury, 1985). Data la complessità della materia, la trattazione che segue si limiterà a riassumere alcune delle acquisizioni e delle ipotesi principali. Per una discussione dettagliata, si rimanda a monografie specializzate (Weinberger *et al.*, 1976; Glaser *et al.*, 1982; Woodbury *et al.*, 1982; Janz *et al.*, 1985).

Un farmaco per il quale gli effetti sulla funzione di membrana

TAB. I. INDICAZIONI, POSOLOGIA, ELEMENTI DI FARMACOCINETICA E LIVELLI PLASMATICI OTTIMALI DEI PRINCIPALI FARMACI PER IL TRATTAMENTO CRONICO DELLE EPILESSIE

Farmaco	Indicazioni (tipo di crisi)	Posologia giornaliera orale abituale di mantenimento*	Numero di somministrazioni/*die*	Via principale di eliminazione	Tempo di emivita (ore)	Livelli plasmatici ottimali	Commento
Carbamazepina	Crisi parziali Crisi generalizzate tonicocloniche	bambini: 20-30 mg/kg adulti: 600-1400 mg	2-4	metabolica	25-60 (dose singola) 6-20 (tratt. cronico) 4-12 (tratt. cronico in combinazione con fenitoina o barbiturici)	sino a 11 μg/ml	Un metabolita attivo (il 10,11-epossido) può contribuire agli effetti clinici
Fenitoina	Come carbamazepina	bambini: 4-7 mg/kg adulti: 250-400 mg	1-2	metabolica	15-60	sino a 20 μg/ml	Cinetica di saturazione. Il tempo di emivita aumenta con l'aumentare del livello ematico. Rapporto livello-dose non lineare
Fenobarbitale	Crisi generalizzate tonicocloniche Profilassi contro le recidive delle convulsioni febbrili Meno attivo della carbamazepina nelle crisi parziali	bambini: 3-5 mg/kg adulti: 100-250 mg	1	metabolica e renale	neonati: 50-200 bambini: 30-70 adulti: 50-150	sino a 40 μg/ml (15-20 μg/ml nella profilassi contro le recidive delle convulsioni febbrili)	
Primidone	Crisi parziali Crisi generalizzate tonicocloniche	bambini: 10-25 mg/kg adulti: 750-1500 mg	2-3	renale e metabolica	5-15	sino a 15 μg/ml	Convertito in parte a fenobarbitale. Il monitoraggio dei livelli plasmatici di primidone è in genere di scarso significato (è preferibile monitorare i livelli di fenobarbitale)
Ac. valproico	Assenze Crisi miocloniche Crisi generalizzate tonicocloniche Crisi parziali Profilassi contro le recidive delle convulsioni febbrili Sindrome di West	bambini: 15-60 mg/kg adulti: 600-3000 mg	1-3	metabolica	10-16 (monoterapia) 5-12 (in combinazione con fenitoina, carbamazepina o barbiturici)	sino a 100 μg/ml	Utilità di monitorare i livelli plasmatici dubbia
Etosuccimide	Assenze	bambini: 20-40 mg/kg adulti: 500-1500 mg	2-3	metabolica	24-72	sino a 100 μg/ml	Monitoraggio dei livelli plasmatici in genere non necessario
Clonazepam	Assenze Crisi miocloniche Sindrome di West	bambini: 0.01-0.2 mg/kg adulti: 1.5-20 mg	1-3	metabolica	22-32		Monitoraggio dei livelli plasmatici di regola non indicato
Clobazam	Crisi parziali Sindrome di West	bambini: 0.3-1.5 mg/kg adulti: 20-40 mg	1-3	metabolica	15-30		Il metabolita demetilato (tempo di emivita 35-50 h) contribuisce all'effetto clinico
ACTH/cortisonici	Sindrome di West	Posologia e durata del trattamento variabili a seconda del farmaco utilizzato					

* La posologia deve essere individualizzata. Alcuni pazienti possono richiedere dosi e livelli plasmatici al di fuori del *range* indicato.

TAB. II. PRINCIPALI FARMACI UTILIZZATI E. V. PER IL TRATTAMENTO DELLO STATO DI MALE EPILETTICO. (Per ciascun farmaco è indicata solo la dose iniziale. Le dosi successive nel caso di un paziente che non abbia risposto alla dose iniziale variano a seconda degli schemi terapeutici utilizzati e della situazione clinica)

(Delgado-Escueta *et al.*, 1982; *Editorial, Medical Letter*, 1986)

Farmaco	Dose iniziale e. v.	Commento
Diazepam	Adulti: 5-10 mg Bambini: 0,25-0,4 mg/kg*	È generalmente il trattamento di elezione dello stato di male. La velocità di iniezione abituale è di 1-2 mg/min (nel bambino dovrebbero essere usate velocità minori). Rapida comparsa dell'effetto. Rischio di depressione respiratoria e ipotensione
Clonazepam	Adulti: 0,5-1 mg	A parte la differenza di posologia, proprietà terapeutiche ed effetti collaterali appaiono in gran parte sovrapponibili a quelli del diazepam
Fenitoina	Adulti: 15-20 mg/kg Bambini: 15-20 mg/kg	Velocità di iniezione abituale: 30-50 mg/min nell'adulto e 0,5-1,5 mg/kg/min nel bambino
Fenobarbitale	Adulti: 300-800 mg Bambini: 20 mg/kg	Non consigliabile come trattamento di elezione. Velocità di iniezione abituale: 25-50 mg/min

* fino a un massimo di 5-10 mg.

TAB. III. FARMACI ANTIEPILETTICI MENO FREQUENTEMENTE UTILIZZATI

Classe/Farmaco	Commento
Benzodiazepine	
Diazepam	Farmaco di scelta per il trattamento e. v. dello stato di male (cfr. tab. II). Efficace anche per via orale per interrompere crisi subentranti o (per via rettale) per interrompere convulsioni febbrili se la via e. v. non è praticabile. Meno utile nel trattamento cronico a causa dell'effetto sedativo e della perdita almeno parziale di efficacia terapeutica
Desmetildiazepam	L'utilità del trattamento cronico è limitata dall'effetto sedativo e dalla frequente transitorietà dell'effetto terapeutico
Nitrazepam	Tuttora utilizzato in diverse epilessie infantili
Barbiturici	
Amilobarbitale	Utilizzato occasionalmente per via e. v. per il trattamento dello stato di male
Barbesaclone	Sale di fenobarbitale e propilexedrina, un'amina stimolante che consentirebbe di antagonizzare in parte l'effetto sedativo del barbiturico
Eterobarbitale	Convertito a fenobarbitale. Avrebbe meno effetti sedativi del fenobarbitale, possibilmente per la presenza di un metabolita capace di antagonizzare in parte l'azione ipnotica del barbiturico
Mefobarbitale (metilfenobarbitale)	Convertito a fenobarbitale in modo incompleto e variabile. Dato che l'effetto terapeutico è mediato dal fenobarbitale, appare preferibile utilizzare quest'ultimo farmaco
Pentobarbitale	Utilizzato occasionalmente per via e. v. per il trattamento dello stato di male
Tiopentale	Utilizzato occasionalmente per via e. v. per il trattamento dello stato di male
Derivati dell'acetilurea	
Fenacemide	Efficacia scarsamente documentata. Rischio di epatotossicità, nefrotossicità e anemia aplastica
Feneturide	Efficacia scarsamente documentata. Potenziale di tossicità non trascurabile
Idantoinici	
Mefenitoina	Effetto mediato dal metabolita nirvanol. Rischio di anemia aplastica (3% dei casi!), gravi dermatiti ed epatite
Etotoina	Efficacia clinica scarsamente documentata. Forse meglio tollerato di altre idantoine
Inibitori dell'anidrasi carbonica	
Acetazolamide	Impiegato talvolta nelle assenze e nelle epilessie catameniali. L'uso continuativo porta spesso a perdita di efficacia
Sultiame	Efficacia limitata ed effetti collaterali frequenti. Potente inibitore del metabolismo di fenitoina e di altri farmaci
Ossazolidindioni	
Trimetadione	Moderatamente attivo nelle assenze. Effetto almeno in parte mediato da un metabolita la cui eliminazione è molto lenta. Spettro sfavorevole di effetti collaterali (emeralopia, effetti centrali, discrasie ematiche, nefrotossicità, embriotossicità, etc.)
Parametadione	Come trimetadione
Saccinimidi	
Fensuccimide	Efficacia terapeutica scarsamente documentata
Metsuccimide	Effetto mediato in parte dal metabolita demetilato. Attività terapeutica limitata
Altri	
Beclamide	Efficacia terapeutica limitata
Clormetiazolo	Somministrato come infusione a una concentrazione dello 0,8% rappresenta un utile presidio per il trattamento dello stato di male
Paraldeide	Utilizzata occasionalmente per via i. m. o (previa diluizione) e. v. per il trattamento dello stato di male
Progabide	Efficacia terapeutica limitata. Rischio di epatotossicità
Valpromide (dipropilacetamide, depamide)	Anche se è convertita quasi completamente ad ac. valproico, del quale può essere considerata una forma ritardo, la molecola immodificata è un potente inibitore dell'enzima epossidoidrolasi. Una delle implicazioni di tale inibizione è un'interazione clinicamente importante con la carbamazepina, consistente in un aumento dei livelli del metabolita attivo carbamazepina-10,11-epossido

appaiono particolarmente rilevanti è la *fenitoina*. È stato infatti proposto che l'effetto anticonvulsivante di questo medicamento sia dovuto, in gran parte, alla sua capacità di ridurre la concentrazione intracellulare di sodio attraverso una facilitazione del trasporto attivo (secondario a stimolazione della Na^+/K^+-ATPasi) oppure attraverso una riduzione dell'influsso passivo di questo ione (Jones e Woodbury, 1985). Altre azioni potenzialmente rilevanti della fenitoina includono la depressione dell'influsso transmembrana dello ione calcio, l'inibizione della fosforilazione proteica calcio- e calmodulina-dipendente e l'interferenza con il metabolismo e/o il trasporto di diversi neurotrasmettitori cerebrali (Jones e Wimbish, 1985).

Un ruolo importante a livello della conduttanza ionica è descritto per i *barbiturici*, alcuni dei quali sono in grado di aumentare il flusso transmembrana del cloro, sia direttamente sia facilitando l'azione del GABA. Il meccanismo d'azione del *primidone* non è stato ancora chiarito, ma dati farmacologici suggeriscono che questo farmaco sia dotato di effetti anticonvulsivanti indipendenti da quelli prodotti dai suoi metaboliti attivi, fenobarbitale e feniletilmalonamide (PEMA) (Frey, 1985).

Il meccanismo d'azione della *carbamazepina* rimane particolarmente oscuro. È possibile che esso sia correlato a una ridotta eccitabilità neuronale secondaria a una riduzione dell'ingresso di ioni sodio e/o calcio; meccanismi alternativi potrebbero essere rappresentati da effetti sul metabolismo del GABA e sulla trasmissione aminergica (Schmutz, 1985). Studi recenti hanno dimostrato che la carbamazepina interagisce con i recettori adenosinici cerebrali, ma il rapporto tra questa proprietà e l'effetto antiepilettico è difficile da stabilire (Marangos *et al.*, 1987).

L'azione antiepilettica dell'*ac. valproico* è probabilmente dovuta a inibizione della liberazione sinaptica di ac. aspartico, oppure a un potenziamento della trasmissione GABA-ergica, secondario a un aumento dei livelli cerebrali di GABA. Un potenziamento dell'attività GABA-ergica, sia pure mediato da un meccanismo diverso, è alla base anche dell'effetto anticonvulsivante delle *benzodiazepine*: questi farmaci agiscono su recettori specifici amplificando l'entità dell'influsso di ioni cloro in risposta alla stimolazione GABA-ergica (Meldrum e Chapman, 1986).

Indicazioni e criteri di impiego clinico

Per quanto riguarda i criteri di impiego ai fini del trattamento cronico, l'orientamento oggi prevalente è quello di iniziare la terapia con un unico farmaco e di utilizzare un secondo farmaco (in aggiunta o in sostituzione) solo qualora il primo, alle dosi massime tollerate, si sia rivelato, in tutto o in parte, inefficace (Reynolds e Shorvon, 1981; Perucca e Crema, 1983; Beghi *et al.*, 1986; Beghi, 1987; Viani, 1987). Dal momento che lo spettro di attività, la farmacocinetica e il profilo degli effetti collaterali variano da un medicamento all'altro, la selezione del tipo di farmaco da utilizzare come prima scelta dipende dal tipo di epilessia e dalle caratteristiche del paziente (Mattson *et al.*, 1985; Barzaghi *et al.*, 1987). Ad es., in un paziente con crisi parziali complesse il trattamento potrà essere iniziato utilizzando la carbamazepina oppure la fenitoina: tra questi due medicamenti, la fenitoina presenta, peraltro, una cinetica poco favorevole e uno spettro di effetti collaterali, alcuni dei quali di tipo antiestetico (iperplasia gengivale, irsutismo, ispessimento dei lineamenti facciali), tale da sconsigliarne l'impiego come farmaco di scelta, almeno in alcuni tipi di pazienti (ad es., bambini e giovani donne) (Perucca e Crema, 1983). Una proposta di schema terapeutico per le diverse forme di epilessia suddivise in accordo con la Classificazione delle epilessie e delle sindromi epilettiche della *Lega internazionale contro l'epilessia* (1985) è riportata in tab. IV. Tale proposta ha carattere orientativo: schemi terapeutici alternativi possono essere preferiti da altri AA.

Il trattamento ottimale dell'epilessia è condizionato dalla capacità del terapeuta di individualizzare la posologia alle caratteristiche del singolo paziente: a questo fine può costituire un utile riferimento la concentrazione del livello plasmatico del medicamento, ricordando, però, che la valutazione clinica è prevalente rispetto al dato di laboratorio e che alcuni pazienti possono richiedere concentrazioni plasmatiche diverse rispetto a quelle generalmente indicate come ottimali (Perucca e Crema, 1983). Alcuni studi suggeriscono che un precoce controllo delle crisi è importante ai fini della prognosi della malattia epilettica.

Di regola, la terapia antiepilettica deve essere somministrata regolarmente e in modo continuativo. La sospensione brusca del trattamento può dare luogo a grave recrudescenza delle manifestazioni comiziali e può scatenare uno stato di male epilettico. Dopo almeno 2 anni di controllo completo delle crisi, può essere presa in considerazione, in alcuni casi, l'opportunità di sospendere la terapia (Viani, 1987). La sospensione del trattamento deve comunque essere effettuata gradualmente, preferibilmente sotto supervisione dello specialista.

TAB. IV. PRINCIPALI INDICAZIONI DEI FARMACI ANTIEPILETTICI NELLE DIVERSE FORME DI EPILESSIA CLASSIFICATE IN BASE ALLA CLASSIFICAZIONE DELLA LEGA INTERNAZIONALE CONTRO L'EPILESSIA
(da Viani, 1987, modificata)

Tipo di epilessia	Farmaci di prima scelta	Farmaci di seconda scelta
Epilessie parziali idiopatiche*	Carbamazepina	Valproato, fenobarbitale
Epilessie parziali sintomatiche	Carbamazepina	Fenitoina, fenobarbitale, primidone, valproato
Epilessie generalizzate idiopatiche*		
convulsioni neonatali	Fenobarbitale	
piccolo male	Valproato	Etosuccimide
assenze giovanili	Valproato	Etosuccimide
epilessia mioclonica infantile	Valproato	Primidone
grande male (risveglio)	Valproato	Fenobarbitale, primidone
grande male (veglia-sonno)	Valproato	Fenobarbitale, primidone, fenitoina
Epilessie generalizzate idiop./sintom.*		
sindrome di West	Valproato, clobazam, clonazepam, ACTH, corticosteroidi	
sindrome di Lennox-Gastaut	Valproato, clobazam	
epilessia mioclonoastatica	Valproato	
assenze miocloniche	Valproato	Valproato + etosuccimide
Epilessie generalizzate sintomatiche	Fenobarbitale, valproato	

* Epilessie con inizio legato all'età.

Nelle pagine seguenti verranno presi in considerazione gli aspetti essenziali relativi alla cinetica e alla tossicità dei principali farmaci utilizzati nel trattamento cronico.

Principi di farmacocinetica

Assorbimento. – Dopo somministrazione di dosi terapeutiche delle comuni formulazioni, i principali f. a. sono assorbiti in modo abbastanza rapido dal tratto gastrointestinale (Perucca e Richens, 1983). Nel caso del diazepam, l'assorbimento è molto più rapido dopo somministrazione orale (o rettale) che dopo iniezione i. m.; quest'ultima dà luogo a livelli plasmatici poco prevedibili e dovrebbe essere evitata (se si desidera un effetto rapido e le vie orale ed e. v. non sono praticabili, la soluzione del farmaco può essere somministrata per via rettale).

Per alcuni farmaci sono state sviluppate formulazioni speciali, che comportano una modifica delle caratteristiche di assorbimento: la formulazione gastroprotetta di sodio valproato, ad es., può presentare un assorbimento notevolmente ritardato (ma non prolungato!), soprattutto se assunta in concomitanza del pasto. Sia per la carbamazepina che per l'ac. valproico sono state sviluppate preparazioni a rilascio protratto che assicurano un assorbimento più lento, riducendo la fluttuazione diurna dei livelli plasmatici del medicamento e consentendo di prolungare l'intervallo tra le dosi.

Distribuzione. – La fenitoina e l'ac. valproico si legano molto avidamente (di solito >90%) alle proteine plasmatiche; questo fenomeno è importante perché solo la quota libera è farmacologicamente attiva e variazioni del grado di legame (ad es., per la presenza di stati patologici o per effetto di interazioni con altri farmaci) possono alterare la relazione tra livello plasmatico totale del medicamento ed effetto farmacologico (Perucca, 1987a).

La penetrazione cerebrale dei f. a. è molto efficiente. Nel caso della fenitoina e delle benzodiazepine, ciò si riflette in una rapida comparsa dell'effetto quando questi farmaci sono somministrati per via e. v. nel trattamento dello stato di male epilettico.

Eliminazione. – Le vie prevalenti di eliminazione dei principali f. a. sono riassunte in tab. I. Una cinetica di eliminazione tutta particolare (cinetica di ordine 0) è quella presentata dalla fenitoina (Richens, 1979). Il sistema enzimatico deputato al metabolismo di questo farmaco va incontro a saturazione già a dosi terapeutiche, per cui piccole variazioni di dose possono provocare delle modificazioni del tutto sproporzionate del livello ematico e, conseguentemente, dell'effetto farmacologico (fig. 1). Questo fenomeno

Fig. 1. Relazione tra concentrazione plasmatica di fenitoina e dose in cinque pazienti epilettici in trattamento cronico a diversi livelli posologici. Ogni punto è la media (± d.s.) di 3-8 determinazioni diverse. Le rette tratteggiate indicano il *range* generalmente ottimale di concentrazioni plasmatiche. (*Modificata da Richens e Dunlop, 1975*).

rende difficile l'individualizzazione posologica di questo medicamento, soprattutto se non si dispone di un servizio di monitoraggio dei livelli plasmatici.

Un farmaco la cui eliminazione si modifica nel tempo è la carbamazepina: a causa di un fenomeno di autoinduzione, il metabolismo di questo medicamento è più rapido nel corso del trattamento cronico che dopo somministrazione di una dose singola (Bertilsson, 1978).

Alcuni farmaci danno luogo alla formazione di metaboliti attivi: l'esempio più importante è il primidone, il cui effetto farmacologico è mediato in gran parte, anche se non esclusivamente, dal metabolita fenobarbitale.

Un parametro molto importante correlato alla velocità di eliminazione è il tempo di emivita, che determina il periodo necessario perché i livelli plasmatici si stabilizzino all'equilibrio dopo una modifica della posologia (Perucca, 1987a). Di regola tale periodo è pari a 4-5 tempi di emivita: per es., nel caso del fenobarbitale, che ha un tempo di emivita di 3-5 giorni, un incremento posologico comporterà un lento e graduale accumulo del farmaco nel sangue nel corso delle 2-3 settimane successive e solo dopo tale periodo i livelli plasmatici si manterranno su un valore stabile (Perucca, 1987a). Il tempo di emivita (tab. I) determina anche l'entità delle fluttuazioni dei livelli ematici nell'intervallo tra le dosi: i livelli di carbamazepina, ad es., potranno presentare ampie fluttuazioni tra una dose e l'altra (soprattutto se non si utilizza un preparato a rilascio protratto), mentre nel caso del fenobarbitale il tempo di emivita è così lungo che le fluttuazioni sono molto ridotte anche se si ricorre a un'unica somministrazione giornaliera.

Effetti collaterali e tossicità

I f. a. presentano un basso margine terapeutico, nel senso che la dose tossica è spesso vicina a quella efficace. In alcuni pazienti, la posologia ottimale è dettata dal compromesso tra le opposte esigenze di ottenere il miglior controllo possibile delle crisi e di minimizzare, nel contempo, l'entità degli effetti collaterali (Schmidt, 1985).

Effetti a carico del S.N.C. – A questo gruppo appartengono gli effetti collaterali più frequentemente osservati. Questi effetti sono in genere concentrazionedipendenti e si attenuano (o scompaiono) riducendo la posologia (Perucca e Crema, 1983; Schmidt, 1985). La *sedazione* è osservata soprattutto con i barbiturici (fenobarbitale e primidone) e con le benzodiazepine (tra queste ultime, il clobazam sembra possedere un rapporto più favorevole tra attività antiepilettica e attività sedativa) (Robertson, 1986); essa è in genere più spiccata all'inizio del trattamento e si riduce con il proseguimento della terapia. Casi di stato stuporoso e coma, talvolta associati a iperammoniemia, sono stati descritti in alcuni pazienti trattati con ac. valproico, specialmente se in combinazione con altri farmaci. I *disturbi cerebellari* e *della coordinazione* (atassia, disartria, nistagmo, senso di vertigine, diplopia, tremore) possono essere osservati in corso di sovradosaggio con qualunque f. a., ma sono più frequenti in pazienti con livelli plasmatici elevati di fenitoina e, in misura minore, carbamazepina. Nel caso della carbamazepina, è particolarmente tipica la diplopia, spesso a carattere intermittente in relazione con i picchi di assorbimento del medicamento. Un *tremore fine*, simile al tremore essenziale, è osservato in alcuni pazienti trattati con ac. valproico. Altri effetti di origine centrale comprendono *ridotta capacità di concentrazione* e *apprendimento* (soprattutto con benzodiazepine, barbiturici ed etosuccimide), *aumento paradosso del numero delle crisi epilettiche* (Lerman, 1986), *disturbi psichiatrici* e *del comportamento* (ad es., nei bambini, i disturbi psichiatrici e/o comportamentali da etosuccimide e irritabilità ed eccitazione paradossa da barbiturici), *disturbi del sonno*, *cefalea*, *alterazioni della libido* e, più raramente, *movimenti coreoatetoidi* e altre *discinesie*. Una *reazione acuta* caratterizzata da profondo senso di malessere, vertigine, cefalea, nausea e vomito è osservata all'inizio del trattamento con primidone. Per minimizzare tale reazione, che ha carattere transitorio, è necessario iniziare la terapia con primidone a dosi estremamente basse, aumentando poi la posologia gradualmente.

Neuropatie periferiche. – La fenitoina può indurre una polineuropatia di tipo prevalentemente sensoriale (Schmidt, 1985).

Effetti epatici. – Diversi f. a. possono provocare un'epatite acuta. Il farmaco più frequentemente implicato è l'ac. valproico: il rischio di epatite potenzialmente fatale da valproato (che talvolta assume il quadro di una sindrome di Reye) appare maggiore in età pedia-

trica, soprattutto se il farmaco è usato in associazione ad altri anticonvulsivanti.

La fenitoina, la carbamazepina, il fenobarbitale e il primidone sono potenti induttori degli enzimi microsomali epatici (Perucca *et al.*, 1984) e il loro uso comporta spesso un'elevazione di natura benigna della gammaglutamiltransferasi e, in misura inferiore, della fosfatasi alcalina (Barzaghi *et al.*, 1986).

Pancreatite. – Sono stati descritti diversi casi di pancreatite da ac. valproico.

Effetti ematologici. – Affezioni ematologiche sono descritte praticamente con tutti i f. a. maggiori (Schmidt, 1985). Meritano di essere segnalate, in questo contesto, la macrocitosi (frequente) e l'anemia megaloblastica (rara) da carenza di ac. folico in pazienti trattati con fenitoina e barbiturici; i linfomi e altre linfadenopatie da fenitoina e barbiturici (rari); diverse discrasie ematiche gravi da carbamazepina (fortunatamente rare) e alterazioni del numero e della funzionalità delle piastrine in pazienti trattati con ac. valproico.

Ipovitaminosi K. – Reazioni emorragiche potenzialmente fatali sono descritte in neonati di madri trattate con f. a. (soprattutto fenitoina e barbiturici) durante la gravidanza. Tale rischio deve essere prevenuto prescrivendo Vit. K alla madre durante l'ultima parte della gravidanza o, in assenza di tale pratica, somministrando Vit. K per via e. v. al neonato subito dopo la nascita (Bleyer e Skinner, 1976).

Ipovitaminosi D. – Il trattamento cronico con barbiturici, carbamazepina e, soprattutto, fenitoina può dar luogo a un abbassamento della calcemia e, in rari casi, a rachitismo o osteomalacia. Tali effetti sembrano mediati da induzione della degradazione metabolica della Vit. D (Hahn, 1976).

Effetti metabolici. – L'ac. valproico può causare iperammoniemia, talvolta sintomatica, ipocarnitinemia e aumento ponderale. È stato riportato che alcuni f. a. (fenitoina, carbamazepina e barbiturici) potenziano la risposta ipoglicemica all'insulina (Lahtela, 1986).

La fenitoina, i barbiturici, e probabilmente anche la carbamazepina, inducono un aumento del colesterolo HDL nel siero. Dato che tale frazione del colesterolo ha significato protettivo contro il rischio aterosclerotico, tale effetto collaterale è potenzialmente favorevole (Perucca, 1987b).

Effetti immunologici. – Alcuni pazienti trattati con f. a. (soprattutto fenitoina) possono presentare livelli sierici alterati di IgA e un'alterata risposta di immunità cellulare. Il significato clinico di queste alterazioni è dubbio (Schmidt, 1985; Barzaghi *et al.*, 1986).

Iponatriemia. – La carbamazepina ha attività antidiuretica e può causare, soprattutto a livelli plasmatici elevati, iponatriemia e intossicazione d'acqua (Perucca *et al.*, 1978). Un effetto simile, probabilmente ancora più spiccato, è indotto da un analogo attualmente in fase di sperimentazione clinica, l'oxcarbazepina.

Effetti cardiovascolari. – Alterazioni del ritmo e blocchi di conduzione sono descritti in pazienti, soprattutto anziani, trattati con carbamazepina. Ipotensione e alterazioni del ritmo cardiaco sono possibili in caso di somministrazione e.v. di fenitoina; questo farmaco è controindicato in presenza di blocco senoatriale e di grave blocco atrioventricolare.

Effetti respiratori. – La depressione respiratoria è una complicanza possibile dell'uso e. v. di f. a. nel trattamento dello *status epilepticus*. Alcune benzodiazepine (soprattutto il clonazepam) possono provocare ipersecrezione bronchiale.

Effetti sulla cute, sugli annessi cutanei, sulle mucose e sul connettivo. – Il trattamento con fenitoina può causare iperplasia gengivale (minimizzata da una buona igiene orale), irsutismo, virilizzazione, acne e ispessimento dei lineamenti facciali. Alopecia e/o arricciamento dei capelli sono descritti in alcuni pazienti trattati con ac. valproico. L'uso cronico di fenitoina e/o barbiturici può dar luogo a una contrazione di Dupuytren (ispessimento e retrazione del legamento palmare della mano) clinicamente rilevante. Esantemi cutanei sono osservati in una percentuale non trascurabile di pazienti trattati con carbamazepina o fenitoina, soprattutto se la terapia viene iniziata a dosaggi relativamente elevati. Diverse reazioni dermatologiche gravi costituiscono una manifestazione di ipersensibilità possibile con tutti i f. a. maggiori (Schmidt, 1985).

Effetti gastrointestinali. – Nausea (talvolta associata a vomito), pirosi gastrica e/o anoressia sono un effetto collaterale, soprattutto frequente dopo somministrazione di etosuccimide e ac. valproico. L'insorgenza di questi effetti può essere minimizzata suddividendo la posologia giornaliera in più somministrazioni (preferibilmente con i pasti) e, nel caso dell'ac. valproico, utilizzando una formulazione gastroprotetta. ACTH e cortisonici possono provocare ulcere peptiche.

Effetti sul prodotto del concepimento. – Anche se una gestante trattata con f. a. ha generalmente più del 90% di probabilità di dare alla luce un bambino normale, il rischio di anomalie congenite è tuttavia aumentato rispetto alla popolazione di controllo. Anche se ciò è possibilmente dovuto in parte a un effetto della malattia epilettica di per sé (o delle crisi) sul prodotto del concepimento, appare probabile che l'assunzione di farmaci costituisca un fattore di rischio (Cacciabue *et al.*, 1982; Perucca e Richens, 1983). I farmaci più frequentemente implicati come causa di anomalie fetali sono la fenitoina, gli ossazolidindioni (trimetadione e parametadione) e l'ac. valproico: quest'ultimo sembra causare, con frequenza relativamente elevata, difetti del tubo neurale (spina bifida aperta). Se una donna con epilessia programma una gravidanza, è consigliabile razionalizzare la terapia prima del concepimento (evitando, ad es., politerapie non necessarie e sostituendo i medicamenti sopra nominati con altri farmaci). La manipolazione della terapia dopo il concepimento è una pratica discutibile, considerando che, dopo i primi 3 mesi di gravidanza, molte delle eventuali malformazioni non sono più prevenibili e che eventuali crisi epilettiche (scatenate da una modifica della terapia) potrebbero di per sé avere effetti dannosi sul feto. Dato che la cinetica di alcuni f. a. può modificarsi in gravidanza, è consigliabile tenere sotto controllo i livelli plasmatici dei farmaci assunti.

Altri effetti. – Diversi f. a. (soprattutto fenitoina, fenobarbitale, carbamazepina e primidone) sono controindicati in pazienti con porfiria acuta intermittente, poiché possono scatenare crisi porfiriche. Per informazioni su effetti collaterali meno frequenti (o clinicamente meno rilevanti) il lettore è rinviato a monografie specializzate (Woodbury *et al.*, 1982; Frey e Janz, 1985).

Interazioni tra farmaci

I medicamenti antiepilettici possono dare luogo a interazioni farmacologiche clinicamente rilevanti (Perucca, 1982), alcune delle quali sono qui ricordate a scopo esemplificativo.

Alcune interazioni avvengono a livello di assorbimento intestinale: la fenitoina, ad es., riduce l'assorbimento della furosemide mentre i barbiturici riducono quello della griseofulvina. Alcuni farmaci, ad es. l'ac. valproico, possono spiazzare la fenitoina dai siti di legame delle proteine plasmatiche, alterando il rapporto tra concentrazione plasmatica totale ed effetto clinico. La fenitoina, la carbamazepina, il fenobarbitale e il primidone sono dei potenti induttori degli enzimi microsomali epatici e possono stimolare il metabolismo di diverse sostanze assunte in associazione (ad es., i contraccettivi orali e alcuni cortisonici) riducendone l'efficacia. Un altro tipo di interazione è quello che comporta l'inibizione degli enzimi metabolizzanti: l'ac. valproico, ad es., inibisce il metabolismo del fenobarbitale aumentandone i livelli ematici e, di conseguenza, gli effetti sia terapeutici che tossici. In modo analogo, l'eritromicina e il verapamile aumentano i livelli di carbamazepina, mentre la cimetidina e l'isoniazide possono aumentare i livelli di fenitoina.

Altre interazioni avvengono a livello del sito d'azione, senza che le concentrazioni plasmatiche dei farmaci interagenti siano modificate: questo può avere implicazioni favorevoli, come nel caso del reciproco potenziamento dei rispettivi effetti terapeutici tra etosuccimide e ac. valproico in certi tipi di assenze, oppure decisamente avverse, come nel caso del potenziamento della tossicità dell'alcol da parte delle benzodiazepine e dei barbiturici.

Bibliografia

Barzaghi N., Perucca E., Crema A., *G. Ital. Chim. Clin.*, 1986, **11**, 1.
Barzaghi N., Perucca E., *Farmacologia clinica dei farmaci antiepilettici*, in Assael B. M. ed., *Fisiopatologia e terapia in pediatria*, 1987, Edizioni Congress Studio, Milano.
Beghi E., *Aggiorn. Med.*, 1987, **11**, 1.
Beghi E., Di Mascio R., Tognoni G., *Drugs*, 1986, **31**, 249.
Bertilsson L., *Clin. Pharmacokin.*, 1978, **3**, 128.
Bleyer W. A., Skinner A. L., *J.A.M.A.*, 1976, **235**, 626.
Cacciabue L., Perucca E., Crema A., *Basi Raz. Ter.*, 1982, **12**, 163.
Carbamazepine Update, *Lancet*, 1989, **2**, 595.
Crowder J. M., Bradford H. F., *Epilepsia*, 1987, **28**, 378.

Delgado-Escueta A. V., Wasterlain C. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1982, **306**, 1337.
Editorial, Med. Let., 1986, **24**, 101.
Frey H. H., *Primidone*, in Frey H. H., Janz D. eds., *Antiepileptic Drugs*, 1985, Springer, Berlin, p. 449.
Frey H. H., Janz D. eds., *Antiepileptic Drugs*, 1985, Springer, Berlin.
Glaser G. H., Penry J. K., Woodbury D. M. eds., *Antiepileptic Drugs: Mechanism of Action*, 1982, Raven, New York.
Hahn T. J., *Drugs*, 1976, **12**, 201.
Janz D. *et al.* eds., *Epilepsy, Pregnancy and the Child*, 1982, Raven, New York.
Jones G. L., Wimbish G. H., *Hydantoins*, in Frey H. H., Janz D. eds., *Antiepileptic Drugs*, 1985, Springer, Berlin, p. 351.
Jones G. L., Woodbury D. M., *Biochemistry*, in Frey H. H., Janz D. eds., *Antiepileptic Drugs*, 1985, Springer, Berlin, p. 245.
Lahtela J. T., *Epilepsia*, 1986, **27**, 711.
Lerman P., *Epilepsia*, 1986, **27**, 706.
Mattson R. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1985, **313**, 145.
Meldrum B. S., Chapman A. G., *Epilepsia*, 1986, **27** (Suppl. 1), S13.
Perucca E., *Clin. Pharmacokin.*, 1982, **7**, 57.
Perucca E., *Basi Raz. Ter.*, 1987a, **17**, 197.
Perucca E., *Pharmacol. Ther.*, 1987b, **33**, 139.
Perucca E., Garratt A. *et al.*, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1978, **41**, 713.
Perucca E., Crema A., *Medicina- Riv. EMI*, 1983, **3**, 219.
Perucca E., Richens A., *Antiepileptic Drugs, Pregnancy and the Newborn*, in Lewis P. J. ed., *Clinical Pharmacology in Obstetrics*, 1983, Wright, Bristol, p. 264.
Perucca E., Hedges A. *et al.*, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 1984, **18**, 401.
Perucca E., Richens A., *Clinical Pharmacokinetics of Antiepileptic Drugs*, in Frey H. H., Janz D. eds., *Antiepileptic Drugs*, 1985, Springer, Berlin, p. 245.
Reynolds E. H., Shorvon S. D., *Epilepsia*, 1981, **22**, 1.
Richens A., *Clin. Pharmacokin.*, 1979, **4**, 153.
Richens A., Dunlop A., *Lancet*, 1975, **2**, 247.
Robertson M. M., *Epilepsia*, 1986, **27** (Suppl. 1), S27.
Schmidt D., *Adverse Effects*, in Frey H. H., Janz D. eds., *Antiepileptic Drugs*, 1985, Springer, Berlin, p. 479.
Schmutz M., *Carbamazepine*, in Frey H. H., Janz D. eds., *Antiepileptic Drugs*, 1985, Springer, Berlin, p. 479.
Viani F., *Le epilessie nell'infanzia - Diagnosi e terapia*, in Assael B. M. ed., *Fisiopatologia e terapia in pediatria*, 1987, Edizioni Congress Studio, Milano.
Weinberger J., Nicholas W. J., Berl S., *Neurology*, 1976, **26**, 162.
Woodbury D. M., Penry J. K., Schmidt R. P. eds., *Antiepileptic Drugs*, 1982, Raven, New York.

EMILIO PERUCCA

ANTIFIBRINOLITICI FARMACI

F. *médicaments antifibrinolytiques*. - I. *antifibrinolytic drugs*. - T. *antifibrinolytische Mittel*. - S. *remedios antifibrinolíticos*.

SOMMARIO

Introduzione e definizione

La reazione fondamentale alla base della fibrinolisi fisiologica, così come della trombolisi terapeutica, è rappresentata dalla conversione del plasminogeno in plasmina a opera degli attivatori tessutali del plasminogeno. Tale conversione avviene sia sulla superficie del trombo che nella sede di formazione di un tappo emostatico, fenomeno positivo il primo, perché alla base della dissoluzione del trombo, e negativo il secondo perché responsabile di fenomeni emorragici. Nel tappo emostatico la formazione e la dissoluzione della fibrina rappresentano un processo dinamico al quale partecipano agenti con effetti contrastanti e spesso opposti, quali la trombina, il plasminogeno, il suo derivato attivo, la plasmina con il suo inibitore specifico ovvero l'α_2-antiplasmina, gli attivatori del plasminogeno e gli inibitori di questi ultimi. Il significato di tale equilibrio, garantito da una così ampia partecipazione, è rappresentato dalla necessità di formare un tappo emostatico valido attraverso un meccanismo di localizzazione che eviti la diffusione del processo al di fuori dell'area ove esso è strettamente necessario. Gli agenti in grado di esercitare un effetto inibente sul processo di lisi della fibrina sono detti *farmaci antifibrinolitici*: essi si propongono di spostare il suddetto equilibrio verso l'inibizione della degradazione della fibrina.

Classificazione dei farmaci antifibrinolitici

I f. a. appartengono a tre categorie:

a) gli inibitori naturali plasmatici della plasmina, in particolare l'α_2-antiplasmina;

b) l'aprotinina;

c) gli analoghi sintetici della lisina, quali l'ac. ε-aminocaproico e l'ac. tranexamico.

Va subito sottolineato che queste tre categorie di f. a. sono profondamente diverse per efficacia, selettività di azione e ruolo terapeutico attuale.

α_2-antiplasmina

L'α_2-antiplasmina è altamente specifica e selettiva ma il suo processo di purificazione e produzione è attualmente insufficiente per l'utilizzazione clinica e pertanto non può a rigore essere considerata un principio farmacologico attuale ma piuttosto una brillante prospettiva terapeutica. A tal proposito va sottolineato che l'applicazione della ingegneria genetica, e in particolare della tecnica del DNA ricombinante, sembra prospettare la possibilità di una futura disponibilità di preparati altamente purificati in quantità adeguate per un impiego terapeutico.

Aprotinina

L'aprotinina (Antagosan®) è un polipeptide costituito da 58 aminoacidi con p.m. di 6500. La aprotinina viene estratta dalle ghiandole parotidi del bovino e possiede un ampio spettro di azione essendo in grado di inibire, oltre alla plasmina, numerose altre serinproteasi fra cui la tripsina, la callicreina e la chimotripsina. Per quanto concerne il meccanismo d'azione, l'aprotinina è in grado di inibire direttamente il sito enzimatico delle serinproteasi a essa sensibili e, poiché ha il limite della mancanza di specificità, in ultima analisi i f. a. in senso stretto sono rappresentati dagli analoghi sintetici della lisina. Le esperienze cliniche condotte con la aprotinina non hanno dato nel complesso risultati soddisfacenti. L'aprotinina non è efficace nel trattamento delle emorragie a carico delle vie urinarie perché viene escreta sotto forma di un metabolita inattivo.

Analoghi sintetici della lisina

Appartengono a questo gruppo l'ac. 6-aminoesanoico o ac. ε-aminocaproico (EACA), l'ac. *trans-p*-aminometilcicloesanocarbossilico o ac. tranexamico (AMCA), l'ac. paraminometilbenzoico (PEMBA) e l'ac. 4-aminoetilbiciclotanocarbossilico (AMBOCA). Al momento attuale solo l'*ac. ε-aminocaproico* (Caprolisin®) e l'*ac. tranexamico* (Ugurol®) sono stati sufficientemente caratterizzati sul piano farmacologico e tossicologico, e pertanto sono gli unici impiegati nella pratica clinica. Tuttavia PEMBA e AMBOCA *in vitro* appaiono rispettivamente 5 e 100 volte più potenti dell'ac. ε-aminocaproico.

Il meccanismo d'azione degli analoghi sintetici della lisina è relativamente complesso. Infatti essi posseggono un potente effetto antifibrinolitico *in vivo* mentre *in vitro* paradossalmente sono in grado di accelerare la velocità di attivazione del plasminogeno. La spiegazione di questi effetti contrastanti degli analoghi sintetici della lisina risiede nella loro somiglianza strutturale con l'aminoacido lisina e quindi nella loro capacità di legare quelle strutture definite LBS (*Lysine Binding Site*) presenti nella molecola del plasminogeno e della plasmina. *In vitro* la saturazione del LBS del plasminogeno altera la conformazione molecolare di quest'ultimo in modo tale da renderlo più suscettibile all'azione degli attivatori. *In vivo* al contrario, l'assenza di LBS liberi impedisce l'adsorbimento del plasminogeno/plasmina alla fibrina; in pratica, la plasmina si forma, anche in modo più rapido, ma non è in grado di attaccare il suo substrato naturale.

L'*ac. ε-aminocaproico* viene rapidamente assorbito a livello gastrointestinale. La concentrazione di picco viene raggiunta dopo 2 h dalla somministrazione orale. Il farmaco viene rapidamente escreto non metabolizzato attraverso l'emuntorio renale. L'ac. ε-aminocaproico diffonde rapidamente nello spazio extravascolare. Dopo somministrazione e. v. la emivita plasmatica è pari a circa 90 min.

L'ac. ε-aminocaproico viene generalmente infuso alla dose iniziale di 0,1 g/kg in 20-30 min, seguita da un'infusione continua di 0,5-1 g/h. In via alternativa tale dose può essere somministrata per via e. v. intermittente ogni 2-4 h. La dose di ac. ε-aminocaproico nelle 24 h non dovrebbe superare i 24 g. Il regime terapeutico attualmente raccomandato deriva in maniera empirica da studi *in vitro*. È tuttavia stabilito che livelli plasmatici di ac. ε-aminocaproico pari a 13 mg/100 ml sono in grado di inibire la fibrinolisi *in vivo*. Essendo la clearance quasi esclusivamente renale, la dose del farmaco deve essere ridotta nei pazienti con insufficienza renale.

L'*ac. tranexamico* presenta delle caratteristiche farmacocinetiche simili a quelle dell'ac. ε-aminocaproico, in particolare per quanto riguarda l'emivita plasmatica, l'assorbimento per via orale e l'escrezione renale. Sul piano farmacodinamico va rilevato che l'azione dell'ac. tranexamico ha una durata circa doppia di quella dell'ac. ε-aminocaproico, essendo di 7 h contro 3 h rispettivamente. Questa differenza è legata al fatto che l'ac. tranexamico presenta un'attività antiplasminica a concentrazioni minori rispetto all'ac. ε-aminocaproico. Tale circostanza permette l'impiego di dosi minori e più refratte di ac. tranexamico rispetto all'ac. ε-aminocaproico. L'attività farmacologica dell'ac. tranexamico è, su base molare, da 6 a 10 volte maggiore di quella dell'ac. ε-aminocaproico. Pertanto la somministrazione di 24 g al dì di ac. ε-aminocaproico ha circa gli stessi effetti di 3 g di ac. tranexamico.

I più comuni *effetti collaterali* dei due analoghi sintetici della lisina sono rappresentati da anoressia, nausea, vomito, diarrea, ipotensione, sincope, disturbi della eiaculazione ed eruzione cutanea. Di particolare gravità la non comune rabdomiolisi che si manifesta con mioglobinuria e astenia muscolare. Di rara osservazione le crisi convulsive a tipo grande male e un delirio transitorio. La presunta teratogenicità dei due preparati ne controindica l'uso in gravidanza. Tuttavia l'effetto collaterale più controverso rimane quello rappresentato dall'insorgenza di fenomeni trombotici. I f. a. non promuovono la formazione di un trombo ma prevengono la sua dissoluzione. Pertanto la possibilità di presentare una complicanza trombotica appare in relazione con le condizioni cliniche di base del paziente.

Applicazioni cliniche

Dal punto di vista teorico i f. a. dovrebbero trovare applicazione in tutte le affezioni emorragiche causate o associate a *iperfibrinolisi*, sistemica o localizzata. In realtà le loro indicazioni terapeutiche sono ancora controverse. Fra le poche certezze esistenti in questo ambito terapeutico vi è l'assoluta controindicazione all'uso dei f. a. negli stati iperfibrinolitici secondari a una coagulazione intravascolare disseminata (v*). In questa condizione clinica l'integrità funzionale del sistema fibrinolitico è essenziale per la rimozione dei depositi di fibrina a livello del microcircolo, pena la comparsa di complicazioni di tipo ischemico e soprattutto di una progressiva insufficienza renale.

In termini generali le condizioni nelle quali si può prospettare l'uso dei f. a. possono essere suddivise in stati iperfibrinolitici sistemici e condizioni associate con iperfibrinolisi localizzata, associata o meno a una condizione morbosa in grado di condizionare una ritardata formazione del coagulo.

Iperfibrinolisi sistemica primitiva

La definizione della rilevanza di questa condizione fisiopatologica ha avuto alterna fortuna negli ultimi anni. In particolare, il suo ruolo fisiopatologico e la sua frequenza sono stati dapprima enfatizzati poi praticamente negati e quindi di nuovo riconosciuti. Tale oscillazione è verosimilmente da ricondurre allo sviluppo e al progressivo affinarsi delle tecniche diagnostiche che hanno permesso di differenziare con crescente accuratezza una iperfibrinolisi sistemica primitiva da una iperfibrinolisi reattiva secondaria a una condizione di coagulazione intravascolare disseminata.

Una iperfibrinolisi sistemica si riscontra in *diverse condizioni morbose*. Il meccanismo generalmente operante in queste condizioni è rappresentato dal rilascio, da parte dell'endotelio o dei tessuti, dell'attivatore tessutale del plasminogeno in quantità tale da superare il potere bloccante dei suoi inibitori specifici portando alla conversione in circolo del plasminogeno in plasmina. Una iperfibrinolisi sistemica acuta si riscontra nel colpo di calore, nell'ipossia acuta, nell'ipotensione acuta e in corso di chirurgia toracica. Un'iperfibrinolisi sistemica cronica si riscontra principalmente in corso di neoplasie e, più raramente, nell'ipertensione portale, nella colite ulcerativa, e nella rara assenza congenita di α_2-antiplasmina. In tutte queste condizioni la terapia antifibrinolitica si prospetta opportuna più sulla base di considerazioni fisiopatologiche che sulla base dei risultati di studi clinici controllati, nel senso che questi ultimi non hanno seguito in genere una metodologia adeguata e un numero di pazienti sufficientemente ampio per trarre considerazioni conclusive.

Iperfibrinolisi localizzata con deficit di formazione del coagulo

Tale condizione si riscontra essenzialmente nei pazienti con sindromi emorragiche localizzate e un difetto dell'emostasi. È stato già sottolineato che la formazione di un efficace tappo emostatico è funzione dell'equilibrio tra la fibrinoformazione e la dissoluzione del coagulo fibrinico. Pertanto, un deficit della fibrinoformazione può teoricamente manifestarsi con un sanguinamento eccessivo. Sebbene gli studi principali sull'uso dei f. a. in questo tipo di condizioni siano limitati ai pazienti con emofilia (v.), l'indicazione all'uso di tali farmaci può essere estesa alle altre sindromi emorragiche purché si tengano presenti gli effetti collaterali dei f. a. Per quanto riguarda l'*emofilia A* e *B*, esistono convincenti dimostrazioni del fatto che l'impiego dei f. a. possa ridurre la quantità di emoderivati necessaria per controllare il sanguinamento. Una particolare cautela va comunque adottata nei pazienti con emofilia B, nei quali i f. a. vengono somministrati contemporaneamente ai concentrati del complesso protrombinico il cui uso può essere complicato dall'insorgenza di una coagulazione intravascolare disseminata e da fenomeni tromboembolici. L'uso con-

temporaneo di f. a. e dei concentrati del complesso protrombinico potrebbe aumentare la frequenza dei suddetti effetti collaterali. L'efficacia dei f. a. nei pazienti emofilici vale soprattutto per le cure dentarie mentre appare meno convincente nel trattamento degli emartri. In particolare, tali farmaci non appaiono in grado di modificare favorevolmente il quadro clinico soprattutto per quanto riguarda l'evoluzione della artropatia emofilica.

Un problema a parte è rappresentato dall'*ematuria*. Infatti in questa condizione va distinta l'ematuria da cause relative alle alte vie urinarie da quella da cause relative alle basse vie urinarie. Nel primo gruppo il trattamento con f. a. appare assolutamente controindicato. Infatti in queste condizioni essi possono prevenire o ritardare la dissoluzione di grossi coaguli determinando la comparsa di una uropatia ostruttiva.

Iperfibrinolisi localizzata senza deficit di formazione del coagulo

Si tratta delle condizioni cliniche nelle quali viene più comunemente prospettato l'uso dei f. a. Ricadono in questa categoria gli episodi emorragici che si verificano in organi, quali l'utero o la prostata, nei quali è presente una spiccata attività fibrinolitica tessutale.

Il sanguinamento che si verifica dopo *prostatectomia* viene attribuito alla elevata concentrazione di urochinasi nelle urine con conseguente tendenza alla lisi del coagulo neoformato. In questa condizione i f. a. vengono comunemente impiegati. Tuttavia l'opportunità di un loro uso sistematico durante e dopo prostatectomia appare controversa. Infatti se da un lato 5 studi non recenti dimostrano una riduzione del sanguinamento, uno studio più recente non ha dimostrato differenze in termini di perdite ematiche e giornate di ricovero nei pazienti trattati e non trattati. Nel giudizio complessivo va comunque considerato il potenziale effetto protrombotico dei f. a., un potenziale particolarmente severo in pazienti di età avanzata e costretti all'immobilità per diversi giorni. Un approccio ragionevole potrebbe essere rappresentato dall'uso dei f. a. nei pazienti nei quali si sia verificato un abnorme sanguinamento intraoperatorio. In tali condizioni una dose pari a 12 g di ac. ε-aminocaproico o a 3 g di ac. tranexamico al dì per via e. v. continua appare essere appropriata. Una possibile complicazione è rappresentata dalla formazione di voluminosi coaguli vescicali resistenti all'azione della urochinasi endogena.

Più rischioso appare l'uso dei f. a. nei pazienti che presentano una emorragia a partenza dalle alte vie urinarie. Infatti in tali condizioni il loro impiego può determinare la formazione di voluminosi coaguli ematici con la conseguente comparsa di una uropatia ostruttiva.

La validità del trattamento con f. a. della *menorragia*, della *metrorragia*, del *sanguinamento da contraccettivo intrauterino* e da *conizzazione del collo uterino* è stata valutata in numerosi studi clinici in doppio cieco. L'insieme dei risultati di questi studi depone per un'efficacia dei f. a. Va comunque di nuovo puntualizzato che essa va bilanciata con la comparsa di possibili complicanze tromboemboliche. Pertanto l'uso dei f. a. va riservato alle pazienti nelle quali il trattamento è assolutamente necessario e nelle quali altre forme di trattamento non hanno avuto un esito positivo.

Probabilmente l'indicazione più attuale, ma anche più controversa, per la terapia antifibrinolitica è rappresentata dall'*emorragia subaracnoidea*. Il presupposto fisiopatologico per tale trattamento è rappresentato dalla ricchezza in attivatori del plasminogeno di alcune parti delle meningi e dei plessi corioidei. Sia l'ac. ε-aminocaproico che l'ac. tranexamico attraversano la barriera ematoliquorale e a tale riguardo il secondo appare più rapido del primo. Il rischio principale per un paziente con emorragia subaracnoidea è rappresentato dal verificarsi di un nuovo episodio di sanguinamento prima della identificazione della sede emorragica o della sua eventuale correzione. A tale riguardo, va sottolineato che un nuovo episodio di sanguinamento si verifica nelle ore o nei giorni immediatamente successivi al primo episodio. Gli studi atti a valutare il ruolo dei f. a. nella terapia dell'emorragia subaracnoidea hanno dato esito contrastante.

La segnalazione di effetti favorevoli nei primi studi insieme al timore di complicazioni tromboemboliche hanno portato al varo di un importante studio atto a valutare l'efficacia dell'ac. tranexamico nei pazienti con emorragia subaracnoidea. Lo studio è stato condotto in 479 pazienti in 4 nazioni dell'Europa Occidentale. Si tratta di uno studio randomizzato, in doppio cieco e controllato con *placebo*. I risultati di questo studio hanno indicato che la mortalità totale a 3 mesi è uguale nei gruppi trattati e non trattati. Nei pazienti trattati con ac. tranexamico si è osservata una minore incidenza delle recidive emorragiche ma una maggiore incidenza di trombosi cerebrale e di idrocefalo. In sintesi, questo studio dimostra che la terapia antifibrinolitica non riduce la mortalità per emorragia subaracnoidea da rottura di aneurisma cerebrale. L'efficacia nel ridurre la frequenza delle recidive emorragiche lascia tuttavia spazio per tentativi di selezione dei pazienti, per una migliore collocazione temporale del trattamento chirurgico e in generale per una ottimizzazione del trattamento.

In uno studio in doppio cieco contro *placebo* l'ac. tranexamico alla dose di 1 g e. v. ogni 6 h si è dimostrato efficace nel controllare il sanguinamento a partenza dall'*apparato gastroenterico superiore*, in prevalenza da ulcere gastriche e duodenali. I pazienti con rottura di varici esofagee non vennero inclusi nello studio. Tuttavia nei pazienti trattati con f. a. si osservò una maggiore incidenza di recidive emorragiche a distanza rispetto ai pazienti trattati con *placebo*.

Sebbene di uso comune, l'impiego routinario dei f. a. prima di un intervento di *tonsillectomia* o *adenoidectomia* non appare giustificato. Ragionevolmente l'uso può essere ristretto ai pazienti che hanno maggiore probabilità di averne beneficio ovvero ai pazienti con diatesi emorragica o nei quali l'intervento sia complicato da un sanguinamento eccessivo.

Un'indicazione elettiva per l'impiego dei f. a. è rappresentata dalle manifestazioni emorragiche da *iperfibrinolisi sistemica iatrogena* secondaria all'infusione di agenti trombolitici. Va peraltro ricordato che in questa condizione clinica la somministrazione di f. a. si rende necessaria solo raramente dal momento che l'iperfibrinolisi è transitoria e tende a scomparire prontamente dopo la sospensione di questi farmaci a motivo della loro breve emivita.

Bibliografia

Marder V. J., Butler F. O., Barlow G. H., *Antifibrinolytic Therapy*, in Colman R. W., Hirsh J., Marder V. J. eds., *Hemostasis and Thrombosis*, 1987, Lippincott, Philadelphia.

Ratnof O. D., *Some Therapeutic Agents Influencing Hemostasis*, in Colman R. W., Hirsh J., Marder V. J. eds., *Hemostasis and Thrombosis*, 1987, Lippincott, Philadelphia.

GIANCARLO AGNELLI E PASQUALE PARISE

ANTIFOLICI [v. vol. II, col. 302]

Introduzione

Con questo termine vengono genericamente indicati quei farmaci che interferiscono con il ciclo dell'ac. folico. Folato, 5-metiltetraidrofolato e 5-formiltetraidrofolato vengono fisiologicamente captati dalle cellule eucariote, inca-

paci di sintesi autonoma, e convertiti in tetraidrofolato (FH_4), attraverso vie differenti, che fanno parte di una complessa rete metabolica; in particolare, il folato viene ridotto a opera della diidrofolatoreduttasi (DHFR) in presenza di NADPH. Le strette dipendenze della replicazione cellulare dal metabolismo dell'ac. folico fanno di questa via metabolica un bersaglio per la chemioterapia: differenze specie-specifiche tra enzimi che ne catalizzano le reazioni, e, in particolare, la DHFR, determinano la selettività di azione da parte di alcuni farmaci, e, quindi, il loro impiego clinico. Alcuni antifolici sono selettivamente attivi su batteri e protozoi (v. TRIMETOPRIM [XV, 479]; ANTIMALARICI SINTETICI*), altri sulle cellule umane, trovando indicazione in chemioterapia antiblastica, ed è dell'impiego di questi farmaci come antimetaboliti che si parlerà in questo capitolo.

Metotrexate

Il *metotrexate* (ac. 4-amino-N-10-metilpteroilglutammico, o ametopterina) è un antimetabolita analogo dell'ac. folico.

Per la formula di struttura, v. ANTIFOLICI, II, 302.

Meccanismo d'azione

Il farmaco agisce per inibizione competitiva della DHFR. Nelle cellule eucariote, l'FH_4 viene convertito in una serie di coenzimi (cofattori folatoridotti) necessari per le reazioni di trasferimento di unità monocarboniose durante la sintesi di timidilato (desossitimidina monofosfato, o dTMP), purine, metionina e glicina; una riduzione del *pool* intracellulare di FH_4 provoca, quindi, inibizione della sintesi di DNA, RNA e proteine enzimatiche e strutturali. L'effetto sulla sintesi di dTMP è ritenuto la principale componente dell'attività antiproliferativa del metotrexate. Per questo motivo il farmaco è attivo sulla fase S del ciclo cellulare («ciclo- e fase-specifico»).

Recenti studi hanno però dimostrato che l'azione del metotrexate *per sé* porta in realtà solo a una deplezione del *pool* di folati, mentre l'inibizione delle vie metaboliche è dovuta sia a inibizione diretta degli enzimi che intervengono nella sintesi *de novo* di timidilato e purine (timidilatosintetasi e amidoimidazolo-carbossamide-ribonucleotide-trasformilasi) da parte dei suoi derivati poliglutammilati, sia all'accumulo intracellulare di diidrofolato poliglutammilato.

Il metotrexate, alle dosi convenzionali, penetra nelle cellule attraverso un sistema membranario di trasporto attivo ad alta affinità, condiviso con l'ac. 5-formiltetraidrofolico (ac. folinico), l'ac. 5-metiltetraidrofolico, e, forse, l'ac. folico; questo trasporto è mediato da un *carrier*, la cui efficienza dipende dallo stato di ossidazione del plasmalemma ed è soggetta a ritmi circadiani. Quando il metotrexate è usato ad alte dosi, a questo meccanismo si aggiunge una penetrazione passiva per gradiente.

Farmacocinetica

Il metotrexate viene somministrato per via orale, endovenosa, endoarteriosa e intratecale.

La biodisponibilità del farmaco, quando somministrato *per os* a dosi convenzionali, è buona, mentre è piuttosto imprevedibile ad alte dosi. Il farmaco si lega alle proteine plasmatiche per il 50%, e il volume apparente di distribuzione è pari al 65-90% del peso corporeo, accumulandosi soprattutto a livello di epitelio intestinale, fegato e rene; a causa dello scarso passaggio della barriera ematoencefalica, viene utilizzata la via intratecale. L'emivita plasmatica è trifasica, con una fase di distribuzione di 45 min, una fase di eliminazione «rapida» di circa 210 min e una di eliminazione «lenta» di circa 27 h. L'eliminazione avviene essenzialmente per via renale, sia per filtrazione glomerulare, sia per trasporto attivo tubulare.

Il principale metabolita è, nell'uomo, il 7-idrossimetotrexate, la cui formazione si riduce in seguito a successive somministrazioni ed è comunque soggetta a notevoli variazioni individuali.

Attività antineoplastica

Il metotrexate si lega alla DHFR delle cellule normali con un'affinità molto vicina a quella dimostrata per le cellule neoplastiche. L'azione selettiva antineoplastica è perciò in relazione a differenze: 1) di livelli di DHFR (e di velocità di sintesi dell'enzima); 2) di dimensione del *pool* intracellulare di folati; 3) di attività delle vie metaboliche alternative; 4) di frazione di crescita fra tumore e tessuti cambiali normali (midollo emopoietico, mucosa del tratto gastrointestinale). Quest'ultima differenza sembra rivestire un ruolo fondamentale sia nella parziale selettività del metotrexate *per sé* sia nel successo del *rescue* con ac. folinico somministrato in corretta sequenza con il metotrexate ad alte dosi. Elevate concentrazioni di metotrexate nell'organismo vengono sopportate se la durata dell'esposizione è ridotta (< 24-36 h), mentre l'azione letale sulle cellule di certe neoplasie (in particolare il sarcoma osteogenico) è sostanzialmente più elevata.

Resistenza cellulare

Differenti ipotesi basate su test *in vitro* sono state proposte per spiegare la resistenza al metotrexate: 1) difetto di trasporto attivo a livello di membrana; 2) alterazione del metabolismo del farmaco, e ridotta trasformazione nelle forme poliglutammilate; 3) amplificazione genica della sintesi della DHFR; 4) biosintesi di isoenzimi della DHFR a ridotta affinità di legame per il farmaco; 5) aumento dell'attività di enzimi coinvolti nelle vie metaboliche alternative.

Tossicità

La tossicità acuta da metotrexate si esprime con nausea e vomito, e, in misura minore, diarrea e febbre. I fenomeni principali di tossicità cronica sono a carico del sistema ematopoietico, gastrointestinale (ulcerazioni) e renale (legati a precipitazione del 7-idrossimetotrexate, meno idrosolubile). Fenomeni secondari di tossicità sono di tipo dermatologico, osseo (osteoporosi), polmonare, neurologico (aracnoiditi chimiche ed encefaliti necrotizzanti per somministrazione intratecale).

La somministrazione contemporanea di farmaci come il ketoprofene, che ne prolunga l'emivita, produce aumenti di tossicità gravi e, talvolta, fatali.

Indicazioni

Il metotrexate è oggi impiegato in vari regimi terapeutici antineoplastici: terapia di mantenimento e profilassi delle complicanze neurologiche nella leucemia linfatica acuta (in associazione con mercaptopurina ed, eventualmente, doxorubicina e/o asparaginasi); cancro della mammella (CMF, CMFVP); cancro del polmone (CAMP, MACC, CMC); linfomi non-Hodgkin (M-BACOP, pro MACE-MOPP, MACOP-B, COMLA); cancro della testa e del collo (in associazione con bleomicina, VBM, MBD). Il metotrexate viene inoltre utilizzato in monoterapia ad alte dosi con *rescue* di ac. folinico nel coriocarcinoma e nell'osteosarcoma. Per l'uso del farmaco nelle varie indicazioni si rimanda alle voci corrispondenti.

Nuovi antifolici

Al fine di trovare farmaci efficaci nei casi di resistenza al metotrexate, la ricerca si è orientata verso composti attivi su tappe metaboliche differenti dai classici a.: timidilatosintetasi, metioninasintetasi, folipoliglutammatosintetasi. Tra i vari prodotti che si sono dimostrati attivi *in vitro*, il *trimetrexate* (un derivato 2,4-diaminochinazolinico del me-

totrexate) ha raggiunto la fase di sperimentazione clinica: esso penetra nelle cellule attraverso un sistema indipendente dal metotrexate, è altamente lipofilo, raggiunge elevate concentrazioni intracellulari, e non viene sottoposto a poliglutammilazione, dimostrandosi attivo su cellule tumorali resistenti al metotrexate.

Bibliografia

Allegra C. J., Baram J., Chabner B. A. *et al.*, in *Cancer Chemotherapy and Biological Response, Mod. Ann.*, 1987, **9**, 1.

Calabresi P., Park R. E. jr., in *Goodman and Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 7 ed., 1985, Macmillan, New York, p. 1247.

Huennekens F. M., Duffy T. H., Vitols K. S., in *NCI Monographs*, 1987, **5**, 1.

Kumar P., Kisliuk R. L., Gaumont Y. *et al.*, *Cancer Research*, 1986, **46**, 5020.

Roth B., *Drugs of Future*, 1989, **14** (3), 249.

PIERO OLLIARO E GIAMPIERO CAROSI

ANTIMALARICI SINTETICI [v. vol. II, col. 327]

SOMMARIO

Introduzione

Negli ultimi vent'anni, la situazione della malaria (v.; v. anche: MALARIA*) è andata peggiorando: si calcola che, oggi, i casi di malaria per anno siano 200-300 milioni, circa 2 milioni dei quali mortali. La malaria resta ancora, quindi, la maggior causa di morbilità e mortalità per malattie infettive al mondo. Queste cifre rendono conto eloquentemente del fallimento delle campagne di eradicazione del passato e delle enormi difficoltà incontrate sul piano terapeutico e preventivo, dovute principalmente all'insorgenza di ceppi di *Plasmodium falciparum* resistenti a farmaci comunemente in uso, e in particolare alla clorochina. Il fenomeno ha provocato una radicale revisione degli orientamenti nel controllo, profilassi e cura della malaria.

Parallelamente, gli antimalarici sono stati a lungo ignorati dalla ricerca farmacologica, oppure, analisi di grandi numeri di molecole hanno portato alla selezione di pochissimi farmaci realmente attivi; allo stesso modo, è ancora lontano l'allestimento di vaccini.

Oggi pertanto terapia e profilassi della malaria causata dalle varie specie di plasmodio si basano ancora, a parte il chinino, sui classici antimalarici di sintesi (clorochina, sulfamidici-pirimetamina, primachina, biguanidi) affiancati da alcuni antibiotici e da pochi farmaci originali (meflochina in particolare, artemisina, artesunato, alofantrina).

Recentemente, tuttavia, sono state acquisite nozioni, soprattutto grazie a studi di farmacocinetica, che hanno permesso di razionalizzare posologia e schemi di somministrazione.

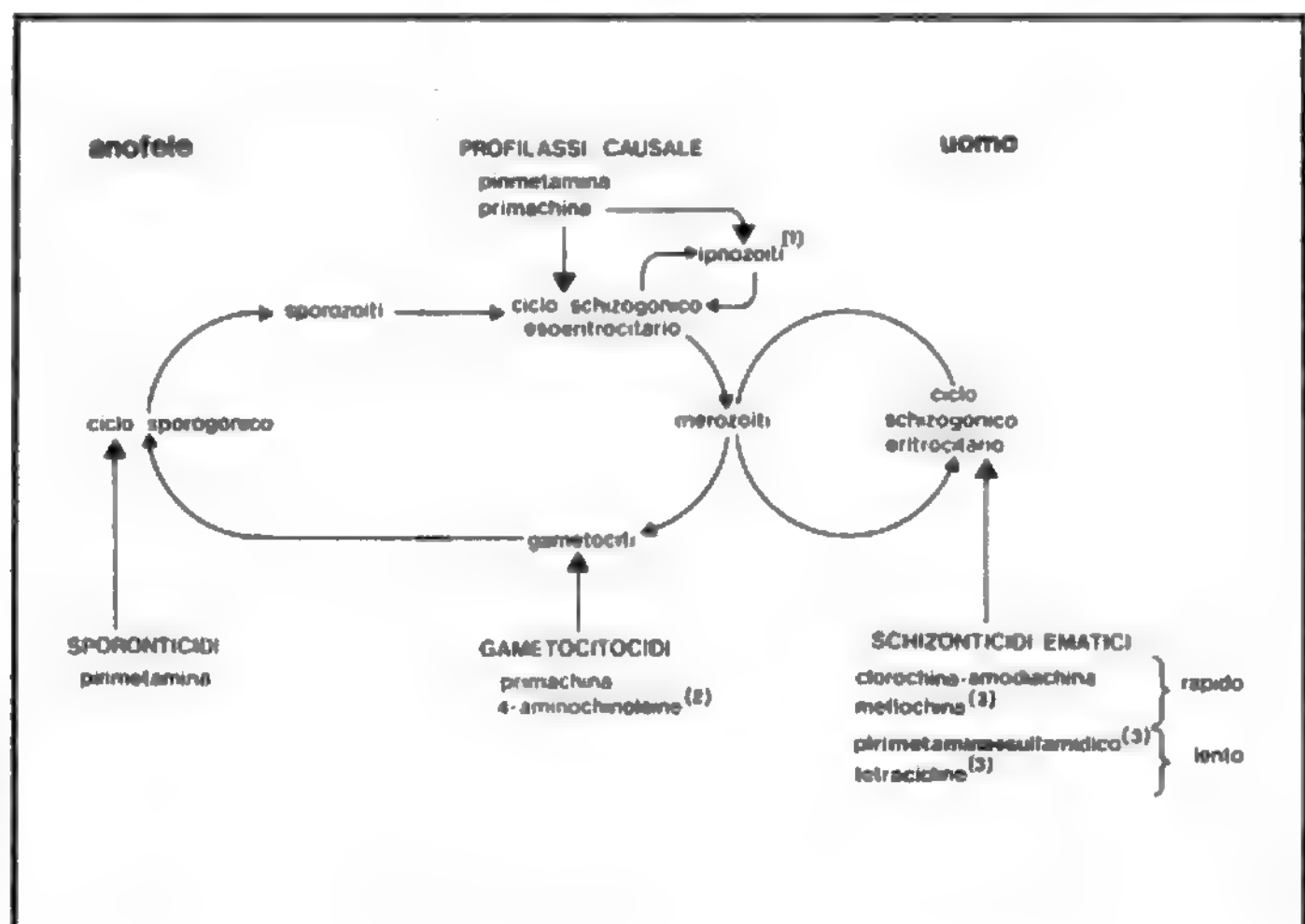
È inoltre possibile valutare sia l'efficacia della somministrazione di antimalarici a individui infettati da ogni specie di plasmodio con test *in vivo* (*standard field test* ed *extended field test*), sia la risposta *in vitro* di ceppi di *P. falciparum* a vari farmaci. Questi sistemi, usati in modo complementare, permettono di sorvegliare l'ambito geografico della sensibilità a farmaci in uso o da utilizzare in futuro, nonché di ottimizzare, a livello individuale, il trattamento.

Le indagini sull'efficacia di potenziali antimalarici su *P. falciparum* si avvalgono poi fondamentalmente delle colture *in vitro* a lungo termine, in particolare col sussidio di tecniche radioisotopiche.

I farmaci antimalarici sintetici possono essere raggruppati in base alle caratteristiche chimiche in 4-aminochinoleine, 9-aminoacridine, 8-aminochinoleine, chinolinometanoli, biguanidi, diaminopirimidine, sulfonamidi e sulfoni, antibiotici. Il loro punto di attacco nel ciclo vitale del plasmodio viene messo in evidenza nella fig. 1.

Schizonticidi ematici

I farmaci appartenenti a questo gruppo vengono impiegati sia a scopo terapeutico che nella profilassi soppressiva; la scelta è diretta fondamentalmente in base alle nozioni di sensibilità in una data area geografica.

Fig. 1. Punti d'azione degli a. s. nel ciclo vitale del plasmodio. (1) *P. vivax* e *P. ovale*: prevenzione delle recidive (2) a eccezione di *P. falciparum* (efficaci solo su gametociti giovani) (3) non molto efficaci su *P. vivax* e *P. ovale*.

Spesso questi composti sono usati in combinazione (come, ad es., clorochina e primachina nel trattamento radicale della malaria da *P. vivax*), oppure possono trovarsi a dosi fisse in formulazioni contenenti pirimetamina-sulfamidici o sulfone, o meflochina-pirimetamina-sulfadoxina.

4-aminochinoleine (clorochina; amodiachina)

Le 4-aminochinoleine (*clorochina*, *amodiachina* e inoltre *amopirochina*, *ciclochina*) agiscono sugli stadi asessuati ematici di tutte le specie di plasmodio (a eccezione dei ceppi di *P. falciparum* resistenti), e sui gametociti (tranne le forme mature di *P. falciparum*). Per la rapidità della loro azione sono oggi considerati farmaci di scelta nel trattamento degli attacchi malarici, producendo un trattamento radicale nelle forme da *P. falciparum* e *P. malariae*, e un trattamento clinico in tutte le infezioni da plasmodio. La clorochina è inoltre impiegata nella profilassi soppressiva per ogni forma di malaria.

1. *Clorochina*. – Benché questo farmaco (per la cui formula di struttura, cfr. II, 332) sia in uso da più di 40 anni, solo recentemente ne è stata precisata la farmacocinetica, e permangono a tutt'oggi incertezze sul suo meccanismo d'azione. La clorochina è rapidamente assorbita a livello intestinale, raggiunge il picco plasmatico in media dopo 2-3 h, e ha una biodisponibilità del 75%; il farmaco ha un ampio volume di distribuzione e si concentra negli eritrociti parassitati. La clorochina viene degradata ed eliminata lentamente per via renale. Il principale metabolita è, nell'uomo, la desetilclorochina, che possiede caratteristiche farmacodinamiche analoghe a quelle della molecola originale. L'avidità dei tessuti per la clorochina ha come conseguenza la necessità di una dose di carico per raggiungere concentrazioni plasmatiche efficaci; ne deriva che non è in pratica possibile determinare con esattezza la vita media della clorochina, data la continua ridistribuzione fra tessuti e plasma.

Negli anni, sono stati proposti differenti meccanismi d'azione della clorochina, nessuno dei quali perfettamente soddisfacente. Tra questi i principali sono: 1) intercalazione nella doppia elica di DNA; 2) accumulo della clorochina e dei farmaci correlati a livello della ferriprotoporfirina IX, prodotto di degradazione dell'emoglobina da parte del plasmodio: i complessi formati sarebbero tossici per il parassita, provocando danni di membrana; 3) innalzamento del pH del compartimento acido intracellulare: le conseguenze di questo processo sono l'inibizione della proteolisi lisosomale e della maturazione (l'azione della clorochina si esplicherebbe comunque solo a livello degli stadi precoci eritrocitari, inibendo la trasformazione a trofozoiti maturi).

Effetti collaterali (caratteristicamente neuroretinite e prurito) insorgono soprattutto in seguito a somministrazioni prolungate e a dosi elevate, ma la loro incidenza è estremamente bassa quando il farmaco è assunto alle dosi raccomandate. Il farmaco è formalmente controindicato nei bambini di età inferiore ai 3 anni e nella porfiria acuta.

Sono in uso diverse formulazioni contenenti sali del composto, che differiscono per la quantità di sostanza base: difosfato (Clorochina®), solfato (Nivachina®, non in commercio in Italia), idroclorato, somministrabile per iniezione. Viene utilizzata in profilassi soppressiva (300-600 mg di sostanza base/settimana a seconda degli schemi consigliati) e nel trattamento dell'attacco acuto (1200-1500 mg somministrati in 2-3 giorni).

La clorochina, a causa delle sue caratteristiche, è stata ed è tuttora l'antimalarico più utilizzato sia in profilassi sia in terapia, e l'avvento delle resistenze al farmaco è stato l'evento cruciale dell'ultimo trentennio: i primi casi furono individuati quasi contemporaneamente in Thailandia, Venezuela e Colombia alla fine degli anni '50. Da allora, il fenomeno si è diffuso in pratica a tutte le zone malariche del mondo, aumentando di intensità, ma restando confinato al solo *P. falciparum*, responsabile, per altro, dell'85% dei casi di malaria nel mondo.

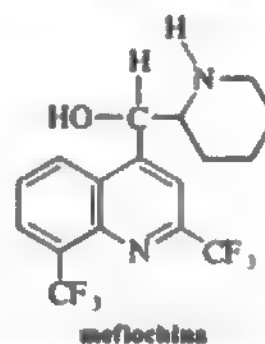
La clorochinoresistenza è oggi presente in Asia e Oceania dalle Vanatu all'India; in America del Sud, a eccezione di Argentina, Paraguay e Perù; in Africa, in espansione dal focolaio originario in Kenia e Tanzania, occupando oggi quasi tutta la fascia tropicale a sud del Sahara. Diversa è tuttavia la ricaduta, a seconda dell'incidenza di ceppi resistenti, del livello di resistenza e della prevalenza della malaria in una data area: molti fattori concorrono a designare il continente africano come la zona malarica più critica.

Quale sia il meccanismo di resistenza è tuttora oggetto di controversie; le più recenti ipotesi, scartando le possibilità di ridotto accumulo del farmaco o di enzimi inattivanti, suggeriscono che la resistenza si instauri per la capacità di certi ceppi di plasmodio di eliminare la clorochina («processo di efflusso»), in analogia con le resistenze ai chemioterapici da parte di cellule tumorali umane.

2. *Amodiachina*. – Questo composto (per la cui formula di struttura v. II, 334) mostra un certo effetto su ceppi di *P. falciparum* resistenti alla clorochina, malgrado ne sia un analogo strutturale. È stato usato fino a un recente passato in profilassi, anche in associazione con proguanil. Tuttavia, in queste condizioni l'amodiachina (Flavoquine®, non in commercio in Italia) si è resa responsabile di agranulocitosi con una frequenza di circa 1 caso su 1000-2000, motivo per il quale si raccomanda, oggi, che venga usata solamente in terapia. Inoltre, trattandosi di un profarmaco, non è possibile valutarne correttamente la risposta *in vitro*. Un analogo pirrolidinico, l'*amopirochina*, è somministrabile per via intramuscolare.

Chinolinometanoli

Meflochina. – È un farmaco dimostratosi attivo contro ceppi di *P. falciparum* resistenti ad altri antimalarici. Possiede un meccanismo d'azione tuttora non ben chiarito: è stato dimostrato che la meflochina si lega in un primo tempo alla membrana eritrocitaria, e secondariamente ad altre membrane e all'emoglobina. È stato inoltre ipotizzato che agisca sugli stessi bersagli su cui è attiva anche la clorochina, alterando il pH del vacuolo di fagocitosi, e, conseguentemente, agendo sui processi nutritivi del parassita.

meflochina

Il farmaco è prontamente assorbito per via orale e possiede un'emivita di 21,4 giorni. La percentuale di farmaco legata alle proteine plasmatiche è pari a circa il 98%, e le concentrazioni intraeritrocitarie al 170% di quelle plasmatiche.

La meflochina è generalmente ben tollerata; le reazioni secondarie sono in pratica limitate al sistema gastroenterico, a parte rare manifestazioni neuropsichiche.

La meflochina è commercializzata sia da sola (Lariam®: 250 mg/compressa), sia in associazione con pirimetamina-sulfadoxina (Fansimef®), ma non è oggi disponibile in Ita-

lia (1989). Finora l'uso della meflochina è stato riservato al trattamento curativo di malaria da *P. falciparum* resistente agli altri antimalarici, in singola presa, a dosi di 12,5-20 mg base/kg di peso corporeo; questo effetto si è confermato anche nella formulazione in tripla associazione.

Questa indicazione restrittiva all'uso del farmaco è stata di fatto allargata alla profilassi per chi si rechi in paesi a elevata prevalenza di ceppi clorochinoresistenti di *P. falciparum*. Studi in soggetti non immuni hanno infatti dimostrato che regimi di profilassi di 250 mg/settimana, 500 mg ogni 2 settimane e 1000 mg ogni 4 settimane in singola dose sono ugualmente protettivi nei confronti di *P. falciparum*.

A parte alcuni casi descritti di resistenza, imputati a cattiva assunzione del farmaco, è stata documentata la resistenza alla meflochina in alcune regioni (Sud Est asiatico, Africa Orientale). È stato ipotizzato che, anche in assenza di specifica pressione farmacologica, una resistenza alla meflochina possa insorgere per resistenza crociata alla clorochina, come sembrerebbe documentato dalla presenza di ceppi polichemioresistenti nelle Filippine, dove solo la clorochina era stata ampiamente usata.

9-aminoacridine

Il composto principale di questo gruppo di farmaci è la *mepacrina* (per la formula di struttura, v. II, 335), che, impiegata nella terapia di altre affezioni (giardiasi in particolare), viene oggi ritenuta un antimalarico obsoleto; pur possedendo, infatti, lo stesso spettro d'azione delle 4-aminochinoleine, con le quali può presentare resistenza crociata, può indurre reazioni collaterali piuttosto frequenti (colorazione gialla di cute e sclere, disturbi mentali), ma soprattutto evidenzia inconvenienti posologici dovuti a lento accumulo, richiedendo quindi somministrazioni ripetute e ravvicinate, sia in profilassi che in terapia.

Antifolici

Questi farmaci agiscono interferendo con tappe diverse del metabolismo dell'ac. folico: i sulfamidici e i sulfoni sostituendosi all'ac. *p*-aminobenzoico (PABA) e competendo con esso per la diidropteroatosintetasi (DHPS), enzima responsabile dell'unione di pteridina e PABA a formare diidropteroato, precursore diretto del diidrofolato; le diaminopirimidine (pirimetamina, ad es.) e le biguanidi inibendo la diidrofolatoreduttasi (DHFR), che interviene nella sintesi degli acidi nucleici, in particolar modo al momento della schizogonia (nelle forme sia eritrocitarie che epatiche). Per questa azione sequenziale, sulfonamidi e sulfoni sono generalmente usati in formulazioni contenenti pirimetamina, con effetto potenziante sinergico e riduzione dell'insorgenza di resistenze.

Tuttavia, ceppi di *P. falciparum* nel Sud Est asiatico, Sud America e in Africa orientale hanno acquisito notevoli livelli di resistenza alle associazioni pirimetamina-sulfonamidi o sulfoni, probabilmente spiegabili con i lunghi periodi di pressione farmacologica da impiego di associazioni di inibitori della DHFR e della DHPS in terapia antibatterica. Questi casi vanno ad aggiungersi ad altri insuccessi da cattivo assorbimento del farmaco e da anomalie nel metabolismo del sulfamidico (*natural non-responders*).

La resistenza agli inibitori della DHFR si instaura rapidamente, poiché l'azione di questi farmaci si esplica lentamente e colpisce una singola tappa del metabolismo del plasmodio. Caratteristicamente, la resistenza a questi farmaci, a differenza di quella alle 4-aminochinoleine, non offre nessun vantaggio selettivo rispetto ai ceppi sensibili, e regredisce spontaneamente in assenza di pressione farmacologica. Inoltre, non è possibile prevedere e determinare con esattezza la distribuzione geografica di queste resistenze, che sono in genere crociate, sebbene non complete, tra pirimetamina e proguanil.

Il meccanismo attraverso il quale si instaura la resistenza ai farmaci che competono con il PABA, non ben chiarito, è stato imputato alla capacità di certi parassiti di utilizzare vie alternative al PABA per ottenere precursori dell'ac. folico. Inoltre, a causa del debole effetto schizonticida dei sulfamidici, sono presenti resistenze di *P. vivax* alle associazioni con la pirimetamina anche in aree dove non è presente resistenza alla pirimetamina stessa.

Biguanidi. – Le principali biguanidi sono *proguanil* (per la formula di struttura, v. II, 337) e *clorproguanil*, cui è stato affiancato, a partire dal 1965, il *cicloguanil emboato*, sulla scorta della nozione che il proguanil agisce una volta metabolizzato a cicloguanil nell'organismo.

Il proguanil raggiunge il picco ematico a 4 h dalla somministrazione orale e arriva, nei globuli rossi, a concentrazioni 4-8 volte più elevate di quelle plasmatiche. Circa il 60% della dose assorbita viene metabolizzato a cicloguanil. La vita media del proguanil è di circa 24 h.

Le biguanidi sono attive nei confronti delle forme epatiche primarie e di quelle asessuate eritrocitarie, e inibiscono, a dosi convenienti, il ciclo sporogonico nel vettore; non sono invece attive sugli ipnozoiti.

Proguanil e clorproguanil (Paludrine® e Lapudrine®, rispettivamente, non in commercio in Italia) vengono somministrati alle dosi di 100 mg/*die*, e, rispettivamente, di 20 mg/settimana nella profilassi causale della malaria da *P. falciparum*; sono farmaci estremamente ben tollerati e praticamente scevri da effetti collaterali.

Diaminopirimidine (pirimetamina). – Tra le pirimidine sintetizzate a partire dai primi anni '40, è oggi in uso la sola *pirimetamina* (Erbaprelina®) (per la formula di struttura, v. II, 338), la quale presenta notevoli analogie strutturali con il cicloguanil, metabolita del proguanil.

Assorbita quasi completamente nel tratto intestinale, la pirimetamina raggiunge il picco ematico a 2-6 h dall'ingestione e viene eliminata lentamente, essendo presente nelle urine per 15 giorni dopo la somministrazione.

Alla dose raccomandata di 25 mg/settimana il farmaco non provoca, in genere, effetti collaterali importanti, eccezion fatta per reazioni cutanee e depressione midollare a tipo anemia megaloblastica. Per questo motivo, viene consigliato, in corso di terapia con pirimetamina, di sorvegliare l'esame emocromocitometrico e di somministrare ac. folico.

La pirimetamina è un antimalarico eccezionalmente potente nei confronti degli stadi asessuati eritrocitari, efficace nella terapia radicale e soppressiva delle infezioni da *P. falciparum*, *P. malariae* e, in alcuni casi, *P. vivax*. Il lento instaurarsi della sua azione, tuttavia, da una parte la rende inadatta alla terapia dell'attacco acuto in soggetti non immuni, dall'altra favorisce l'insorgere di resistenza. Per questo motivo, il farmaco viene impiegato in associazione con sulfamidici o sulfone, combinazioni che si dimostrano efficaci anche in aree di pirimetaminoresistenza.

Sulfamidici. – Fra le numerosissime molecole disponibili, vengono essenzialmente utilizzati per il loro effetto schizonticida due sulfamidici ad azione ultraritardo (*sulfadoxina* e *sulfametossipirazina*), e il *sulfone* (DDS).

In pratica, i sulfamidici vengono utilizzati solo in associazione con la pirimetamina, per la terapia soppressiva della malaria da *P. falciparum* clorochinoresistente: pirimetamina-sulfadoxina (Fansidar®, non in commercio in Italia), pirimetamina-sulfametossipirazina (Metakelfin®), pirimetamina-DDS (Maloprim®, non in commercio in Italia). Esiste inoltre un'associazione pirimetamina-sulfadoxina-meflochina (Fansimef®, non in commercio in Italia). Per la farmacocinetica e gli effetti collaterali dei sulfamidici, v. la relativa voce.

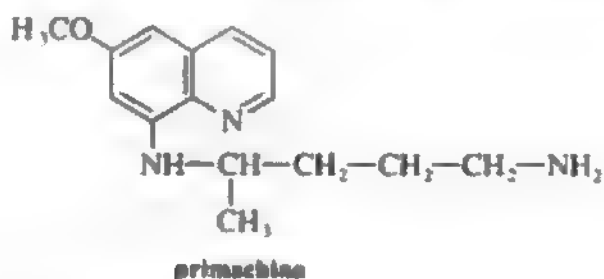
ANTIMALARICI SINTETICI

Schizonticidi tessutali

A questa classe di farmaci appartiene in pratica, oggi, la sola *primachina*, che è attiva nella prevenzione delle recidive (terapia radicale) della malaria da *P. vivax* e *P. ovale*.

8-aminochinoleine (primachina)

La *primachina* è l'unico appartenente a questo gruppo oggi in uso; altri composti (pamachina, rodochina, pentachina, quinocide), nonché formulazioni contenenti due di questi (pamachina e rodochina) non sono più utilizzati.

H_3CO (chinolina) $NH-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-CH_2-NH_2$

primachina

La primachina è rapidamente assorbita a livello intestinale, raggiunge il picco ematico in 1-3 h dalla somministrazione orale ed è completamente eliminata in 24 h, principalmente metabolizzata ad ac. carbossilico; la fissazione tessutale è estremamente bassa.

Le 8-aminochinoleine sono attive in particolare sugli ipnozoiti epatici e sulle forme sessuate eritrocitarie, attraverso un meccanismo d'azione tuttora non chiarito, che coinvolge, probabilmente, la catena respiratoria mitocondriale; l'azione gametocitocida si traduce anche in effetto sporonticida. Questi farmaci sono inoltre attivi nei confronti degli stadi esoeritrocitari primari di *P. vivax* in particolare, mentre l'effetto sulle forme asessuate eritrocitarie si ottiene solo a dosaggi tossici.

La primachina è il farmaco di prima scelta nella prevenzione delle recidive della malaria da *P. vivax* (trattamento radicale); l'effetto gametocitocida e sporonticida non riveste, per contro, un analogo valore clinico, benché teoricamente utilizzabile, nell'interruzione della trasmissione. Il farmaco è inoltre inadatto al trattamento dell'attacco acuto a causa della tossicità delle dosi richieste per esplicare quest'azione, e, comunque, non dovrebbe essere usato singolarmente né in terapia né in profilassi.

In aree dove *P. vivax* e *P. ovale* sono endemici, la somministrazione di primachina (primachina fosfato) contemporaneamente a clorochina è da alcuni AA. indicata in profilassi; nel trattamento radicale di queste forme il farmaco viene somministrato dopo la terapia standard, alla dose di 15 mg/*die* per 15 giorni, ma in alcune aree sono necessari dosaggi maggiori. I soggetti con deficit di glicoso-6-fosfatodeidrogenasi (G6PD) dovrebbero ricevere 30-45 mg/settimana per 8 settimane per evitare il rischio di emolisi da una parte e di recidiva dall'altra.

Non sono noti casi di resistenza di *P. falciparum* a primachina, mentre esiste una variabilità della sensibilità di ceppi di *P. vivax* (in particolare *Chesson-type*) a questo farmaco come schizonticida tessutale.

La primachina non è tossica alle dosi raccomandate; disturbi digestivi e depressione midollare possono presentarsi a dosi più elevate, ma regrediscono alla sospensione del farmaco. Può inoltre provocare, se somministrata giornalmente, emolisi in soggetti con deficit di G6PD e altri difetti enzimatici ereditari, nonché crisi di metaemoglobinemia in soggetti con carenza congenita di NADPH-metaemoglobinareduttasi.

La primachina è inoltre controindicata nel primo trimestre di gravidanza e nei soggetti potenzialmente granulocitopenici.

Inibitori della sintesi proteica

È stato documentato che alcuni antibiotici, e in particolare *tetraciclina* e *clindamicina*, possono essere attivi sui plasmodi come sui batteri inibendo la sintesi proteica.

Le tetracicline posseggono un effetto sia nei confronti delle forme esoeritrocitarie che eritrocitarie asessuate; ciò nonostante, vengono impiegate unicamente in associazione con chinino nella terapia della malaria da *P. falciparum* resistente alla clorochina e alle associazioni di antifolici, oppure quando queste non possono essere somministrate per problemi di ipersensibilità. Anche *minociclina* (Minocin®) e *doxiciclina* (Bassado®), meglio tollerate della clortetraciclina (Aureomicina®), sono impiegate in questa indicazione.

La clindamicina, il cui sviluppo era stato interrotto a causa dell'insorgenza di forme di colite pseudomembranosa farmacoindotte, ha dimostrato una buona attività nei confronti di *P. falciparum* a dosi relativamente indenni da effetti collaterali.

Nuovi composti

Piridinocarbinoli e fenantrenemetanoli

Due analoghi della meflochina, un piridinocarbinolico (*empirolina*) e un fenantrenemetanolico (*alofantrina*), si sono dimostrati attivi su ceppi di *P. falciparum* resistenti a clorochina. In particolare, l'*alofantrina* (Halfan®, non in commercio in Italia), viene somministrata alla dose di 500 mg ogni 6 h per 3 dosi. L'assorbimento intestinale è parziale, e i livelli ematici mostrano una variabilità individuale. Il picco ematico viene raggiunto a circa 6 h dalla somministrazione di dose singola; l'emivita plasmatica è di circa 6 h.

Lattoni sesquiterpene

L'*artemisina* (qinghaosu) è il principio attivo antimalarico isolato dall'*Artemisia annua*, pianta conosciuta in Cina da oltre mille anni per le sue proprietà medicinali. L'artemisina e i suoi derivati semisintetici sono attivi come schizonticidi ematici su *P. vivax* e su ceppi di *P. falciparum* clorochinoresistenti, somministrati sia oralmente o per via intramuscolare (*artemisina* e *artemetere*), sia per via endovenosa (*artesunato*). La via orale sembra tuttavia esporre, nel 30% circa dei casi, a recidiva 2-4 settimane dopo il trattamento.

Bibliografia

Bruce-Chwatt L. J., *Chemotherapy of Malaria*, W.H.O., 1986, Monograph Series, No. 27.

Clyde D. F., in *La medicina tropicale nella cooperazione allo sviluppo*, gennaio-marzo 1987, p. 3.

Cook G. C., *Lancet*, 1988, **1**, 82.

Fitch C. D., Dutta P. *et al.*, in *Malaria and the Red Cell*, 1984, 119.

Onori E., in *La medicina tropicale nella cooperazione allo sviluppo*, gennaio-marzo 1987, p. 23.

Schlesinger P. H., Krogstad D. J., Herwaldt B. L., *Antimicr. Agents Chemother.*, 1988, **32**, No. 6, p. 793.

Webster L. T., *Drugs Used in the Chemotherapy of Protozoal Infections: Malaria*, in *Goodman and Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 7 ed., 1985, Macmillan, New York, p. 1029.

W.H.O., Scientific Group Report, *Advances in Malaria Chemotherapy*, W.H.O. Technical Report Series, 1984, No. 711.

Zang Y., Asante K. S. O., Jung A., *J. Parasit.*, **72** (6), 1986, 830.

PIERO OLLIARO E GIAMPIERO CAROSI

ANTIMICOTICI

F. *antimycotiques*. - I. *antimycotics*. - T. *antimykotische Mittel*. - S. *antimicéticos; antimicóticos*.

SOMMARIO

Generalità

Con il termine di *antimicotici* si indicano i farmaci dotati di attività antifungina e utilizzati nella terapia delle micosi superficiali, profonde o sistemiche. Gli a. rappresentano un gruppo di farmaci eterogeneo, che, dal punto di vista chimico, possono essere classificati come indicato in tab. I; la tabella riassume anche le principali aree di utilizzazione (micosi superficiali o profonde e sistemiche) di ciascun composto.

TAB. I. ANTIMICOTICI: CLASSIFICAZIONE CHIMICA E IMPIEGO TERAPEUTICO

	Micosi	
	superficiali	profonde o sistemiche
Polieni		
Anfotericina B	×	×
Mepartricina	×	×*
Nistatina	×	
Natamicina	×	
Azolici		
Imidazolici:		
Clotrimazolo	×	
Bifonazolo	×	
Econazolo	×	
Fenticonazolo	×	
Isoconazolo	×	
Miconazolo	×	(×)
Ketoconazolo		×
Triazolici:		
Itraconazolo	×	×*
Fluconazolo	×	×*
Altri		
Flucitosina		×
Griseofulvina	×	
Tolnaftato, tolciclato	×	
Ciclopiroxolamina	×	
Ac. undecilenico	×	

* Uso ancora sperimentale.

Polieni

(Anfotericina B, nistatina, natamicina, mepartricina): antibiotici isolati da diversi tipi di *Streptomyces*, hanno una struttura caratterizzata da un anello lattonico, simile a quello posseduto dai macrolidi, e da un numero variabile di doppi legami non saturi coniugati; si tratta, per lo più, di tetraeni (nistatina, natamicina) o eptaeni (anfotericina B, mepartricina). I polieni esplicano azione antimicotica legandosi agli steroli della membrana cellulare fungina (in particolare l'ergosterolo) e alterandone così la permeabilità: la cellula perde così potassio e altri costituenti essenziali alla sua sopravvivenza. Tale gruppo di a. possiede, di norma, azione fungistatica che, alle alte concentrazioni, può divenire fungicida.

TAB. II. TERAPIA ANTIFUNGINA DELLE MICOSI PROFONDE E SISTEMICHE

Infezione	Terapia raccomandata	Alternativa
Aspergillosi	Anfotericina B e.v.	Itraconazolo
Blastomicosi	Anfotericina B e.v.	Ketoconazolo
Candidosi		
disseminata	Anfotericina B e.v. +/− Flucitosina *per os*	
cronica mucocutanea	Ketoconazolo	Anfotericina B e.v.
Cromomicosi	Flucitosina *per os* +/− Anfotericina B e.v.	Ketoconazolo
Coccidioidomicosi	Anfotericina B e.v.	Ketoconazolo
Criptococcosi	Flucitosina *per os* + Anfotericina B e.v.	Fluconazolo Itraconazolo
Istoplasmosi	Anfotericina B e.v.	Ketoconazolo
Mucormicosi	Anfotericina B e.v.	
Paracoccidioidomicosi	Ketoconazolo	Anfotericina B e.v.
Sporotricosi		
disseminata	Anfotericina B e.v.	
cutanea/linfatica	Ioduro di potassio	

L'anfotericina B (Fungizone®) rappresenta a tutt'oggi il farmaco d'elezione per il trattamento di gran parte delle micosi sistemiche (cfr. tab. II) e rappresenta l'antifungino elettivo nella terapia empirica dei pazienti oncologici neutropenici con presunta complicanza micotica; si è inoltre dimostrata utile per la profilassi orale delle infezioni fungine nei pazienti neutropenici. Gli effetti indesiderati sono frequenti e spesso rendono il trattamento scarsamente tollerabile (brividi, febbre e vomito, tromboflebite nella sede d'iniezione, anemia, ipokaliemia, nefrotossicità).

La nistatina (Mycostatin®) è un polienico utilizzabile esclusivamente per via topica e trova indicazione nella terapia delle micosi superficiali da *Candida* (cfr. tab. III). Virtualmente non tossico e ben tollerato dai pazienti di tutte le età, provoca raramente effetti indesiderati.

La natamicina (Natafucin®) è anch'essa un polienico a esclusivo uso topico, e poiché risulta meno irritante per l'occhio rispetto ad altri antifungini, viene prevalentemente

TAB. III. TERAPIA DELLE MICOSI SUPERFICIALI

Dermatofitosi	Farmaco
Tinea corporis, pedis, manuum	Imidazolici topici Tolnaftato topico
Tinea capitis, unguium, barbae	Griseofulvina *per os* Ketoconazolo *per os*
Pityriasis versicolor	Imidazolici topici Tolnaftato topico
Candidiasi	
cutanea	Anfotericina B topica Nistatina topica
orale	Nistatina topica orale Imidazolici topici orali Ketoconazolo *per os*
vaginale	Imidazolici topici vaginali Nistatina topica vaginale

12. – Agg. I.

utilizzata nella terapia delle micosi oculari, quali cheratiti, congiuntiviti e blefariti da *Fusarium*, *Cephalosporium*, *Candida* e altri funghi sensibili. Può essere utilizzata anche nella candidosi cutanea e vulvovaginale. Gli effetti indesiderati per uso oftalmico sono praticamente assenti; raramente si sono verificate chemosi e iperemia congiuntivale.

La mepartricina (Tricandil®) è disponibile in formulazioni per uso sia topico che parenterale, ma il suo ruolo eventuale nella terapia delle infezioni fungine sistemiche rimane tuttora da definire.

Azolici

(Imidazolici: bifonazolo, clotrimazolo, econazolo, fenticonazolo, isoconazolo, miconazolo, ketoconazolo. Triazolici: itraconazolo, fluconazolo). Questo gruppo di agenti antifungini sintetici è accomunato da un'unità strutturale di base rappresentata da un anello azolico che si attacca, tramite un ponte $-CH_2$, ad altri anelli aromatici. Gli imidazolici possiedono un anello azolico a 2 atomi di azoto mentre l'anello azolico dei triazolici ne possiede 3.

Il meccanismo d'azione antifungino primario è rappresentato dall'inibizione della sintesi dell'ergosterolo a livello della tappa di demetilazione del 14 alfa-metilsterolo a ergosterolo. Gli imidazolici, alle alte concentrazioni, esplicano un'attività fungicida che sembra legata a un danno diretto dei fosfolipidi della membrana cellulare fungina. Gli azolici potrebbero inoltre inibire gli enzimi citocromo-C-ossidasi e perossidasi, con conseguente aumento dei perossidi intracellulari.

Imidazolici

Tra gli imidazolici ne esistono alcuni a esclusivo uso topico (bifonazolo, clotrimazolo, econazolo, fenticonazolo, isoconazolo) efficaci nelle dermatofitosi e nella candidosi non sistemica.

Per uso sistemico risultano attualmente disponibili 2 imidazolici (ketoconazolo e miconazolo), mentre 2 triazolici (itraconazolo e fluconazolo, non in vendita in Italia) sembrano offrire concrete prospettive di prossima utilizzazione.

Il ketoconazolo (Nizoral®) viene considerato farmaco di scelta, o valida alternativa agli altri antifungini, in numerose micosi sistemiche (cfr. tab. II). In alcune dermatofitosi rappresenta l'alternativa alla griseofulvina (cfr. tab. III). Risulta generalmente meglio tollerato dell'anfotericina B e del miconazolo somministrati per via parenterale; purtuttavia può provocare effetti indesiderati gastrointestinali, epatotossicità e, a causa del suo effetto inibente la sintesi degli steroidi surrenalici e del testosterone, ginecomastia, diminuzione della *libido*, oligospermia e, a dosi elevate, ipocorticosurrenalismo (v. KETOCONAZOLO*).

Il miconazolo (Daktarin®), a parte un'utilizzazione topica nelle dermatomicosi, trova un limitato uso sistemico. I limiti del farmaco sono rappresentati dalla sua scarsa biodisponibilità per via orale e dalla sua difficile solubilizzazione. La somministrazione e. v. richiede, infatti, la solubilizzazione in olio di ricino polietossilato, che è il responsabile degli effetti tossici. Il miconazolo e. v. può essere considerato farmaco di prima scelta nella sola petriellidiosi (v.*).

Gli effetti indesiderati più frequenti sono rappresentati da prurito, flebite e *rash*; sono inoltre stati segnalati: nausea, vomito, diarrea, anoressia, discrasie ematiche e alterazioni a carico del S.N.C.

Triazolici

L'itraconazolo (v.*) è un composto lipofilo, bene assorbito per via orale, specie a stomaco pieno, con buona diffusibilità tessutale, alto legame proteico, e metabolizzato a livello epatico. Non passa nel liquor, ma raggiunge nei polmoni, cervello, reni e cute concentrazioni da 2 a 5 volte quelle plasmatiche. Efficace nelle micosi superficiali, ha dato risultati positivi in alcune micosi sistemiche (blastomicosi, istoplasmosi, paracoccidioidomicosi, cromomicosi, sporotricosi, coccidioidomicosi). Sono state segnalate anche favorevoli risposte nell'aspergillosi invasiva e nella meningite criptococcica in pazienti con AIDS.

Gli effetti indesiderati sono scarsi (nausea, aumento delle transaminasi) e non sono stati descritti effetti di inibizione della steroidogenesi.

Il fluconazolo è un composto idrosolubile, a basso legame proteico ed elevata biodisponibilità; penetra bene nel liquor e viene eliminato nelle urine in alte concentrazioni. Risulta efficace nelle micosi superficiali, ma il suo ruolo nella terapia delle forme sistemiche rimane da definire: il farmaco viene attualmente comparato all'anfotericina B nella terapia d'attacco e di soppressione cronica della meningite criptococcica in pazienti con AIDS (Byrne e Wajszczuk, 1988). Gli effetti indesiderati appaiono scarsi e la steroidogenesi non appare alterata.

Altri antimicotici

Flucitosina (Ancotil®): antifungino sintetico a struttura pirimidinica, è attivo per via orale. Esplica azione antimicotica penetrando nella cellula fungina, dove viene trasformato, a opera di una citosindeaminasi, in fluorouracile e in altri metaboliti attivi che interferiscono con la sintesi proteica danneggiando, seppure limitatamente, anche le cellule umane, e in particolare quelle ematopoietiche. La flucitosina è utilizzata da sola nel trattamento della cromomicosi e, in associazione all'anfotericina B, in altre micosi sistemiche (cfr. tab. II). Il farmaco è meno tossico e meglio tollerato dell'anfotericina B, ma può comunque essere responsabile di discrasie ematiche, disturbi a carico dell'apparato gastrointestinale e del S.N.C.

Griseofulvina (Fulcin®; Griseovina®): antibiotico derivato dal *Penicillium griseofulvum* e da altre specie di *Penicillium*, esplica azione fungistatica alterando il fuso mitotico e arrestando così la divisione cellulare in metafase. Poiché si deposita nelle cellule precursori della cheratina, impedisce che esse vengano infettate dai dermatofiti, cosicché cute, capelli e unghie infetti vengono via via sostituiti da tessuti sani. È farmaco di prima scelta nella *tinea capitis*, *unguium* e *barbae*, causate da funghi sensibili, e trova indicazione nelle altre dermatofitosi che non siano risolvibili con la sola terapia topica. Gli effetti indesiderati sono frequenti, ma solitamente transitori e di modesta entità (cefalea, sonnolenza, nausea, vomito, diarrea, discrasie ematiche).

Tolnaftato, *tolciclato*: agenti sintetici derivati dal tiocarbamilato, hanno meccanismo d'azione non ben definito. A esclusivo uso topico, trovano indicazioni nelle dermatofitosi e nella *pityriasis versicolor*. Vengono considerati meno efficaci degli imidazolici e non sono solitamente utilizzabili nella *tinea capitis*, *barbae* e *unguium*.

Ciclopiroxolamina: antifungino sintetico, è il sale etanolaminico del ciclopirox, un derivato dell'idrossipiridinone. Esplica azione antifungina inibendo la captazione dei precursori della sintesi macromolecolare della cellula fungina. Viene utilizzato nelle dermatofitosi, compresa la *pityriasis versicolor*; ha scarsa tossicità.

Ac. undecilenico: antifungino a uso topico, risulta efficace nelle dermatofitosi, fatta eccezione per la *pityriasis versicolor*. Ha trovato l'impiego più diffuso nella terapia della *tinea pedis*; è praticamente privo di tossicità.

Bibliografia

Anonimo, *Antifungal Agents for Systemic Mycoses*, in *AMA Drug Evaluations*, 1986, 6 ed., American Medical Association, Chicago, p. 1553.
Anonimo, *Antifungal Agents for Dermatophytic and Superficial Candidal Infections*, in *AMA Drug Evaluations*, 1986, 6 ed., American Medical Association, Chicago, p. 1507.
Anonimo, *Antifungal Antibiotics*, in McEvoy G. K. ed., *American Hospital Formulary Service*, 1987, Am. Soc. Hospital Pharmacists Publ., Bethesda, p. 67.
Anonimo, *Antifungals*, in McEvoy G. K. ed., *American Hospital Formulary Service*, 1987, Am. Soc. Hospital Pharmacists Publ., Bethesda, p. 1862.
Byrne W. R., Wajszczuk C. P., *Ann. Intern. Med.*, 1988, **108**, 384.
Dismukes W. E. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1987, **317**, 334.
Grant S. M., Clissold S. P., *Drugs*, 1989, **37**, 310-344.
Graybill J. R., *Medicina - Riv. EMI*, 1985, **5**, 271-286, *bibl.* (*Micosi sistemiche*).
Jones H. J., *Medicina - Riv. EMI*, 1984, **4**, 119-138, *bibl.* (*Micosi cutanee*).
Medical Letter, 1988, **17**, suppl. al n. 19.
Menichetti F., *Medicina - Riv. EMI*, 1985, **5** (*Anfotericina e Flucitosina*, schede farmacologico-cliniche).
Menichetti F., *Medicina - Riv. EMI*, 1984, **4** (*Antimicotici topici*, schede farmacologico-cliniche).

FRANCESCO MENICHETTI

ANTIMITOTICI: v. ANTIBLASTICI*.

ANTIMONIO [v. vol. II, col. 345]

Farmacologia

Le somiglianze tra arsenico e antimonio [Sb] sono particolarmente evidenti sotto l'aspetto tossicologico e sotto quello chemioterapico. Quando si somministrano dosi tossiche compare, infatti, un quadro di avvelenamento molto simile a quello dell'arsenico, con vomito, diarrea, congestione dell'intestino e di altri organi addominali, dolore retrosternale, sapore amaro in bocca. Si comprende pertanto come gli usi terapeutici dello Sb siano assai limitati.

Attualmente gli unici composti antimoniali ancora impiegati sono il sodio stibogluconato (Triostam®) e l'N-metilglucamina antimoniato (Glucantim®; Protosbit®).

Delle numerose indicazioni terapeutiche per le quali i composti antimoniali sono stati impiegati in passato (leishmaniosi, schistosomiasi, tripanosomiasi, spirochetosi, micosi fungoide, granuloma inguinale, e altre ancora) l'unica oggi ritenuta valida è la leishmaniosi. In tutte le manifestazioni di questa malattia, leishmaniosi viscerale o *kala-azar* (*Leishmania donovani*), leishmaniosi cutanea, o bottone d'Oriente (*L. tropica*), leishmaniosi mucocutanea americana (*L. braziliensis* e *L. mexicana*), il sodio stibogluconato e l'N-metilglucamina antimoniato sono considerati farmaci di prima scelta. Praticamente abbandonato è invece l'impiego nella schistosomiasi, dove farmaci assai più attivi e meglio tollerati (praziquantel soprattutto [v. ANTIELMINTICI*; PRAZIQUANTEL*], metrifonato, niridazolo, oxamnichina) sono oggi largamente preferiti.

Le dosi, nell'adulto, di sodio stibogluconato sono di 600-850 mg/*die* per 10 giorni, per via i. m. o per infusione e.v. lenta; di solito 2-3 cicli con intervallo libero di 2 settimane. L'N-metilglucamina antimoniato viene impiegata alla dose di 60-100 mg/kg/*die* per via i.m. profonda, per cicli di 15 giorni con intervallo libero di 2 settimane.

Bibliografia

AMA Drug Evaluations, 1986, 6 ed., American Medical Assoc., Philadelphia.
Goodman & Gilman, *Le basi farmacologiche della terapia*, 1987, Zanichelli, Bologna.
Jordan P., Webbe G., *Schistosomiasis*, 1982, Heinemann, London.
Pratt W. B., Felkety R., *The Antimicrobial Drugs*, 1986, Oxford Univ. Press, New York.

TITO BERTI E PIER ANDREA MIGLIOLI

ANTIMÜLLERIANO ORMONE

F. *hormone antimüllerien*. - I. *antimüllerian hormone*. - T. *antimüllerianum Hormon*. - S. *hormona antimülleriana*.

Richiami embriologici

Negli embrioni maschi, la fine dello stadio bisessuale è caratterizzata dalla degenerazione fisiologica mülleriana, che cronologicamente precede la regressione dei dotti di Wolff nelle femmine. I dotti di Müller perdono la loro comunicazione con la cavità celomatica, l'estremità craniale persiste a formare l'appendice del testicolo e la rimanente parte del dotto subisce una degenerazione anteroposteriore. Nella specie umana, i cambiamenti regressivi dei dotti del Müller sono presenti in feti maschi di 31-35 mm di lunghezza craniocaudale e i dotti del Müller scompaiono totalmente nei feti di circa 43 mm.

I primi cambiamenti microscopici consistono in un restringimento del dotto e in una riduzione dell'altezza dell'epitelio; successivamente il lume scompare e le rimanenti cellule epiteliali vengono schiacciate da un anello fibroblastico che circonda l'epitelio. Le cellule epiteliali contenenti vacuoli digestivi sono fagocitate dal mesenchima cellulare periduttale.

Natura chimica dell'ormone antimülleriano

Nel 1953, Jost dimostrò che la somministrazione di androgeni in animali in gravidanza dà luogo a una virilizzazione della loro progenie femminile, ma, come nello pseudoermafroditismo femminile della specie umana indotto dagli androgeni, i dotti del Müller non regrediscono. Ciò conferma i primi esperimenti di Jost, i quali dimostravano che nei feti femmine di coniglio la regressione dei dotti di Müller poteva essere prodotta da un trapianto testicolare, ma non da un impianto di cristalli di testosterone. Lo pseudoermafroditismo maschile può anche essere indotto sperimentalmente dalla somministrazione di antiandrogeni (ciproterone acetato) ad animali in gravidanza. Questa sostanza blocca i recettori citoplasmatici degli androgeni e produce una sindrome simile all'insensibilità androgenica esistente nella femminilizzazione testicolare. Infatti, come in quest'ultima, i genitali esterni dei neonati XY assomigliano a quelli femminili, ma i loro dotti mülleriani sono normalmente regrediti. Ciò implica, inoltre, che tale regressione non è legata a un'azione del DHT (diidrotestosterone), derivato a livello intracellulare dalla 5-α-riduzione del testosterone.

La regressione dei dotti del Müller è legata alla secrezione di una particolare sostanza prodotta dal testicolo fetale, l'ormone antimülleriano (AMH). Tale ormone, dal punto di vista biochimico, non è uno steroide come la maggior parte degli altri ormoni sessuali, ma una molecola molto più complessa, che associa aminoacidi, amine e glicidi. Si tratta di una glicoproteina esistente normalmente allo stadio di dimero, con ponti disulfurici e p.m. 140.000, i cui componenti aminoacidici, pur non conoscendosene ancora la struttura primaria, non hanno costituenti insoliti, mentre la parte glicidica (8,3%) è formata da glicosamina (2,8%), mannoso (0,7%), galattoso (1,3%), galattosamina (0,9%) e ac. N-acetilneuraminico (2,6%).

Biosintesi e secrezione.

L'AMH viene sintetizzato all'interno dei tubuli seminiferi dalle cellule del Sertoli (a differenza degli androgeni testicolari prodotti dalle cellule del Leydig) che colonizzano il tessuto interstiziale del testicolo. Poiché le cellule del Sertoli si differenziano nel corso della vita fetale prima delle cellule del Leydig, non è strano che la sintesi dell'AMH preceda, nel corso dell'ontogenesi, quella del testosterone e che la regressione dei canali del Müller sia un segno estremamente precoce della differenziazione sessuale maschile. Nel feto umano maschio, infatti, i canali del Müller regrediscono all'VIII settimana, mentre lo sviluppo dei canali di Wolff e la mascolinizzazione degli organi genitali esterni intervengono alcune settimane dopo.

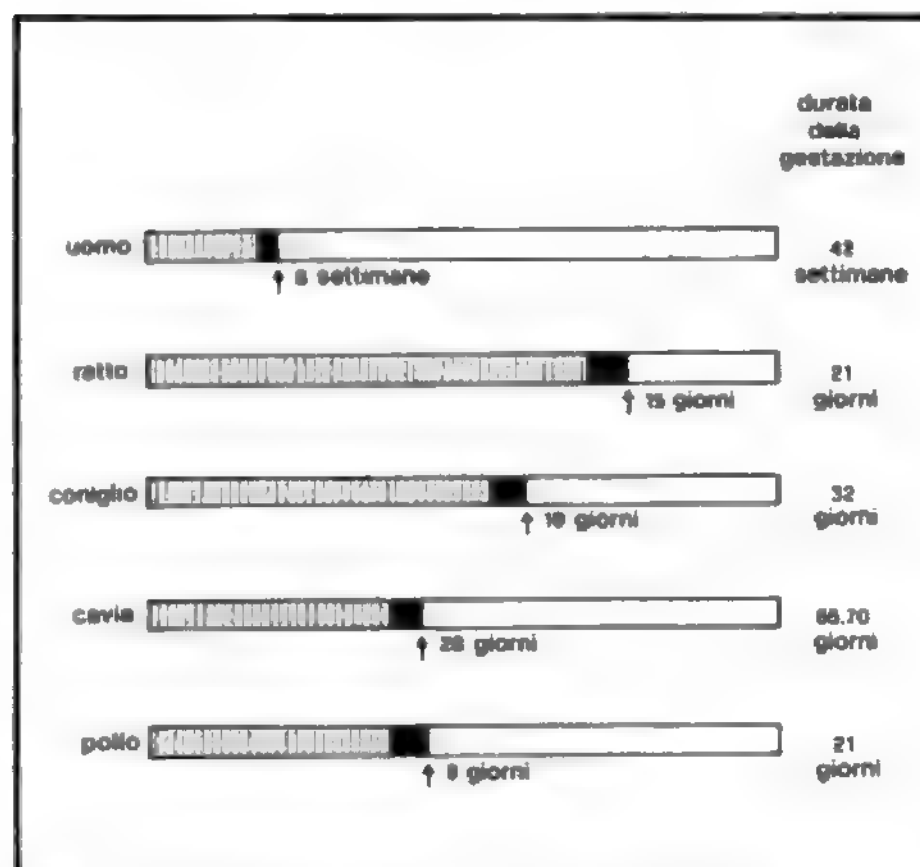



Fig. 1. Sensibilità dei dotti mülleriani all'AMH in varie specie. La zona tratteggiata rappresenta la durata dello stadio bisessuale; la zona nera, il periodo della responsività dei dotti mülleriani all'AMH. La fine di questo periodo è indicata da una freccia. (*Da Josso N., The Antimüllerian Hormone, Recent Prog. Horm. Res., 1977, 33, 117*).

L'AMH è presente nel testicolo fetale dopo la differenziazione dei tubuli seminiferi; in questi ultimi è abbondante nel periodo perinatale, ma diminuisce a 1 mese di distanza dal *postpartum* ed è praticamente indosabile al 3° mese di vita. È stata comunque riscontrata una bassa attività antimülleriana a livello della *rete testis*, il che sta a indicare che la produzione di AMH non è completamente soppressa nelle cellule del Sertoli adulte. Ciò può essere spiegato con la modificazione dell'architettura testicolare che avviene durante la maturazione. Infatti, la formazione della barriera ematotesticolare diminuisce la diffusione dei prodotti delle cellule del Sertoli nei tubuli seminiferi, ma favorisce la loro uscita attraverso la *rete testis*, come avviene anche per l'ABP (*Androgen Binding Protein*).

La sensibilità del dotto mülleriano all'ormone testicolare è un fenomeno transitorio. Il periodo durante il quale il dotto del Müller è capace di rispondere all'AMH è programmato alla fine dello stadio bisessuale e viene detto «periodo critico». Prima di tale periodo, la crescita e il mantenimento del dotto mülleriano non sono ormonodipendenti; dopo il periodo critico, i dotti mülleriani maschili continuano a degenerare irreversibilmente, anche in assenza di AMH e quest'ultimo non può più inibire i dotti mülleriani femminili. Non tutti i segmenti del dotto mülleriano rispondono contemporaneamente all'AMH. Nella specie umana, il periodo critico termina sicuramente nei feti di 30-32 mm di lunghezza craniocaudale, cioè nel momento in cui i dotti mülleriani cominciano a degenerare nei maschi (fig. 1).

Meccanismo d'azione

Il meccanismo d'azione biochimica con cui l'AMH inibisce i dotti del Müller non è ancora completamente chiarito. Sembra, però, che l'azione di tale ormone sia quella riferibile a un'attivazione o inibizione di specifiche attività enzimatiche delle cellule dei dotti mülleriani. Un modello in tal senso è stato studiato recentemente. Le cellule dei dotti del Müller potrebbero contenere un'ectochinasi che usa radicali trifosforici (ATP o GTP) come substrato per la fosforilazione di specifiche proteine di membrana. Un livello basale di fosforilazione, forse sotto il controllo di fattori di crescita, potrebbe essere richiesto per lo sviluppo precoce e per la crescita di dotti, mentre un'attività fosfatasica regolatoria potrebbe essere presente come modulatore per l'accumulo di trifosfati extracellulari. L'AMH può attivare questa fosfatasi, diminuendo così l'apporto di ATP, e inibire l'ectochinasi, con risultante abbassamento dei livelli di fosfoproteine di membrana e conseguente morte cellulare. Questo meccanismo d'azione potrebbe inoltre spiegare la azione chemioterapica svolta dall'AMH, recentemente sperimentata sui tumori del tratto genitale femminile.

Metodo di dosaggio

Diversi metodi di dosaggio sono stati utilizzati per l'identificazione dell'AMH. Tra questi, i metodi biologici, basati sulla coltura *in vitro* di materiale organico (seno urogenitale di ratti agonadici di 14 giorni) e successiva purificazione cromatografica, non hanno dato risultati apprezzabili per la grande quantità di materiale necessario per la purificazione dell'AMH. Il problema è stato superato recentemente con l'avvento delle tecnologie immunologiche. I metodi tradizionali per ottenere l'antisiero dell'AMH non possono però essere usati in quanto le preparazioni di AMH non sono sufficientemente pure per ottenere un antisiero specifico. La tecnica di fusione cellulare offre la possibilità di ottenere un anticorpo anti-AMH indipendentemente dalla purezza dell'antigene immunizzante. Naturalmente tali metodiche sono utilizzate solo a scopo sperimentale.

Bibliografia

Donahoe P. K., *Recent Prog. Horm. Res.*, 1982, **39**, 279.
Josso N., *Recent Prog. Horm. Res.*, 1977, **33**, 117.
Josso N., *Reprod. Fertil.*, 1979, **57**, 2.
Josso N., *Physiol. Rev.*, 1986, **66**, 1038.
Jost A., *Arch. Anat. Microsc. Morphol. Exp.*, 1947, **36**, 271.
Jost A., *Recent Prog. Horm. Res.*, 1953, **8**, 379.

ALDO FABBRINI, VANNI FAZZI E MARIA TERESA VENTRELLA

ANTINFIAMMATORI NON STEROIDEI

F. *anti-inflammatoires non stéroïdiens.* - I. *non-steroidal anti-inflammatory agents.* - T. *nonsteroide entzündungswidrige Mittel.* - S. *antiinflamatorios non esteroides.*

SOMMARIO

Introduzione e classificazione

I farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) trovano la loro principale indicazione nel trattamento sintomatico delle infiammazioni a carico del sistema muscoloscheletrico, principalmente artrite reumatoide e osteoartrite. Essi sono in grado di ridurre l'eritema e l'edema dei tessuti infiammati (azione antinfiammatoria); posseggono inoltre azione antalgica e antipiretica. Questa triade di azioni si ritrova nei FANS più comunemente usati e in primo luogo nell'Aspirina® (v. ACETILSALICILICO ACIDO), ragion per cui il termine FANS è talora sostituito con quello di *farmaci aspirinosimili*.

Da un punto di vista terminologico andrebbero compresi nei FANS tutti i farmaci adoperati nella terapia di queste malattie, con la sola ovvia esclusione degli steroidi antinfiammatori (v. CORTISONE E CORTISONICI; SURRENALI GHIANDOLE).

Pertanto, nella sua accezione più larga la categoria dei FANS include anche numerosi gruppi di agenti terapeutici

TAB. I PRINCIPALI CLASSI DI FANS

Classe	Composti		
Salicilici	ac. salicilico	ac. acetilsalicilico (N.R.: Aspirina)	diflunisal (N.R.: Dolobid; Adomal; etc.)
Pirazolidindionici	fenilbutazone (N.R.: Butazolidina; Ticinil)	ossifenilbutazone (N.R.: Tanderil)	azapropazone
Indometacina e analoghi	indometacina (N.R.: Artrocid; Indoxen; Imet; etc.)	sulindac (N.R.: Clinoril)	
Fenamati	ac. meclofenamico (N.R.: Movens)	ac. niflumico (N.R.: Niflam)	
	ac. mefenamico (N.R.: Lysalgo; Mefedolo)	ac. flufenamico	
Propionici	ibuprofene (N.R.: Brufen; Focus; etc.)	fenoprofene	
	chetoprofene (N.R.: Fastum; Orudis; etc.)	naprossene (N.R.: Naprosyn; Xenar; etc.)	
Vari	tolmetin (N.R.: Tolectin)	piroxicam (N.R.: Feldene)	

fra loro eterogenei per struttura chimica e meccanismo di azione e ulteriormente diversificati dalla loro frequenza d'impiego come antinfiammatori. Sono questi gli immunosoppressori (v. AZATIOPRINA), alcuni antimalarici (v. ANTIMALARICI SINTETICI), i sali d'oro (v. ORO), per i quali si rimanda, appunto, ad altre voci di questa Enciclopedia.

Per contro, i FANS aspirinosimili (FANS classici) costituiscono una categoria di farmaci sufficientemente omogenea per meccanismo d'azione, indicazioni terapeutiche ed effetti collaterali. Questo comune profilo farmacologico, che si è andato precisando in questi ultimi anni, ne consente una trattazione unitaria.

Meccanismo d'azione

I FANS oggi disponibili sono in larga maggioranza composti acidi. Una loro classificazione puntuale e completa non risulta però agevole in considerazione della notevole diversificazione delle loro strutture chimiche.

Le principali classi di FANS sono riportate nella tab. I. La diversità delle strutture chimiche dei FANS, associata alla molteplicità dei metodi di valutazione dell'attività antinfiammatoria, rende difficile l'identificazione dei requisiti strutturali di questi farmaci e dubbia l'attendibilità delle correlazioni tra struttura chimica e azione antinfiammatoria.

La scoperta che la sintesi delle prostaglandine (v.) è inibita dai FANS (v. sotto) ha determinato notevoli progressi nelle conoscenze sui rapporti struttura-attività di questi farmaci. La ciclossigenasi, l'enzima che converte l'ac. arachidonico in endoperossidi ciclici, immediati precursori delle prostaglandine, è specificatamente inibita dai FANS. Il sito attivo di quest'enzima possiede gruppi idrofobici e gruppi idrofili con cui selettivamente interagiscono, rispettivamente, i gruppi lipofili e anionici dei FANS. La molecola della maggior parte di tali farmaci è infatti caratterizzata dalla presenza di due sistemi ciclici fra loro connessi attraverso un breve ponte. Un sistema ciclico, di solito aromatico, costituisce la parte lipofila della molecola; esso talvolta contiene come sostituenti atomi di alogeni che ne rinforzano la lipofilia. Il secondo sistema, aromatico o eterociclico, con funzione anionica, di solito rappresentata da un carbossile, costituisce la parte idrofila della molecola.

I due sistemi, quello aromatico-lipofilo e quello anionico-idrofilo, sono non coplanari per cui ne deriva una conformazione sterica ed elettronica della molecola che conferisce a questi farmaci la proprietà di inibire la ciclossigenasi.

Il tipo di inibizione (competitiva o irreversibile) varia da farmaco a farmaco. Si comportano da inibitori irreversibili i FANS caratterizzati dalla presenza nella molecola di un gruppo carbossilico libero e di un alogeno.

L'ac. acetilsalicilico, la cui molecola può considerarsi essenzialmente idrofila e che pertanto si discosta dai requisiti strutturali sopra descritti, inibisce la ciclossigenasi acetilandone una serina del sito attivo.

L'identificazione del più convincente meccanismo di azione dei FANS è legata alla scoperta, effettuata nel 1971 dal gruppo di Vane, che la biosintesi delle prostaglandine *in vitro* è inibita dall'Aspirina® e dall'indometacina. Successivamente a queste iniziali osservazioni, numerose ricerche hanno dimostrato che la capacità di inibire la biosintesi delle prostaglandine, sia *in vitro* che *in vivo*, costituisce una caratteristica comune dei FANS. L'azione inibente si esercita a livello della ciclossigenasi, l'enzima che trasforma l'ac. arachidonico in endoperossidi ciclici (PGG_2 e PGH_2) immediati precursori delle prostaglandine (PGE_2, $PGF_{2\alpha}$, etc.), del trombossano (TXA_2) e della prostaciclina (PGI_2). Si tratta di un'inibizione selettiva in quanto i vari farmaci sono attivi a concentrazioni inefficaci su altri sistemi enzimatici. Tali concentrazioni, inoltre, sono dello stesso ordine di grandezza di quelle che si raggiungono nel plasma di pazienti trattati con FANS.

Nell'uomo, dosi terapeutiche di aspirina o di indometacina provocano una netta riduzione dell'escrezione urinaria dei principali metaboliti delle prostaglandine.

Le prostaglandine producono eritema, edema, dolore, febbre, vasodilatazione (PGE_2) e contrazioni uterine ($PGF_{2\alpha}$). Esse, dunque, svolgono un ruolo centrale nella patogenesi dell'infiammazione e dei fenomeni a essa associati, quali dolore e febbre.

Il trombossano A_2 causa vasocostrizione e aggregazione piastrinica, mentre la prostaciclina è un potente agente antiaggregante e induce vasodilatazione. Questi due metaboliti esercitano, quindi, una funzione regolatrice sull'aggregazione piastrinica e sul tono vascolare.

A causa dell'inibizione esercitata sulla ciclossigenasi, i FANS, riducendo i livelli di tutti i metaboliti sopra elencati (PGE_2, $PGF_{2\alpha}TXA_2$, PGI_2), esercitano non soltanto un'azione antinfiammatoria, ma interferiscono pure con le funzioni dell'utero, del rene, del tratto gastrointestinale.

Di recente è stato accertato che anche il meccanismo d'azione degli antinfiammatori steroidei (v. CORTISONE E CORTISONICI*) si basa, almeno in parte, sull'inibizione della biosintesi delle prostaglandine.

È stato infatti dimostrato che gli antinfiammatori steroidei inducono in numerosi tipi di cellule la sintesi di proteine (lipocortine) inibenti la fosfolipasi A_2, l'enzima che libera ac. arachidonico dai fosfolipidi di membrana. Per azione delle lipocortine si determina dunque una ridotta disponibilità di ac. arachidonico, e di conseguenza una ridotta biosintesi dei suoi metaboliti, generati sia dalla ciclossigenasi (prostaglandine) sia dalla lipossigenasi (leucotrieni). Gli antinfiammatori steroidei, pertanto, bloccando l'intera cascata metabolica dell'ac. arachidonico, impediscono anche la formazione dei prodotti della lipossigenasi, i quali, invece, non sono influenzati dai FANS. Questi dati potrebbero spiegare la più intensa e completa efficacia terapeutica degli antinfiammatori steroidei rispetto a quelli non steroidei.

Impieghi terapeutici

I FANS trovano la loro principale indicazione nel trattamento dell'artrite reumatoide, dell'osteoartrite e della spondilite anchilosante. Essi sono anche indicati in numerose affezioni sostenute da fenomeni infiammatori a carico del sistema muscoloscheletrico, quali artriti, borsiti, tendiniti, etc.

I FANS devono considerarsi utili palliativi piuttosto che farmaci curativi dell'artrite reumatoide e più in genere delle sindromi reumatiche. Essi sono infatti in grado di ridurre la sintomatologia dolorosa e i disturbi funzionali, che si manifestano per lo più a carico delle articolazioni, senza per altro modificare il decorso della malattia: all'interruzione della terapia fa seguito la ricomparsa dei sintomi, talora in forma esacerbata. Nei casi più gravi, le alterazioni del tessuto connettivo articolare continuano a progredire anche durante il trattamento con FANS.

Questo quadro sconfortante si ripete qualunque sia il farmaco impiegato. I FANS, infatti, per la strategia ripetitiva che ha sotteso e sottende tuttora la ricerca su di essi, sono farmaci fra loro simili nel profilo farmacologico, nel meccanismo d'azione e negli effetti collaterali.

I FANS sono anche impiegati come antalgici. Essi sono efficaci nella sedazione del dolore di moderata intensità, particolarmente quando sia associato a processi infiammatori (cefalee, mialgie, artralgie, dismenorree, dolori postoperatori, *post partum*, etc.). A questo riguardo i FANS sono di gran lunga meno potenti degli analgesici stupefacenti, rispetto ai quali, però, hanno il vantaggio di non determinare tossicodipendenza ed effetti indesiderati a carico del S.N.C.

TAB. II. DATI FARMACOCINETICI DI ALCUNI FANS

Farmaco	Assorbimento per via orale (%)	Escrezione urinaria (%)	Legame farmaco-proteico (%)	Clearance (ml/min/kg)	Volume di distribuzione (l/kg)	Emivita (h)	Concentrazioni efficaci (μg/ml)	Concentrazioni tossiche (μg/ml)
Ac. acetilsalicilico	68	1,4	49	9,3	0,15	0,25	cfr. ac. salicilico	
Fenilbutazone	80-100	1	96	0,92	~ 0,1	56	50-150	—
Ibuprofene	> 80	< 1	> 99	0,75	0,15	2,0	—	—
Indometacina	98	15	90	2,0	0,26	2,4	0,3-3	> 5
Naprossene	99	< 1	> 99	0,13	0,16	14	> 50	—
Ac. salicilico	100	2-30*	80-95*	0,2-0,8*	0,17	2,4-19*	150-300	> 200
Tolmetin	> 90	11	> 99	1,3	0,1	1,2	—	—

* In rapporto alla dose.

Come antipiretici i FANS riducono la temperatura negli stati febbrili. Trattamenti prolungati con quest'unica indicazione sono però ingiustificati a causa degli effetti collaterali indesiderati.

Vanno infine menzionati alcuni impieghi non convenzionali dei FANS, indicazioni che non rientrano nella triade della loro azione antinfiammatoria – antalgica – antipiretica, ma che sono però sempre riconducibili al loro meccanismo d'azione, cioè alla capacità dei FANS di inibire la biosintesi dei prodotti della ciclossigenasi.

Poiché le prostaglandine sono implicate nella persistenza del dotto arterioso di Botallo, l'indometacina è stata usata con successo nei neonati portatori di questa alterazione per indurre la chiusura del dotto.

I FANS si sono anche dimostrati utili per correggere le alterazioni della sindrome di Bartter. Un'eccessiva produzione di prostaglandine da parte del rene sembra infatti alla base di questa sindrome, caratterizzata principalmente da ipokaliemia, iperproduzione di renina, normotensione dovuta a insensibilità agli effetti pressori dell'angiotensina II.

L'Aspirina® provoca una marcata inibizione dell'aggregazione delle piastrine in quanto blocca la sintesi del TXA_2 piastrinico. L'Aspirina®, pertanto, è stata usata nel trattamento e nella prevenzione di malattie associate ad aumentata aggregazione piastrinica, quali infarto del miocardio e trombosi venosa postoperatoria. I numerosi studi condotti finora non hanno fornito risultati univoci e pertanto non è ancora possibile un giudizio definitivo sull'impiego dell'Aspirina® in queste malattie.

I FANS si somministrano abitualmente *per os* e sono assorbiti rapidamente e in elevata percentuale dal tratto gastrointestinale. La massima concentrazione plasmatica è raggiunta solitamente dopo circa 2 h. Nel compartimento plasmatico i FANS sono legati alle proteine per oltre il 90%.

I principali dati farmacocinetici di alcuni dei FANS più rappresentativi sono riportati nella tab. II.

Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati dei FANS sono numerosi e in gran parte riconducibili a una ridotta sintesi di prostaglandine endogene. I disturbi più frequenti si rilevano a carico del tratto gastrointestinale (nausea, vomito, diarrea) e principalmente della mucosa gastrica in cui i FANS possono indurre irritazione, emorragia e ulcere accompagnate talvolta da anemia, secondaria alla perdita di sangue accentuata dal concomitante danno della funzione piastrinica. Queste lesioni sono provocate sia da un effetto irritante locale dei FANS sia dalla ridotta biosintesi di PGE_1 e PGI_2 che esercitano un'azione citoprotettiva sullo stomaco e sull'intestino.

Sebbene le prostaglandine contribuiscano alla regolazione del flusso ematico intrarenale, la funzione del rene non è di norma influenzata dalla terapia con FANS. L'assunzione prolungata di FANS da parte di soggetti sensibili può però causare gravi danni renali (necrosi papillare, nefrite cronica interstiziale) che possono talvolta sfociare nell'insufficienza irreversibile.

Il trattamento delle partorienti con FANS è senz'altro sconsigliato come potenzialmente pericoloso, sia perché può provocare alterazioni delle funzioni e della motilità dell'utero, con conseguente prolungamento della gestazione, sia perché può causare disturbi cardiopolmonari al feto.

I FANS sono ovviamente controindicati nei casi di intolleranza, che si rivela con manifestazioni di varia gravità, quali: rinite vasomotoria, edema angioneurotico, orticaria generalizzata, edema laringeo, broncocostrizione, ipotensione, collasso vasomotorio. Sebbene queste alterazioni siano simili a quelle causate dall'anafilassi, meccanismi di tipo immunitario sono da escludersi. Non sono state finora fornite esaurienti spiegazioni del meccanismo che sta alla base dell'intolleranza ai FANS.

Bibliografia

Brogden R. N., *Drugs*, 1986, **32**, 27-45.
Ferreira S. H., Vane J. R., *Mode of Action of Anti-inflammatory Agents which are Prostaglandin Synthetase Inhibitors*, in Vane J. R., Ferreira S. H. eds., *Anti-inflammatory Drugs*, 1979, Springer, Berlin, p. 348.
Flower R. J., *Drugs which Inhibit Prostaglandins Biosynthesis*, in *Pharmacol. Rev.*, 1974, **26**, 33-67.
Hart F. D., Huskisson E. C., *Non-Steroidal Anti-inflammatory Drugs. Current Status and Rational Therapeutic Use*, in *Drugs*, 1984, **27**, 232-255.
Nickander R., McMahon F. G., Ridolfo A. S., *Non-steroidal Anti-inflammatory Agents*, *Ann. Rev. Pharmacol.*, 1979, **19**, 469-490.

MASSIMO DI ROSA

ANTIONCOGÈNI

F. *anti-oncogènes*. - I. *anti-oncogenes*. - T. *Antionkogene*. - S. *antioncogenes*.

Sono definiti antioncogèni alcuni geni, individuati di recente, che normalmente svolgono azione di controllo sulla crescita cellulare e le cui mutazioni sono associate all'acquisizione di caratteristiche neoplastiche da parte delle cellule. Detti anche «geni soppressori della crescita» o «geni soppressori del tumore», gli a. hanno caratteristiche in qualche modo speculari rispetto ai già noti *oncogèni* (v.

TUMORI; ONCOGÈNI*) e da ciò la loro denominazione. Gli oncogèni derivano da geni normalmente presenti nelle cellule, i *protoncogèni*, essenziali per la regolazione dei processi di crescita e divisione cellulare; modificazioni genetiche durante la vita dell'organismo possono convertire i protoncogèni nei loro alleli oncogèni che sono responsabili, o comunque associati ad alcune forme di cancro. Gli a. agiscono anch'essi come elementi genetici regolatori della crescita e probabilmente hanno un ruolo di primo piano nei processi di morfogenesi e differenziamento; in questo senso gli appellativi di a. o «geni soppressori del tumore» sono in qualche misura impropri.

In caso di mutazioni in grado di inattivare questi a., viene meno un freno alla proliferazione cellulare e le cellule possono continuare a rispondere a segnali che promuovono la mitosi. Pertanto, mentre gli eventi che convertono un protoncogène in oncogène comportano un'amplificazione e un potenziamento funzionale, quelli responsabili della formazione di un a. hanno per risultato il blocco della normale funzione regolatoria.

Non si tratta dell'unica differenza tra oncogèni e a. Mentre i primi derivano da mutazioni somatiche e pertanto non possono essere usati per spiegare differenti predisposizioni ereditarie al cancro al momento della nascita, così non è per gli a. In effetti questi rappresentano uno dei pochissimi esempi, forse l'unico, in cui si può parlare di geni che predispongono al cancro, almeno a certe forme di cancro. Il retinoblastoma si sviluppa nell'80-90% dei bambini in presenza di un allele mutante di un gene, chiamato *Rb*, localizzato sul cromosoma 13. Il tumore si sviluppa solo se entrambi i geni *Rb* dei due cromosomi omologhi hanno subito la mutazione e sono «fuori uso». Anche studi di biologia cellulare forniscono prove convincenti del ruolo del gene mutato *Rb* nel retinoblastoma.

Oltre al gene *Rb*, primo gene soppressore della crescita tumorale a essere stato studiato, sono stati individuati numerosi altri geni le cui alterazioni rappresentano fattori predisponenti per la comparsa di altrettante forme di neoplasie. Per es. un *locus* o più *loci* del braccio corto del cromosoma 11 sono in qualche modo connessi con il tumore di Wilms, l'epatoblastoma e il rabdomiosarcoma; un *locus* o più *loci* del cromosoma 22 sono associati al neurinoma dell'acustico e al meningioma mentre il carcinoma duttale della mammella è connesso con particolari delezioni sul cromosoma 3.

Si stanno cercando attualmente ulteriori prove del ruolo delle mutazioni del gene *Rb* nella comparsa del retinoblastoma attraverso studi d'ingegneria genetica. Se l'introduzione di copie del gene *Rb* normale in cellule di retinoblastoma riportasse queste cellule alla normalità, ciò dimostrerebbe in modo definitivo l'importanza del gene mutato nella comparsa del retinoblastoma e, più in generale, il ruolo degli a. nell'oncogenesi umana.

Bibliografia

Friend S. H., Dryja T. P., Weinberg R., *N. Engl. J. Med.*, 1988, **318**, 618.

STEFANO CAGLIANO

ANTIORMONI [v. vol. II, col. 359]

Errata-corrige

I due rimandi a METOPIRONE, posti a col. 360, sono errati: *leggasi* per entrambi, V. METIRAPONE (IX, 1069).

ANTIPARKINSONIANI FARMACI [v. vol. II, col. 360]

L'aggiornamento dei farmaci antiparkinsoniani verrà fatto sotto la voce PARKINSON, MORBO DI*.

RED.

ANTIPERTENSIVI FARMACI

F. *antihypertenseurs*. - I. *antihypertensives*. - T. *Antihypertonica*. - S. *antihipertensivos*.

Accomunati per definizione dalla capacità di ridurre la pressione arteriosa, i farmaci antipertensivi [a.] si differenziano profondamente per il loro meccanismo d'azione, come dimostra l'acclusa tab. I. A queste differenze nel meccanismo d'azione, che testimoniano della complessità e della conseguente vulnerabilità dei meccanismi di regolazione pressoria, corrispondono altrettanto profonde differenze di effetto sulla gittata cardiaca, sulle resistenze periferiche totali, sul volume plasmatico, sull'attività reninica e sulla perfusione renale, tanto per citare alcuni dei determinanti fisiopatologici dell'ipertensione. La gittata cardiaca e l'attività reninica, ad es., sono ridotte dai betabloccanti, ma aumentate dai vasodilatatori; questi ultimi, a loro volta, riducono le resistenze periferiche, che restano invece pressoché immodificate nel trattamento con i betabloccanti. I simpaticolitici ad azione centrale, infine, riducono le resistenze periferiche senza alterare apprezzabilmente la gittata cardiaca e l'attività reninica. È quindi da attendersi una diversa efficacia dei singoli farmaci nelle varie forme di ipertensione, tenuto conto che diverso è il ruolo in esse svolto da ciascuno dei determinanti fisiopatologici sopra indicati. Così, l'ipertensione nell'obeso, che sembra caratterizzata da un'espansione del volume circolatorio, risponde bene alla somministrazione di diuretici. Nell'iperteso di mezza età, in cui l'aumento delle resistenze periferiche è la caratteristica dominante, i farmaci di scelta sembrano gli alfa- e i betabloccanti, gli inibitori dell'enzima convertente l'angiotensina (ACE) e i calcioantagonisti. Nel giovane

TAB. I. PRINCIPALI FARMACI ANTIPERTENSIVI DI INTERESSE CLINICO CLASSIFICATI SECONDO IL LORO MECCANISMO D'AZIONE

Adrenolitici
- *Farmaci ad azione centrale*: clonidina, alfametildopa, guanabenz
- *Ganglioplegici*: trimetafano
- *Farmaci di blocco adrenergico*: guanetidina, guanadrel, reserpina
- *Betabloccanti*: propranololo, pindololo, atenololo etc.
- *Alfabloccanti*: prazosin, indoramin, fentolamina, fenossibenzamina
- *Beta- e alfabloccanti misti*: labetalolo

Antiserotoninergici: ketanserina

Vasodilatatori
- *Arteriosi*: idralazina, minoxidile, diazossido
- *Arteriosi e venosi*: nitroprussiato

Calcioantagonisti e calciobloccanti: nifedipina, verapamil, diltiazem, etc.

Inibitori dell'ACE: captopril, enalapril

Diuretici
- *Tiazidici*: clortalidone
- *Diuretici dell'ansa*: furosemide, ac. etacrinico, bumetanide
- *Diuretici a risparmio di potassio*: triamterene, spironolattone, amiloride

iperteso, in cui in genere vi è una gittata cardiaca inappropriatamente elevata, i betabloccanti costituiscono il primo approccio farmacoterapeutico.

Altri elementi importanti nella scelta terapeutica degli a. sono rappresentati dalla latenza nella comparsa dell'effetto antipertensivo e nella sua durata. A questo proposito, un importante progresso si è avuto con l'adozione della via di somministrazione transdermale, per ora limitata alla clonidina. Con questa via è infatti possibile mantenere concentrazioni ematiche di farmaco costanti con dosaggi minori rispetto alla via orale, e quindi con minimi effetti collaterali.

Per quanto riguarda gli effetti collaterali degli a., si rimanda ai singoli esponenti. È tuttavia importante considerare in questa sede i possibili effetti sulle lipoproteine sieriche per il ruolo da queste svolto nella patogenesi di malattie cardiovascolari, quali l'*ictus* e l'ischemia miocardica, che possono essere correlate all'ipertensione. Tra i fattori di rischio, il colesterolo veicolato sia dalle LDL che dalle VLDL è aumentato dai diuretici tiazidici. I trigliceridi veicolati dalle VLDL sono aumentati sia dai tiazidici che dai betabloccanti. Questi ultimi sembrano inoltre ridurre i livelli sierici delle HDL, considerate, com'è noto, protettive nei confronti dell'aterosclerosi. Un aumento dei livelli di colesterolo legato alle HDL è stato invece riscontrato per trattamento con l'alfa$_1$-bloccante prazosin.

Per la trattazione analitica dei singoli a. si rimanda alle voci: IPOTENSIVE SOSTANZE (VIII, 491); ANGIOTENSINA, INIBITORI DELLA*; CLONIDINA (IV, 176); DIURETICI* (V, 486); GUANETIDINA (VII, 951); KETANSERINA*; α-METILDOPA (IX, 1059); IPERTENSIONE ARTERIOSA*; NIFEDIPINA E ALTRI CALCIOBLOCCANTI (X, 1179); NIFEDIPINA E ALTRI CALCIOBLOCCANTI*; PROPRANOLOLO E ALTRI BETABLOCCANTI (XII, 1124); PROPRANOLOLO E ALTRI BETABLOCCANTI*; TRIMETAFANO (XV, 478); VASODILATATORI (XV, 1791).

Bibliografia

AMA Drug Evaluations, 1986, 6 ed., American Medical Association, Chicago, p. 507.
Messerli F. H., Schmieder R. E., Nunez B. D., *Am. Heart J.*, 1986, **112**, 886.
Weber M. A., *Am. Heart J.*, 1986, **112**, 906.

PAOLO NENCINI

ANTIPIRETICI: v. ACETANILIDE (I, 185); ACETILSALICILICO ACIDO (I, 203); ACETILSALICILICO ACIDO*; AMINOFENAZONE (I, 1523); ANTINFIAMMATORI NON STEROIDEI*; FEBBRE (VI, 926); PARACETAMOLO (XI, 936); SALICILICO ACIDO E SALICILATI (XIII, 1718).

α$_2$-ANTIPLASMINA

F. *α$_2$-antiplasmine*. - I. *α$_2$-antiplasmin*. - T. *α$_2$-Antiplasmin*. - S. *α$_2$-antiplasmina*.

L'α$_2$-antiplasmina [α$_2$-a. p.] costituisce il principale *inibitore fisiologico della fibrinolisi* (v. FIBRINOLISI*), in quanto inattiva rapidamente la plasmina in modo irreversibile.

L'α$_2$-a. p., sintetizzata dagli epatociti, è un'α$_2$-globulina di natura glicoproteica, a singola catena, dal p.m. di 65.000-70.000; essa contiene il 13% di carboidrati ed è formata da 452 aminoacidi con 3 ponti disulfurici. La sua sequenza aminoacidica è, per circa il 30%, analoga a quella di altre proteine, quali l'antitrombina III, l'α$_1$-antitripsina e l'ovoalbumina.

L'α$_2$-a. p., presente anche nelle piastrine, interviene in diverse reazioni del sistema emostatico; innanzitutto, essa forma rapidamente un complesso con la plasmina nel rapporto stechiometrico 1:1; tale legame, irreversibile, coinvolge la metionina 362; l'α$_2$-a. p. si può legare anche al plasminogeno, in modo reversibile, e alla fibrina, per intervento del fattore XIII attivato (XIIIa), in modo irreversibile. *In vitro*, infine, inibisce l'attività procoagulante del fattore XIIa, del fattore XIa, della precallicreina e del fattore Xa.

Nel plasma dei soggetti normali, il 35% dell' α$_2$-a. p. possiede soltanto la proprietà di reagire con la plasmina e non la capacità di intervenire nelle altre reazioni.

La *carenza congenita* di α$_2$-a. p., descritta in alcune famiglie giapponesi, europee e americane, viene trasmessa come carattere autosomico recessivo. I pazienti omozigoti presentano, quindi, uno stato di iperfibrinolisi primitiva, con grave sindrome emorragica, del tutto analoga a quella presentata dai soggetti affetti da emofilia (v.), mentre gli eterozigoti presentano, non costantemente, una tendenza a manifestazioni emorragiche.

La concentrazione plasmatica dell' α$_2$-a. p. diminuisce in diverse *condizioni acquisite*, come in corso di epatopatie croniche, coagulazione intravascolare disseminata (v.*), leucemia acuta, terapia trombolitica; al contrario, la sua concentrazione aumenta nel periodo postoperatorio e nelle arteriopatie ostruttive degli arti.

L'attività funzionale dell' α$_2$-a. p. può essere determinata con metodi basati sull'impiego di substrati cromogenici (come l'S-2251, la D-Val-Leu-Lys-*p*-nitroanilide) o fluorogenici (come il dimetilestere di D-Val-Leu-Lys-ac. 5-amidoisoftalico), sensibili all'azione proteolitica della plasmina. L'antigene correlato all' α$_2$-a. p. può essere determinato con l'elettroimmunodiffusione o con una metodica radioimmunologica. La concentrazione plasmatica dell' α$_2$-a. p., pari a 1 μM (70 mg/l), viene espressa in percentuale di attività normale. Nei soggetti normali tale concentrazione risulta pari all'80-120%.

Il trattamento dei pazienti con carenza congenita o acquisita di α$_2$-a. p. si basa sulla somministrazione di farmaci antifibrinolitici (v. ANTIFIBRINOLITICI FARMACI; ANTIFIBRINOLITICI FARMACI*), come l'ac. epsilonaminocaproico e l'ac. tranexamico.

Bibliografia

Aoki N., Saito H. *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 1979, **63**, 877.
Kluft C., Los P., *Thromb. Res.*, 1981, **21**, 65.
Kluft C., Vellenga E. *et al.*, *Blood*, 1982, **59**, 1169.
Knot E. A. R., Ten Cate J. W. *et al.*, *Thromb. Haemost.*, 1986, **55**, 375.
Koie K., Kamiya T. *et al.*, *Lancet*, 1978, **2**, 1334.
Lijnen H. R., Wiman B., Collen D., *Thromb. Haemost.*, 1982, **48**, 311.
Miles L. A., Plow E. F. *et al.*, *Blood*, 1982, **59**, 1246.
Sumi Y., Nakamura Y. *et al.*, *Thromb. Haemost.*, 1987, **58**, 428.
Tamari T., Sakata Y., Aoki N., *Thromb. Res.*, 1981, **22**, 281.
Teger-Nilsson A. C., Friberger P., Gyzander E., *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 1977, **37**, 403.
Wiman B., Collen D., *Eur. J. Biochem.*, 1977, **78**, 19.

LAURA CONTI

ANTIPROTOZOARI

F. *anti-protozoaires*. - I. *antiprotozoals*. - T. *Antiprotozoaria*. - S. *remedios antiprotozoarios*.

SOMMARIO

Generalità

Numerose motivazioni giustificano il ritardo accumulato dalla chemioterapia delle protozoosi rispetto al settore parallelo degli schizomiceti e, tra queste ragioni, il fattore economico assume un notevole rilievo. Infatti, le protozoosi «maggiori» sono tipiche di quelle aree del sottosvi-

luppo che offrono prospettive di mercato troppo incerte per giustificare un gravoso impegno finanziario di ricerca e di produzione da parte dell'industria. L'aleatorietà della commercializzazione e del profitto ha rallentato l'individuazione – già di per sé difficile e laboriosa – di bersagli farmacologici nei protozoi che assicurino un favorevole indice terapeutico. Il nodo del problema risiede nelle notevoli analogie morfofunzionali che accomunano protozoi e cellule di mammifero, rendendo complessa e delicata la messa a punto di chemioterapici con requisiti di affidabilità e di efficacia. Ma, su questa via, i recenti approfondimenti di ordine morfologico e fisiologico stanno propiziando quegli approcci, sul piano biochimico e molecolare, che consentiranno una graduale revisione della farmacopea corrente (tab. I) con l'auspicabile cancellazione di pericolosi «veleni» cellulari (arsenicali) e offrendo valide alternative per i terapeutici resi obsoleti da dilaganti fenomeni di resistenza (clorochina).

In generale, un qualsiasi antiprotozoario deve rispondere ai criteri standard di biodisponibilità e di farmacocinetica e, in particolare, diffondere nella sede – o sedi – di colonizzazione del parassita in causa (plasma, eritrociti, interstizio, comparto endocellulare di differenti organi e tessuti), sedi che talora variano con le successive fasi del ciclo biologico (fasi esoeritrocitaria ed eritrocitaria dei plasmodi della malaria; fasi linfoematica e meningonevrassitica del *Trypanosoma gambiense*). Ciascuna categoria di a. riconosce poi elettivi bersagli di azione, rappresentati dal citoscheletro, dalle citomembrane, dal nucleo o, ancor più selettivamente, da particolari organuli presenti in alcuni generi di protozoi, come il cinetoplasto, l'idrogenosoma, il glicosoma, assenti nelle cellule di mammifero. L'effetto ultimo del farmaco si svolge a distinti livelli molecolari: sulla configurazione o sulla sintesi degli acidi nucleici; interferendo con il metabolismo energetico (ad es., glicerofosfatodeidrogenasi), o con il metabolismo plastico (ad es., sintesi proteiche); ostacolando la sintesi o la funzione di fattori regolativi (ad es., poliamine), o promuovendo l'accumulo di ossidanti in protozoi geneticamente carenti di sistemi ossidoriduttivi.

Nelle situazioni operative di elezione, il bersaglio del farmaco è, appunto, individuato in organuli, cicli metabolici, specie molecolari esclusive del parassita e assenti nelle cellule dell'ospite oppure, in seconda istanza, in sequenze metaboliche che solo nei protozoi non conoscono generalmente vie alternative e di «rifugio» (ad es., sintesi *ex novo* delle purine).

La selettività di legame che determinati inibitori dimostrano nei confronti di isoenzimi protozoari (ad es., enzimi del ciclo dei folati), rappresenta una ulteriore ipotesi terapeutica.

Su queste premesse di carattere biologico si sta avviando la moderna chemioterapia, seguendo alcune principali linee di indirizzo che, in parte, espliciteremo qui di seguito, con intenti soprattutto esemplificativi, rimandando per le singole protozoosi alle relative voci.

TAB. I. PRINCIPALI ANTIPROTOZOARI DI IMPIEGO CLINICO
(da W. E. Gutterdidge, 1987, modificata)

Malattia	Farmaci di comune impiego	Possibilità di somministrazione orale	Efficacia	Tossicità	Fenomeni di resistenza
Tripanosomiasi africane	Suramina (1920)	–	+	±	+
	Pentamidina (1940)	–	+	±	+
	Diminazene (Berenil®) (1960)	+	+	?	+
	Melarsoprol (1950)	–	+	+	+
Malattia di Chagas	Nifurtimox (1976)	+	±	–	+
	Benzidazolo (1978)	+	±	–	+
Leishmaniosi	Antimoniali pentavalenti (1920)	–	+	+	+
	Pentamidina	–	+	+	+
	Anfotericina B (1970)	–	+	±	+
Tricomoniasi	Metronidazolo (1960)	+	+	+	+
Amebiasi	5-nitroimidazolici metronidazolo, tinidazolo, nimorazolo, carnidazolo, ornidazolo, secnidazolo	+	+	+	+
	Diloxanide furoato (1955)	+	+	+	+
Giardiasi	Mepacrina (1940)	+	+	±	+
	5-nitroimidazolici (1960)	+	+	+	+
Balantidiosi	5-nitroimidazolici (1960)	+	+	+	+
Toxoplasmosi	Pirimetamina-sulfadiazina (1960)	+	±	–	+
Malaria	Chinino (1640)	+	+	–	±
	Clorochina (1943)	+	+	–	+
	Primachina (1943)	+	+	±	+
	Proguanil (1943)	+	+	+	+
	Pirimetamina-sulfadoxina (1970)	+	+	±	±
	Clindamicina (1975)	+	+	+	–

N.B. Tra parentesi l'anno di prima applicazione.

Bersagli subcellulari e molecolari degli antiprotozoari

Nella famiglia *Trichomonadidae*, i generi anaerobi (cfr. *Trichomonas vaginalis* nella patologia umana) compartimentalizzano in un organulo – l'idrogenosoma – fondamentali funzioni energetiche a basso potenziale ossidoriduttivo. A questo livello, farmaci quali i nitroimidazolici catturano elettroni passando alla forma ridotta. Ciò comporta un duplice danno, consistente nello storno di elettroni dalle sequenze energetiche e nella fissazione del farmaco, in forma ridotta, agli acidi nucleici del protozoo con frammentazione della bielica del DNA. Inoltre, il processo riduttivo crea un gradiente citoplasmatico che propizia l'ulteriore ingresso endocellulare di farmaco e il suo accumulo. Lo stesso schema operativo giustifica l'efficacia dei nitroimidazolici su *Entamoeba histolytica* e *Giardia lamblia*.

Un altro particolare organulo cellulare è il glicosoma, che assicura, durante la fase sanguicola di tripanosomi patogeni per l'uomo (ad es., *Trypanosoma gambiense*), il fabbisogno energetico tramite un elevatissimo tenore glicolitico. Il glicosoma contiene gli enzimi del ciclo di Embden-Meyerhof, con prodotto finale il piruvato, poiché manca la latticodeidrogenasi per l'ulteriore conversione a lattato. Il NAD^+ che si riduce durante il ciclo viene riossidato, in condizione di aerobiosi, tramite la spoletta del glicerofosfato o, in condizioni di anaerobiosi, con la formazione di ATP da ADP. Con singole tappe di questo circuito energetico, fondamentale per alcune fasi dei tripanosomi, interferiscono gli arsenicali, la suramina, l'ac. salicilidrossamico, il miconazolo, i derivati ciclici del naftochinone.

L'accertata carenza di sistemi di smaltimento per l'acqua ossigenata, per l'anione superossido (O_2^-), e per i radicali derivanti da una parziale riduzione dell'ossigeno – radicale idrossilico (OH^o) e radicale idroperossido (HOO^o) – costituisce un'altra ipotesi di lavoro e offre un'interpretazione dell'efficacia di certi a. Con questo meccanismo si spiega, almeno parzialmente, l'effetto diretto o indiretto di determinati tripanocidi attivi sulle forme sanguicole: i naftochinolonici generano H_2O_2 che si accumula per mancanza di catalasi; l'arsenico in forma trivalente lega i gruppi –SH impedendo la riduzione del glutatione; la butionilsulfossima ostacola la sintesi di glutatione inibendo la gammaglutamilcisteinsintetasi. In maniera analoga si comportano la fenazina metasolfato e i nitroeterociclici (nifurtimox, benzinidazolo), accumulando O_2^- negli amastigoti di *Trypanosoma cruzi*. A loro volta, i nitroimidazolici – che abbiamo visto agire su *Trichomonas* in condizioni anaerobie – conservano una parziale attività in aerobiosi, ma con diverso meccanismo: in questo caso l'aliquota di farmaco ridotta viene riossidata con produzione di superossido (O_2^-) tossico poiché le *Trichomonadidae* mancano di superossidodesmutasi.

Una diversità distintiva tra amastigoti di *Trypanosomatidae* e cellule di mammifero consiste nell'incapacità dei primi, rispetto alle seconde, di operare la sintesi *ex novo* delle purine, ciò che li rende tributari di fonti esogene, in particolare costituite da adenina e ipoxantina. Se su tale percorso viene inserito un derivato dell'ipoxantina, l'allopurinolo, questo viene aminato, fosforilato e assunto nei vari tipi di RNA con effetto antimetabolita. Quest'azione giustifica l'impiego, nel trattamento della malattia di Chagas (*T. cruzi*) e nelle leishmaniosi, dell'allopurinolo e del suo riboside. Trattandosi, tuttavia, di parassitosi endocellulari, un ostacolo è costituito dalla rapida clearance del farmaco che le cellule umane operano attraverso la xantinossidasi. Altre sostanze della stessa famiglia – come 9-deazoinosina e formycin B, analoghi dell'inosina – funzionano da antimetaboliti anche per l'ospite e, quindi, non garantiscono un vantaggioso indice terapeutico.

Le poliamine svolgono un ruolo regolatorio sul funzionamento e sulla mitosi di svariatissimi tipi cellulari, ma nei protozoi tale funzione si estende attivando la glicerofosfatodeidrogenasi (enzima chiave nell'ossidazione del NADH) e stabilizzando il DNA del cinetoplasto (struttura chiave per la divisione cellulare). Ipotizzando che il blocco della sintesi delle poliamine possa determinare un danno rilevante nei protozoi senza grave citotossicità per l'ospite, è stata sperimentata l'alfadifluorometilornitina (inibitore della ornitindecarbossilasi) con risultati incoraggianti nella fase meningonevrassitica della tripanosomiasi umana da *T. gambiense* e se ne affacciano prospettive d'impiego nell'infezione da *Pneumocystis carinii* (si tenga presente che alcuni AA. considerano *P. carinii* un micete). A sua volta, l'effetto tripanocida delle diamidine troverebbe una mediazione nel distacco di poliamine dal cinetoplasto e dai ribosomi.

La notevole affinità che gli isoenzimi del ciclo dei folati esibiscono rispetto a definiti inibitori, ha ispirato l'uso delle diaminopirimidine (antifolinici); tra queste, la pirimetamina blocca selettivamente la deidrofolatoreduttasi di *Toxoplasma gondii* e dei plasmodi della malaria, mentre il trimetoprim è particolarmente attivo sull'enzima di *P. carinii*.

Di grandissimo interesse pratico è risultato il sinergismo terapeutico dell'associazione tra sulfamidici o sulfoni e diaminopirimidine nel trattamento della pneumocistosi (trimetoprim e sulfamidici), della toxoplasmosi (pirimetamina e sulfamidici) e della malaria (pirimetamina con sulfamidici o sulfoni).

Sappiamo che alcuni degli a. noti devono la loro azione al legame che stabiliscono con il DNA, per adesione (effetto condensante sul DNA) o per intercalazione (effetto di

TAB. II. PROSPETTIVE DI NUOVE CHEMIOTERAPIE DELLE PROTOZOOSI
(da W. E. Gutteridge, 1987, modificata)

Malattia	Farmaci	Problemi
Tripanosomiasi africane	Alfadifluorometilornitina	Biodisponibilità
Malattia di Chagas	Allopurinolo riboside	Biodisponibilità
Leishmaniosi	Antimoniali per uso topico (forme tegumentarie)	Efficacia
	Antimoniali veicolati da liposomi	–
	Allopurinolo riboside	Biodisponibilità
	4-metil-8-amino-6-metossichinolinici	Tossicità
Tricomoniasi	–	–
Giardiasi	–	–
Amebiasi	–	–
Toxoplasmosi	–	–
Balantidiosi	–	–
Malaria	Empiroline	*Cross*-resistenza con meflochina
	Alofantrine	Biodisponibilità
	Artenusato sodico	Tossicità
	2-4-diaminopirimidine	*Cross*-resistenza con pirimetamina
	Idrossinaftochinonici	Biodisponibilità

frammentazione del DNA) e che tale legame può verificarsi prevalentemente sul cinetoplasto (etidium, acridinici), o sul nucleo (idrossiurea, nitroimidazolici) o risultare equiripartito (bischinoline). Ma molti ligandi del DNA destano fondati sospetti, in quanto intrinsecamente mutageni; piuttosto, potranno essere considerate, ai fini della chemioterapia, le differenze e le particolarità esibite dai sistemi enzimatici di trascrizione e di replica del DNA dei protozoi rispetto agli omologhi sistemi dell'ospite.

Se la strategia della terapia antiprotozoaria passa attraverso i cardini delle conoscenze biologiche e dell'individuazione di farmaci sempre più affidabili ed efficaci (tab. II), non vanno trascurate altre possibilità operative, che Steck definisce tattiche, e si prefiggono di ottenere un'esaltazione dell'efficacia del chemioterapico nelle sedi utili riducendone gli effetti generali. In questa direzione hanno destato notevole interesse i *trasportatori*, che consentono di veicolare direttamente i farmaci nell'ambiente endocellulare di tessuti ove i parassiti prendono dimora (plasmodi della malaria, leishmanie, *Trypanosoma cruzi*). Ciò si è ottenuto conferendo al chemioterapico proprietà lisosomotrope: nel caso dell'etidium bromuro, la sua complessazione con DNA induce la fagocitosi del complesso e la penetrazione nei lisosomi ove – per idrolisi – l'etidium bromuro viene rilasciato a diretto contatto con l'amastigote di leishmania che, appunto, colonizza nei lisosomi.

Altra rilevante ipotesi pratica prevede l'applicazione dei liposomi quali *carriers* endocitoplasmatici per la terapia mirata della leishmaniosi con antimoniali e 4-metil-8-amino-6-metossichinolinici (WR 6026) e della primachina per la profilassi delle recidive da *Plasmodium vivax* e *P. ovale*.

Bibliografia

Brown J. R., *Trypanosomiasis and Leishmaniasis*, in Hooper M., *Chemotherapy of Tropical Diseases*, 1987, Wiley, New York.
Docampo R., Moreno S. N. J., *Fed. Proc.*, 1986, **45**, 2471.
Gutteridge W. E., *Int. J. Parasitol.*, 1987, **17**, 121.
Howells R. E., *Parasitology*, 1985, **90**, 687.
Marr J. J., Docampo R., *Rev. Infect. Dis.*, 1986, **8**, 884.
Steck E. A., *J. Protozool.*, 1981, **28**, 10.

ANTONIO SEBASTIANI E ANTONIO ACETI

ANTISEROTONINICI FARMACI [v. vol. II, col. 381]

Non vi è dubbio che, rispetto alla precedente stesura di questa voce, la lista degli antagonisti della serotonina (o 5-idrossitriptamina: 5-HT) si è di molto allungata. Tuttavia, di questi agenti solo la ketanserina (v.*) è entrata nel repertorio terapeutico. Vari fattori hanno contribuito a questa discrepanza tra ricerca di base e utilizzazione terapeutica: tra quelli più propriamente farmacologici non si può trascurare la mancanza di selettività che i farmaci antiserotoninici presentano. Non si può inoltre fare a meno di constatare che, contrariamente a quanto avvenuto con altri neurotrasmettitori (ad es., la noradrenalina), una classificazione degli agonisti e degli antagonisti della 5-HT basata su solide evidenze molecolari e funzionali non è stata ancora possibile. Paradossalmente, gli imponenti progressi ottenuti in questo campo negli ultimi anni sembrano avere allontanato più che avvicinato il momento in cui tale classificazione potrà essere formulata.

Come già detto nella voce TRIPTAMINA-5-IDROSSI (v.), dei due differenti recettori, 5-HT1 e 5-HT2, riconosciuti per la 5-HT, i primi sono stati ulteriormente suddivisi in 5-HT1$_a$, 5-HT1$_b$ e 5-HT1$_c$. Criteri di questa suddivisione sono la diversa affinità dei farmaci leganti i siti in questione, la risposta molecolare e funzionale associata alla loro occupazione, la localizzazione anatomica o subcellulare. Per quanto riguarda la risposta molecolare, è stato dimostrato che la stimolazione dei recettori 5-HT1$_c$ e 5-HT2 porta all'attivazione della fosfolipasi C di membrana, con conseguente idrolisi del fosfatidilinositol-4,5-difosfato a inositol-1,4,5-trifosfato e diacilglicerolo. Questi composti svolgerebbero una funzione modulatoria sul calcio intracitoplasmatico. I recettori 5-HT1$_a$ sarebbero invece associati, in senso stimolatorio, con una specifica adenilciclasi. La loro stimolazione avrebbe quindi come conseguenza la sintesi di AMP ciclico. I recettori 5-HT1$_b$ sarebbero, infine, degli «autorecettori» presinaptici, la cui stimolazione inibirebbe la liberazione di 5-HT.

TAB. I. COSTANTI DI DISSOCIAZIONE
(modificata da Meltzer, 1987)

Antagonista	5-HT1$_c$		5-HT2	
	affinità	risposta	affinità	risposta
Spiperone	4600	6200	2	2
Ketanserina	195	130	3	12
Mianserina	5	12	7	14

I numeri rappresentano i valori di K_d espressi in nmol. Il tessuto utilizzato era costituito dal plesso corioideo nel caso dei recettori 5-HT1$_c$ e dalla corteccia cerebrale nel caso dei recettori 5-HT2. L'idrolisi del fosfoinositide era una misura della risposta in entrambi i casi.

Come già affermato, non sono ancora disponibili antagonisti dei recettori serotoninergici altamente selettivi. La tab. I mostra le costanti di dissociazione, sia per quanto riguarda il legame con i recettori 5-HT1$_c$ e 5-HT2, sia al riguardo dell'inibizione dell'idrolisi della fosfoinositide, della mianserina, della ketanserina e dello spiperone. È evidente che la ketanserina, ritenuta un antagonista selettivo dei recettori 5-HT2, ha anche una buona affinità per i recettori 5-HT1$_c$. È qui appena il caso di rammentare che la ketanserina è anche un alfabloccante adrenergico, un antistaminico e un antidopaminergico. Similmente, lo spiperone è un potente antagonista dei recettori dopaminergici D_2.

Lo spiperone, al pari della metergolina e del pizotifene, è anche in grado di legarsi ai recettori 5-HT1$_a$ dell'ippocampo e di inibire l'adenilciclasi associata a tale recettore. A livello dello striato, una tale azione antagonista è svolta dalla cinanserina, dalla metisergide e dalla ciproeptadina.

Il cosiddetto *autorecettore* 5-HT1$_b$ è l'unico subtipo recettoriale a cui non sembra legarsi lo spiperone, che, infatti, non modifica la liberazione della 5-HT dalle terminazioni nervose. Curiosamente, il più «selettivo» antagonista degli autorecettori serotoninergici finora disponibile sembra essere il propranololo, noto betabloccante adrenergico.

Stando così le cose, non è sorprendente che il capitolo dei f. a. impiegati in terapia sia così scarno e che si contesti la legittimità di alcuni di quelli già presenti. Non è chiaro, ad es., in che misura l'azione antipertensiva della ketanserina sia riconducibile alla sua azione antiserotoninergica o a quella alfalitica.

Bibliografia

AMA Drug Evaluations, 1986, 6 ed., American Medical Association, Chicago.
Meltzer H. Y. ed., *Psychopharmacology. The Third Generation of Progress*, 1987, Raven, New York.

PAOLO NENCINI

ANTISETTICI E DISINFETTANTI [v. vol. II, 384]

Gli *antisettici* sono sostanze che uccidono i microrganismi o ne impediscono la crescita; tale termine viene utilizzato so-

prattutto per preparati applicati a un tessuto vivente. Il *disinfettante* è un agente che previene l'infezione attraverso la distruzione dei microrganismi patogeni. I d., quindi, sono sostanze comunemente applicate a oggetti inanimati.

Qui di seguito sono indicate le più recenti acquisizioni in questo campo.

Clorexidina

È un biguanide dotato di notevole attività antisettica. È usato sotto forma di acetato o gluconato in soluzione acquosa. Agisce provocando la lisi della membrana plasmatica della cellula batterica ed è efficace sia sui batteri grampositivi che, in misura minore, sui gramnegativi, è attiva su alcune specie di *Pseudomonas* e di *Proteus*; è priva di efficacia sulle spore, sui bacilli acidoresistenti, sui funghi e sui virus; la sua attività si mantiene anche in presenza di sangue, pus e saponi. Le soluzioni diluite di clorexidina conservate in bottiglie non sterilizzate sono contaminate da organismi quali lo *Pseudomonas* o batteri gramnegativi resistenti e si sono perciò verificate infezioni ospedaliere provocate dall'uso di cateteri contaminati; si può evitare ciò aggiungendo, alla soluzione acquosa, alcol che ne aumenta l'efficacia. È utilizzata nella cura delle infezioni superficiali causate da batteri grampositivi, nell'antisepsi delle ferite e, in chirurgia, nella preparazione preoperatoria del chirurgo e del paziente: a tal fine si usa la clorexidina gluconata allo 0,5% in alcol a 70°. Per il lavaggio delle mani o per la spazzolatura chirurgica, la clorexidina gluconata al 4% determina una maggiore riduzione iniziale del numero dei batteri cutanei fisiologici se si paragona a quella ottenuta con iodopovidone al 7,5% o con esaclorofene al 3%; la durata dell'effetto risulta essere uguale o superiore a quella ottenuta con l'esaclorofene. La clorexidina è il più importante antisettico utilizzato in odontoiatria, in quanto sia la forma gluconata che quella acetata diminuiscono la placca batterica e vengono usate nel trattamento delle infiammazioni gengivali e nella profilassi della carie dentale. La clorexidina gluconata o acetata può essere applicata sotto forma di collutorio o come dentifricio o gel; la concentrazione usata varia dallo 0,05 al 2%. Sotto forma di collutorio è efficace nella cura dell'ulcera aftosa: a tale scopo si utilizza la clorexidina gluconata.

I principali effetti collaterali in seguito all'uso orale sono: la colorazione bruna dei denti, la decolorazione del dorso della lingua in seguito all'uso come collutorio; occasionalmente, la desquamazione o l'ulcerazione della mucosa orale e l'alterazione del senso del gusto. I denti inizialmente assumono un colorito giallo-scuro e, a concentrazioni più elevate, divengono di colore bruno-scuro. La clorexidina gluconata al 4% è impiegata in neonatologia per il bagno dei neonati al fine di diminuire la frequenza delle infezioni stafilococciche e streptococciche.

Soluzioni di clorexidina allo 0,5% in alcol sono state usate in otorinolaringoiatria per la disinfezione preoperatoria dell'orecchio esterno, ma si sono verificati frequenti fenomeni di neurotossicità. Tali dati sono stati confermati sperimentalmente in cavie nelle quali si è riscontrata ototossicità a causa di applicazione topica. Essa, quindi, non deve essere usata per medicazioni nell'orecchio esterno.

In oculistica si è osservata tossicità corneale; si è visto, infatti, che di tutte le preparazioni comunemente usate in chirurgia oftalmica come a. preoperatori, solo la soluzione di ioduro di povidone senza detergente è priva di tossicità sulla cornea. Sono stati anche descritti casi di allergia sistemica alla clorexidina e sensibilizzazione da contatto. Infine, per disinfezione preoperatoria della cavità nasale con clorexidina si è verificata iposmia.

Iodofori

Sono dei complessi formati da iodio elementare legato reversibilmente a grosse molecole che fungono da trasportatore. Tali molecole non solo aumentano la solubilità dello iodio, ma soprattutto lo liberano lentamente. Nel cedere lo iodio, il loro colore ambra diviene giallo-chiaro.

Gli iodofori hanno un buon potere battericida; il più utilizzato è lo *iodopovidone* (Betadine®), in cui lo iodio è complessato con il polivinilpirrolidone (povidone). È usato sotto forma di soluzione detergente, spray, aerosol, schiuma aerosol, gel vaginale (contro le infezioni da *Trichomonas* e da *Candida*), unguento, collutorio al 2%. Le concentrazioni sono espresse come percentuale del complesso: per ottenere il contenuto di iodio disponibile tale numero va diviso per 10. Pertanto, la soluzione al 10% contiene l'1% di iodio disponibile, con una concentrazione di iodio libero inferiore a 1 p.p.m. L'azione battericida sarà quindi modesta se messa a paragone di quella di una soluzione di iodio. È utilizzato come disinfettante per il lavaggio chirurgico ed è risultato più efficace della clorexidina in soluzione acquosa. È da sottolineare che il sangue ne riduce l'efficacia. A seguito del suo impiego per disinfezione chirurgica e per il lavaggio delle mani, i livelli sierici di iodio non aumentano, ma si ha un piccolo incremento del contenuto in iodio nelle urine delle 24 h.

Lo iodopovidone è un ottimo disinfettante per endoscopi e altri strumenti, con efficacia superiore all'esaclorofene al 3%. Di per sé poco tossico, la sua tossicità è aumentata dal detergente utilizzato.

La soluzione al 10% di iodopovidone è largamente usata nel trattamento delle ustioni poco estese. Le ustioni estese non dovrebbero essere trattate con composti dello iodio, dato che è stato osservato un suo notevole assorbimento dalle ustioni, con elevati livelli ematici di iodio, acidosi metabolica e insufficienza renale. Nei neonati si sono avuti casi di disfunzioni tiroidee in seguito all'applicazione topica di iodopovidone. È usato come collutorio, anche se può causare alterazioni della funzionalità tiroidea. Applicazioni ripetute di iodofori sulla cute possono dare luogo a dermatiti da contatto.

Il principale uso è nella profilassi delle infezioni postoperatorie. Ha un'azione batteriostatica alla concentrazione di 640 μg/ml e battericida alla concentrazione di 980 μg/ml; tuttavia, il micobatterio della tbc è generalmente resistente.

Un altro iodoforo, utilizzato in terapia, è lo *iodio-polassamero*; in tale composto lo iodio è complessato con un copolimero surfattante non ionico (Pluronic®). È disponibile per la disinfezione delle ferite e per la pulizia prechirurgica.

Antisettici tensioattivi

Il principale effetto dei tensioattivi è rappresentato dall'alterazione delle reazioni energetiche a livello delle *interfacies*. Alcuni termini possiedono altresì un effetto precipitante o denaturante le proteine e la capacità di alterare direttamente la membrana cellulare. Essi sono largamente usati come detergenti e battericidi. Dal punto di vista chimico, sono composti caratterizzati da un equilibrio strutturale tra uno o più gruppi idrofili e uno o più gruppi idrofobi. La porzione idrofoba della molecola penetra nella fase lipidica mentre l'idrofila in quella acquosa, favorendo così l'emulsionamento delle due fasi.

Tali composti sono classificati in detergenti anionici, non ionici e cationici. Solo gli agenti surfattanti cationici sono utilizzati in medicina. Sono stati tuttavia impiegati in ma-

niera eccessiva come a. da applicarsi sulla cute, sui tessuti, sulle mucose, e come d. per materiale medico e chirurgico. Poco irritanti per i tessuti, hanno un'azione rapida; per la loro costituzione chimica penetrano nei tessuti, hanno azione detergente, cheratolitica ed emulsionante.

Gli a. tensioattivi hanno anche degli svantaggi: in primo luogo la loro attività è antagonizzata dai saponi, dai costituenti dei tessuti e dal pus; inoltre, applicati sulla cute hanno la tendenza a formare una sottile pellicola sotto la quale i batteri possono continuare a moltiplicarsi. Non uccidono le spore e hanno un'azione lenta se paragonata con quella dello iodio; inoltre, se usati per un lungo periodo di tempo, possono dare luogo a reazioni allergiche. I materiali di gomma, quali i guanti chirurgici, gli endoscopi e gli oggetti di polietilene e propilene, assorbono gli a. contenenti ammonio quaternario, che vengono utilizzati per sterilizzare detto materiale. Ne risulta che le concentrazioni delle soluzioni utilizzate sono ridotte a tale punto da non avere più l'effetto germicida: si sono verificate, infatti, infezioni ospedaliere causate da materiali conservati in soluzioni non più attive di cloruro di benzalconio.

Sono utilizzati come spermicidi e come deodoranti. Il più utilizzato è il *cloruro di benzalconio* (Steramina G®; Zefirol®): l'attività battericida di tale a. si esplica sui batteri grampositivi e su alcuni gramnegativi, su alcuni funghi e lieviti e sul *Trichomonas vaginalis*. Alcuni ceppi di *Pseudomonas* sono resistenti al cloruro di benzalconio.

Il cloruro di benzalconio è solubile in acqua, alcol e acetone ed è disponibile come soluzione allo 0,133%, tintura e tintura *spray*. È usato anche in colliri alla concentrazione di 0,033 o 0,025%. Si sono verificati casi di irritazioni superficiali e di disturbi visivi in seguito ad applicazioni di soluzioni allo 0,1% di cloruro di benzalconio sulla cornea, per cui pazienti affetti da glaucoma, infezioni oculari, iriti possono avere danni dall'uso di soluzioni contenenti cloruro di benzalconio.

È utilizzato principalmente nella pulizia preoperatoria; di minore efficacia per l'antisepsi di ferite. Raramente si sono avuti effetti collaterali per applicazione topica di cloruro di benzalconio. Può provocare lesioni nella sede di applicazione: da semplice irritazione locale a desquamazione. La tossicità sistemica è in relazione alla struttura ammonica quaternaria, comune a curari e ganglioplegici e pertanto può determinare ipotonia, ipotensione e debolezza muscolare, in seguito a irrigazioni di cavità a scopo antisettico.

Altri surfattanti cationici sono: il *cloruro di metilbenzetonio*, meno irritante del cloruro di benzalconio, usato per la detersione della biancheria e per la polverizzazione sui genitali, sul perineo e sulle aree di intertrigine per evitare dermatiti; il *bromuro di cetiltrimetilammonio* (cetrimide; Cetavlon®) efficace sia sui grampositivi sia, a elevate concentrazioni, sui gramnegativi, inefficace su spore, funghi, virus e batteri acidoresistenti; come gli altri detergenti cationici, può causare sensibilizzazione allergica. La concentrazione della cetrimide per la sterilizzazione della cute è di 0,1-1%. Si usa: nella seborrea, sotto forma di shampoo in soluzione all'1-3%; nella disinfezione preoperatoria, in soluzione allo 0,5% in alcol; per la disinfezione dei cateteri e tubi, in soluzioni allo 0,5-1% nelle quali si immergono gli oggetti per un periodo di tempo non superiore ai 30 min, con successivo lavaggio degli stessi con soluzione fisiologica o acqua. Infine è impiegato per eliminare dalla biancheria dei neonati la flora batterica responsabile delle dermatosi da contatto: dopo aver eliminato totalmente il sapone, il tessuto va immerso nella soluzione del detergente e quindi asciugato senza risciacquarlo al fine di ottenere la massima disinfezione.

Infine è utilizzato il *cloruro di cetilpiridinio* (Cepacol®) sotto forma di collutorio, nelle faringiti e nelle stomatiti in soluzione allo 0,01-0,02% o sotto forma di compresse da 1,5 mg.

Bibliografia

Dukes M. N. G., *Side Effects of Drugs*, Annual 9, 1985, Annual 10, 1986, Annual 11, 1987, Elsevier, Amsterdam.

Goodman Gilman A., Goodman L. S. *et al.* eds., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 1985, 7 ed., Macmillan, New York.

Paroli E., *Farmacologia clinica e tossicologia*, 1985, SEU, Roma.

MARIA CATERINA GRASSI

ANTISTAMINICI [v. vol. II, col. 395]

SOMMARIO

Questa voce è dedicata all'aggiornamento della farmacologia degli antagonisti dei recettori H_1. Per gli antagonisti dei recettori H_2 si rimanda alle voci RANITIDINA, CIMETIDINA, FAMOTIDINA (XIII, 129); NIZATIDINA*.

ANTAGONISTI SELETTIVI DEI RECETTORI H_1-ISTAMINICI

Introduzione

Recentemente la disponibilità di diversi agonisti istaminosimili e di altra natura chimica, come la 2-metilistamina e la 2-(2-piridil)etilamina, che riproducono le risposte mediate dai recettori H_1, insieme alla 4-metilistamina e al dimaprit o all'impromidina, che riproducono quelle mediate dai recettori H_2 (fig. 1), ha fornito ai farmacologi un valido strumento per riesaminare e riclassificare i recettori istaminici

istamina

2-metilistamina

2-(2-piridil)etilamina

4-metilistamina

dimaprit

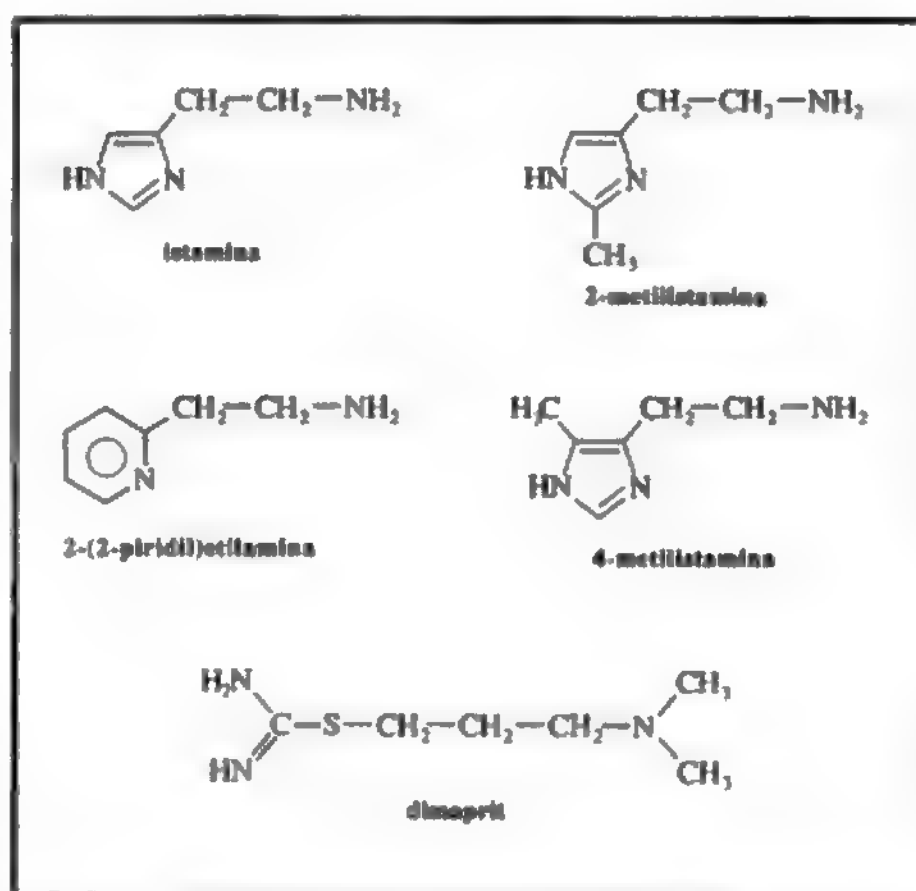



Fig. 1. Struttura dell'istamina e di alcuni antagonisti specifici dei recettori H_1 e H_2.

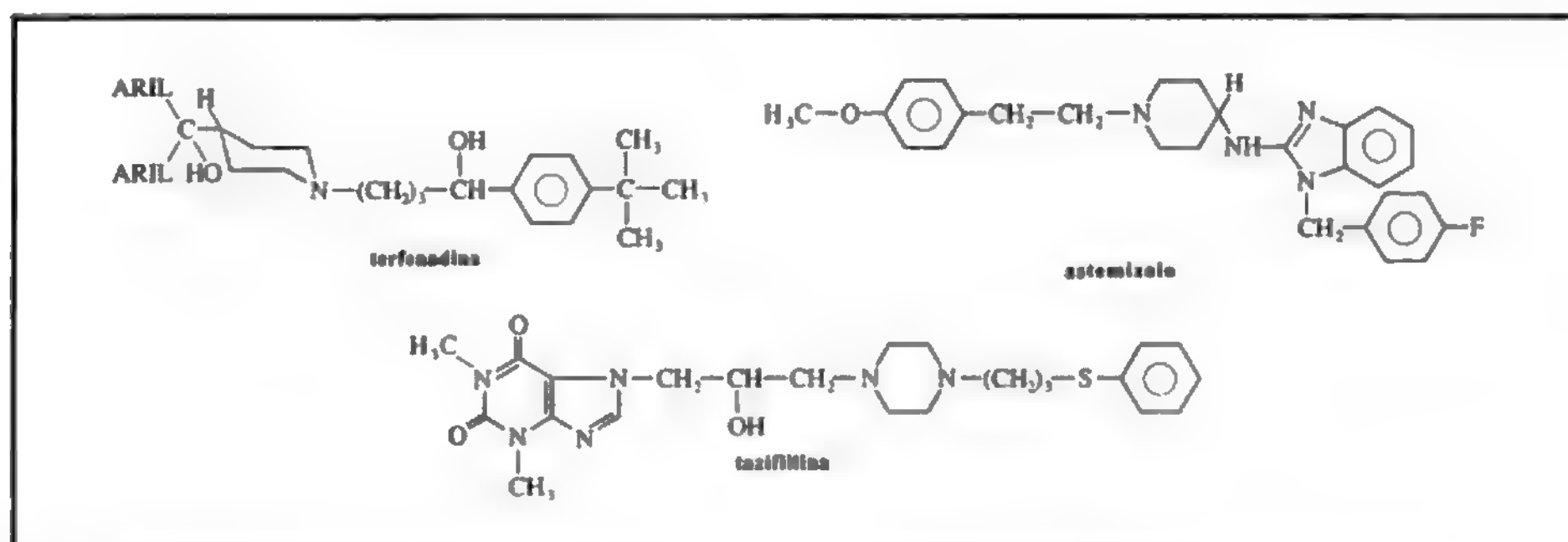



Fig. 2. Formule di struttura di a. H_1 di recente sintesi.

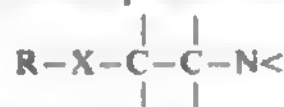
presenti su differenti organi e per individuarne il tipo, la distribuzione e le specifiche funzioni.

Attualmente si ritiene che la stimolazione dei recettori istaminici di tipo H_1 sia responsabile della contrazione della muscolatura liscia degli apparati gastrointestinale e respiratorio, dell'aumento della permeabilità capillare e della conseguente formazione di edemi, come pure delle risposte immediate di ipersensibilità nell'anafilassi e nelle allergie e nella regolazione di certe funzioni del S.N.C. Questi effetti vengono antagonizzati competitivamente dalla pirilamina e dai classici antistaminici, chiamati *H_1-bloccanti* in quanto tali composti occupano i recettori specifici presenti sulle cellule effettrici, e impediscono le azioni H_1-dipendenti dell'istamina.

D'altra parte, la secrezione acida gastrica, il cronotropismo positivo cardiaco, il rilasciamento della muscolatura liscia dell'utero e della colecisti, la funzione secretoria di ghiandole esocrine ed endocrine sembrano essere correlati all'attivazione dei recettori H_2. Altri effetti, come l'ipotensione, causata da vasodilatazione, provengono dal coinvolgimento dei due tipi di recettori istaminici e vengono completamente antagonizzati solo dalla somministrazione contemporanea di bloccanti H_1 e H_2.

Struttura chimica

In generale, i classici H_1-bloccanti appartengono al gruppo delle amine terziarie, basi deboli che vengono largamente assorbite, si distribuiscono in tutti i tessuti e attraversano le barriere ematoencefalica e placentare. A essi si può attribuire la formula generale:

$$R-X-\overset{|}{\underset{|}{C}}-\overset{|}{\underset{|}{C}}-N<$$

in cui R è una porzione aromatica, di solito costituita da 2 anelli fenilici (o l'equivalente) e l'atomo X può essere rappresentato da un atomo di azoto (diamina), un atomo di ossigeno (aminoetere) o un atomo di carbonio (alchilamina). Questa struttura chimica presenta analogie con la molecola dell'istamina e, in particolare, contiene la stessa catena etilenaminica. In base a tale struttura e alla natura dell'atomo X i bloccanti H_1 sono stati classificati in 3 serie principali.

Alla serie delle diamine appartengono i numerosi derivati dell'etilendiamina (pirilamina, mepiramina, tripelennamina, cloropiramina, tonzilamina), i derivati della piperazina (clorciclizina, cinnarizina, meclozina, buclizina) e i derivati della fenotiazina (prometazina, isotipendile, piratiazina).

Alla seconda serie appartengono i derivati aminoalchileteri (difenidramina, dossilamina, meclastina, trimetobenzamide).

Alla terza serie appartengono i derivati aminoalchilici (clorfeniramina, triprolidina).

La ricerca farmaceutica recentemente si è indirizzata verso la sintesi di composti incapaci di superare la barriera ematoencefalica e perciò privi di azioni sul S.N.C. Tra questi si può ricordare la terfenadina, l'astemizolo e la tazifillina (fig. 2).

Farmacologia

Alla diversità chimica degli H_1-antagonisti fa contrasto, invece, una grande omogeneità delle loro proprietà farmacodinamiche, che possono essere riassunte come segue.

a) Un'attività antitossica nella cavia, nel coniglio e nel cane, è esercitata da un'iniezione i. m. di H_1-antagonista contro una o più dosi mortali di istamina. Le varie specie animali, tuttavia, non presentano uguale sensibilità all'istamina né, quindi, agli anti-H_1. I topini si dimostrano poi del tutto refrattari alla protezione conferita dagli anti-H_1, la cui tossicità si somma a quella propria dell'istamina.

b) L'istamina, a dosi tossiche, induce nella cavia un intensissimo broncospasmo, completamente antagonizzato dagli H_1-bloccanti.

c) L'effetto contratturante la muscolatura liscia extravasale da parte dell'istamina viene completamente antagonizzato dai suddetti farmaci. In particolare, l'ileo di cavia, altamente sensibile all'azione dell'istamina, permette di apprezzare la presenza di piccolissime quantità di autacoide e si presta come test biologico per studiare agonisti e antagonisti specifici dei recettori H_1. Gli H_1-bloccanti possono anche antagonizzare le contrazioni indotte sull'ileo di cavia da acetilcolina, ma con una potenza decisamente più bassa e in modo non competitivo. Gli anti-H_1, inoltre, possono esercitare una certa azione rilassante la muscolatura liscia dell'utero, dello stomaco e della vescica di diverse specie animali quando stimolata da istamina.

d) Nell'ambito del distretto vascolare, gli H_1-bloccanti inibiscono sia gli effetti vasocostrittori che quelli vasodilatatori dell'istamina. La vasodilatazione residua riflette il coinvolgimento degli H_2-recettori e può essere soppressa soltanto dalla simultanea somministrazione di farmaci anti-H_2. Gli effetti degli anti-H_1 sulle variazioni indotte dalla istamina a livello della pressione arteriosa sistemica sono simili a quelli esercitati sul distretto vascolare. Inoltre, gli H_1-bloccanti antagonizzano potentemente l'aumento della permeabilità capillare e la formazione dell'edema provocati dall'istamina in seguito al legame con i recettori H_1.

e) Gli anti-H_1 sono in grado di sopprimere selettivamente gli effetti stimolanti dell'istamina sulle cellule cro-

maffini surrenali e sui gangli del sistema nervoso vegetativo.

f) Somministrati insieme all'istamina, sono utilizzati nei test diagnostici della funzione secretoria gastrica in quanto non sono attivi su tale funzione e, nel contempo, diminuiscono gli effetti collaterali dell'istamina stessa. Essi non sembrano inibire significativamente altre secrezioni, quali quella salivare, lacrimale, o di altre ghiandole esocrine, indotte da istamina.

Fisiopatologia dell'istamina

La disponibilità degli anti-H_1 ha portato un significativo contributo al problema sempre discusso della funzione fisiopatologica dell'istamina (v.). Solo recentemente è stato riconosciuto all'istamina un ruolo fisiologico sulla regolazione della secrezione acida gastrica e della microcircolazione distrettuale.

La variabilità delle risposte presentate dagli anti-H_1 nel combattere le manifestazioni allergiche ha permesso di evidenziare che nei fenomeni di ipersensibilità che coinvolgono le reazioni antigene-anticorpo, oltre all'istamina endogena, vengono liberati altri autacoidi. Nell'uomo, gli H_1-bloccanti controllano l'edema e il prurito, mentre sono meno attivi sull'ipotensione e completamente inattivi sulla broncocostrizione allergica causata dalla presenza di leucotrieni. Al contrario, nella cavia, la broncocostrizione è mediata soprattutto dall'istamina e gli anti-H_1 offrono una considerevole protezione. Di più complessa interpretazione risultano invece le osservazioni che riguardano alcuni effetti degli H_1-antagonisti verso le reazioni tubercoliniche cutanee nella cavia e nell'uomo e verso i fenomeni di sensibilizzazione da prodotti chimici.

D'altra parte, è stato documentato che gli anti-H_1 mostrano un'azione protettiva verso vari gruppi di sostanze, come alcuni veleni e tossine, sostanze irritanti, macromolecole, o alcuni alcaloidi, che agiscono nell'organismo come liberatori di istamina.

Un complesso di ricerche di farmacologia clinica ha contribuito a chiarire la corrispondenza tra le azioni degli anti-H_1 nella patologia sperimentale degli animali e in quella umana e ha contemporaneamente permesso di approfondire le conoscenze delle azioni degli anti-H_1 nelle varie manifestazioni patologiche, quali la reattività cutanea allergica provocata, l'oculorinite, l'asma da allergeni esogeni, l'orticaria *a frigore*, la dermografia e la cefalea istaminica provocata.

TAB. I. DOSI E ATTIVITÀ DI ALCUNI ANTISTAMINICI

	Dose (mg × n./*die*)	Proprietà*			
		Attività sedativa	Attività antiemetica	Attività antimuscarinica	Attività anestetica locale
Derivati etilendiaminici					
mepiramina	20-50 (× 3-5)	+/++	+	+	+
tripelennamina	50 (× 1-3)	++			+++
cloropiramina	25-50 (× 2-3)	+			
tonzilamina	50-100 (× 3-4)	+			
Derivati imidazolinici					
antazolina	50-100 (× 3-4)	+		++	++
Derivati fenotiazinici					
prometazina	10-25 (× 2-3)	++++	+++	++	
isotipendile	4-8 (× 3-4)	++			
piratiazina	25-50 (× 3-4)		++	+	
Derivati piperazinici					
clorciclizina	25-50 (× 3)	+/++	++	+	+
cinnarizina		+/++	++	+	+
meclozina	25-50 (× 2)	+	++	++	
buclizina	25-50 (× 1-3)	+	++	+	
Derivati piperidinici					
tenalidina	25-50				++
Derivati ossietilaminici					
difenidramina	25-75 (× 3-4)	+++	++	++	++
bromodifenidramina	25 (× 3-4)	+++	++	+	++
carbinossamina	4-8 (× 3-4)	+/++		+	+
dossilamina	12,5-25 (× 2-3)	++/+++			
meclastina	50-150 (× 2)	+			
trimetobenzamide	100-250 (× 4)	++	++		
Derivati arilalchilaminici					
feniramina	25-50 (× 2-3)	+	++		
clorfeniramina	4-8 (× 2-4)	+/++			
triprolidina	2,5 (× 2-3)	+/++			
Derivati fenindenici					
fenindamina	25 (× 4)	– (stimolante)		+	

* Le attività sono indicate su una scala di valutazione approssimativa: + = debole; ++ = media; +++ = moderata; ++++ = marcata.

Applicazioni terapeutiche

Le affezioni allergiche rappresentano il dominio principale di applicazione di questo gruppo di farmaci. Di grande efficacia nell'orticaria, nell'edema angioneurotico, nell'anafilassi (nella quale i risultati sono favorevoli nell'80% dei casi), nelle riniti vasomotorie, nel raffreddore da fieno (50%), essi dimostrano efficacia nelle dermatiti allergiche (20%), mentre sono scarsamente attivi o del tutto inefficaci nell'asma (1%).

Nelle grandi sindromi allergiche sistemiche, nella malattia da siero, nello stato asmatico e nelle forme severe di dermatiti, gli anti-H_1 non rappresentano, infatti, che una terapia adiuvante accanto ai simpaticomimetici e, soprattutto, ai glicocorticoidi (cortisone, idrocortisone, prednisone e prednisolone, etc.) e alla corticotropina.

Fra le affezioni non allergiche alle quali l'istamina sembra, in certo modo, partecipare e che sono influenzate favorevolmente dagli anti-H_1 citeremo in particolare: le tossinfezioni alimentari, nelle quali un residuo di putrefazione ha provocato un accumulo di istamina; diverse forme di prurito, come il prurito della scabbia e delle punture di insetti; i catarri non allergici e alcune forme di edemi.

Attualmente non è più giustificato l'uso degli anti-H_1 nel raffreddore comune poiché la loro debole azione anticolinergica, che riduce la rinorrea, porta a un effetto prosciugante ritenuto oggi più dannoso che utile.

Mentre l'attività antistaminica si rivela prevalentemente specifica nei derivati della piridiletilendiamina (pirilamina, tripelennamina), essa si associa, in altri farmaci di questo gruppo, con altri effetti che possono contribuire all'azione terapeutica.

Infatti, oltre a un'azione specificatamente antistaminica, si può osservare: *a*) un'attività anticolinergica e sedativa nei derivati alchileteri, che si ricollegano ai farmaci spasmolitici del gruppo della adifenina (difenidramina); *b*) un'attività sedativa, ipnotica, neuroplegica o antipruriginosa nei derivati della fenotiazina (prometazina), nel gruppo degli aminoalchileteri (difenidramina, dossilamina) e in alcuni derivati piperazinici (ciclizina) (per gli effetti centrali questi farmaci trovano impiego nella terapia delle cinetosi); *c*) un'attività psicostimolante di alcuni aminoalchilderivati (clorfeniramina); *d*) un antagonismo nei riguardi della serotonina (ciproeptadina, clorciclizina); *e*) un effetto centrale antiemetico in alcuni derivati della difenidramina e delle fenotiazine (prometazina e piratiazina) (tab. I).

È interessante notare a questo proposito, che la ciproeptadina è usata con buoni risultati nel trattamento dell'anoressia, probabilmente per i suoi effetti antiserotoninici.

Gli anti-H_1 vengono generalmente somministrati per via orale 2 volte al giorno o applicati topicamente; più raramente possono essere somministrati per via e.v. o i.m.

Le reazioni secondarie tossiche dei diversi anti-H_1 sono generalmente abbastanza simili. L'azione di questi farmaci sui centri nervosi si traduce in stanchezza e tendenza al sonno e può comportare la comparsa di vertigini, ronzio auricolare, incoordinazione, affaticamento, visione indistinta e diplopia. Occasionalmente, dopo somministrazione di dosi abituali, si sono osservati, in soggetti sensibili e, più frequentemente, nei bambini, effetti stimolanti, quali insonnia e nervosismo. Un'eccitazione centrale può manifestarsi in seguito ad avvelenamento da anti-H_1 e generalmente sfocia in convulsioni.

Altri effetti collaterali frequenti, oltre a quelli già citati, riguardano l'apparato digerente e consistono in perdita dell'appetito, nausea, vomito, dolori epigastrici, costipazione o diarrea. Infine, applicazioni topiche prolungate possono indurre un'ipersensibilità allergica e portare alla comparsa di dermatiti medicamentose.

Bibliografia

Beaven M. A., in *Histamine: its Role in Physiological and Pathological Process*, 1978, Karger, Basel.
Carruthers S. G., Shoeman D. W. *et al.*, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1978, **23**, 375.
Douglas W., in *Goodman and Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 1985, Macmillan, New York.
Hahn F., *Handbuch der Experimentellen Pharmakologie*, 1978, **18**, 439.
Impicciatore M., Morini G. *et al.*, *Eur. J. Pharmacol.*, 1983, **90**, 23.
Salvaggio J. E., *J.A.M.A.*, 1982, **248**, 2579.
West S., Brandon B. *et al.*, *Pediatrics*, 1975, **56**, 100.

MARIANNINA IMPICCIATORE

ANTITIROIDEI FARMACI [v. vol. II, col. 405]

Vengono classicamente considerati quali farmaci antitiroidei quelli contenenti un gruppo tioureilenico (quali, ad es., il propiltiouracile e il metimazolo) attualmente di più largo impiego negli U.S.A. nel trattamento degli ipertiroidismi.

Tuttavia vengono compresi in tale gruppo non solo i f. a. sopra indicati, ma anche lo iodio, lo iodio radioattivo e il propranololo che A. D. Toft *et al.* (1978) hanno introdotto nella terapia preparatoria dei basedowiani. Quest'ultimo, al pari di ogni altro β-bloccante, non inibisce l'attività funzionale della tiroide; esso riduce di poco la *triiodotironinaemia* (T_3), in quanto inibisce parzialmente la conversione periferica della T_4 (*tiroxina*) a T_3; agisce soprattutto mitigando le manifestazioni cliniche (specie cardiocircolatorie) che sono rinforzate dalle catecolamine; può riuscire utile, in associazione con i f. a. solo in alcuni pazienti e solo nelle primissime fasi della malattia (R. D. Utiger, 1984).

Il propiltiouracile (PTU), il metimazolo (MMI) e il carbimazolo (CBZ) agiscono in ambito tiroideo, non tanto inibendo la perossidasi, quanto fungendo da substrato della perossidasi e venendo, perciò, iodinati e degradati nella stessa tiroide, ma fuori dalla tireoglobulina. Inoltre, tali farmaci modificherebbero beneficamente la storia naturale del morbo di Basedow anche attraverso effetti sul sistema immunitario (cfr. D. S. Cooper, 1984). Quanto, poi, alla capacità di inibire la trasformazione periferica della T_4 in T_3, questa sarebbe prerogativa quasi esclusiva del propiltiouracile, il quale, tuttavia, rispetto al più potente metimazolo, avrebbe l'inconveniente di una minore durata di azione (tempo di dimezzamento, rispettivamente, di 1 e 5 h: cfr. Cooper, 1984).

Per ciò che concerne gli effetti terapeutici, occorre precisare che attualmente non ci sono dati sufficienti per dire che un f. a. dà risultati migliori di un altro. Semmai, il PTU sembra preferibile al MMI nelle donne gravide, perché attraversa la placenta in misura assai minore; lo stesso PTU potrebbe essere adoperato con cautela anche nelle donne che allattano, perché passa nel latte in quantità trascurabile (cfr. D. S. Cooper, 1984). Per contro, il MMI avrebbe il vantaggio di potere essere somministrato in una unica dose giornaliera di 15 mg (A. Shiroozu *et al.*, 1986). Non vi è ancora accordo sulla frequenza delle guarigioni definitive nei basedowiani trattati con f. a. Quasi tutti riportano cifre variabili tra il 40 e il 50%: tuttavia, in molti dettagli, la discordanza dei pareri è notevole. Ad es., alcuni danno cifre di guarigione del 30-40%, indipendentemente dalla durata del trattamento (2-6 mesi o 1-2 anni) (cfr. D. S. Cooper, 1984); altri danno il 31% di guarigione dopo 6 mesi, ma ben l'82% dopo 2 anni di terapia (H. Tamai *et al.*, 1980); altri danno percentuali di guarigione circa doppie con dosi elevate di f. a., le quali tuttavia risultano epatotossiche (J. H. Romaldini *et al.*, 1983).

D'altra parte, per stabilire quali dei basedowiani sono da considerare definitivamente guariti dopo il trattamento con f. a., non ci sono prove sicure ma solo criteri di probabilità,

quali la normalizzazione del titolo di autoanticorpi tiroidei, la normalizzazione della risposta del TSH al TRH e della prova di inibizione con T_3 (cfr. D. S. Cooper, 1984); infine il rapporto T_3 ng/T_4 μg (nel sangue) inferiore a 20 (J. Takamatsu *et al.*, 1986). I più ritengono che il trattamento con i f. a. debba durare 1-2 anni: tuttavia, in casi particolari, la terapia con f. a. può essere protratta per molti anni senza inconvenienti (cfr. D. S. Cooper, 1984).

Per ciò che riguarda gli effetti collaterali occorre precisare che:

a) il più temibile di essi, l'*agranulocitosi* (per fortuna rarissima) viene oggi ritenuta di natura autoimmune piuttosto che tossica (cfr. D. S. Cooper 1984);

b) i *follow-up* a lungo termine hanno permesso di precisare che, nei basedowiani trattati con radioiodio (anche in dosi relativamente piccole), l'ipotiroidismo iatrogenico è presente nel 12% dei casi alla fine del 1° anno; aumenta però gradualmente di frequenza, fino a cifre del 76%, alla fine dell'11° anno di osservazione. Viceversa, un ipotiroidismo iatrogenico — sempre all'11° anno di osservazione — è osservabile nel 27% dei pazienti trattati chirurgicamente e solo nel 2% dei basedowiani guariti a seguito della terapia con f. a. (Sridama *et al.*, 1984).

Riguardo alla scelta dei farmaci e all'eventuale terapia chirurgica, continua a non esserci accordo univoco. La maggioranza degli AA. tuttavia, ritiene che i f. a. quali il PTU e il MMI siano i farmaci di prima scelta in tutti i pazienti con tireotossicosi in atto; utile l'aggiunta, per brevi periodi di tempo, dei β-bloccanti nei pazienti con «crisi tiroidee» o con sintomatologia simpatica particolarmente spiccata.

Una volta raggiunto l'eutiroidismo (in genere, dopo 2-4 mesi), ai f. a. va aggiunto lo iodio per 2-3 settimane (preferibilmente sotto forma di *liquido di Lugol*), se i pazienti debbono essere operati (adenomi tossici, oppure gozzi nodulari particolarmente grossi, ancor più se anche retrosternali). Ai f. a. va sostituito il radioiodio, soprattutto negli adulti e negli anziani (non nelle donne gravide e nei giovanissimi), quando viene rifiutato un lungo trattamento con f. a., oppure quando, dopo un lungo trattamento con i f. a. la tireotossicosi recidiva con facilità, purché tuttavia, il gozzo non sia particolarmente voluminoso e nodulare. Nei rimanenti casi, soprattutto se il gozzo non è molto grande, può essere continuata la terapia con i f. a., anche per un tempo molto lungo.

Per le scelte terapeutiche nel trattamento di diverse varianti della malattia di Basedow, cfr. fig. 2 della voce BASEDOW, MORBO DI*.

V. anche: TIROIDE; IPERTIROIDISMI E IPOTIROIDISMI; PROPRANOLOLO E ALTRI BETABLOCCANTI.

Bibliografia

Cooper D. S., *N. Engl. J. Med.*, 1984, **311**, 1353.
Glinoer D., Hesch D. *et al.*, *Acta Endocrinol. (Copenh.)*, 1987, **115**, Suppl. 285.
Goodman & Gilman, *Le basi farmacologiche della terapia*, 1987, Zanichelli, Bologna.
Patrono V., *Endocrinologia per la clinica*, 1981, 4 ed., Pensiero Scientifico, Roma.
Romaldini J. H. *et al.*, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1983, **57**, 563.
Shiroozu A. *et al.*, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1986, **63**, 125.
Sridama V., McCormick M. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1984, **311**, 426.
Takamatsu J., Kuma K., Mozai T., *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1986, **62**, 980.
Tamai H., Nakagawa T. *et al.*, *Ann. Intern. Med.*, 1980, **92**, 488.
Toft A. D. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1978, **298**, 643.
Utiger R. D., *N. Engl. J. Med.*, 1984, **310**, 1597.

VITO PATRONO

α_1-ANTITRIPSINA: V. ALFA-1 ANTITRIPSINA*.

ANTITROMBINA III

F. *antithrombine III.* - I. *antithrombin III.* - T. *Antithrombin III.* - S. *antitrombina III.*

Definizione

L'antitrombina III (AT III) è un'α_2-globulina che inattiva fisiologicamente le forme attivate di diversi fattori della coagulazione (V. COAGULAZIONE DEL SANGUE*), come la trombina e il fattore X attivato (Xa); la sua azione viene notevolmente accelerata dalla presenza di eparina e di altri proteoglicani. La carenza congenita o acquisita di AT III provoca lo sviluppo di una grave sindrome trombotica, trattabile con un emoderivato specifico.

Caratteristiche chimicofisiche e funzionali

L'AT III è una glicoproteina dal p.m. di 63.700, contenente il 14,7% di carboidrati. Essa è formata da 425 aminoacidi, con 3 ponti disulfurici. La sua sequenza peptidica è molto simile a quella dell'AT III di origine bovina; esistono, inoltre, evidenti omologie tra segmenti di AT III e segmenti di α_1-antitripsina umane, suggerendo una possibile comune origine ancestrale di queste due antiproteasi.

L'AT III, il cui gene strutturale è localizzato sul cromosoma 1, subregione 1q23-q25, viene sintetizzata dalle cellule endoteliali e dagli epatociti, ma si riscontra anche nelle piastrine e in diversi tessuti normali e neoplastici.

Fisiologicamente l'AT III possiede la capacità di inattivare i fattori Xa, XIIa, XIa, IXa e la trombina; tali reazioni hanno un analogo substrato biochimico in quanto tali fattori appartengono al gruppo delle serinaproteasi, cioè degli enzimi proteolitici che posseggono, nel loro centro attivo, la serina: questo aminoacido viene neutralizzato dall'arginina, presente nella molecola dell'AT III, come residuo 382; il legame arginina-serina che si forma tra l'AT III e le singole serinaproteasi ne determina l'inattivazione.

Si comprende così come un unico inibitore, l'AT III, neutralizzi diversi fattori attivati della coagulazione. Tale processo è lento nel tempo, progressivo, ma risulta pressoché istantaneo se l'AT III (o *cofattore eparinico I*) si lega con l'eparina, attraverso un sito comprendente il residuo triptofano-49. In realtà, l'attività anticoagulante svolta dall'*eparina* dipende dalla sua capacità di accelerare in modo marcato la velocità con cui l'AT III neutralizza i diversi fattori attivati della coagulazione. *In vivo*, un'azione analoga all'eparina viene svolta da alcuni proteoglicani (eparansolfato, dermatansolfato) contenuti nelle cellule endoteliali.

Carenze congenite e acquisite

La *malattia da carenza congenita di AT III* si trasmette come carattere autosomico dominante. La maggior parte dei pazienti risulta costituita da eterozigoti, mentre in alcuni neonati sono state descritte possibili condizioni di omozigosi, con grave tromboembolismo, spesso fatale.

Esistono 2 tipi principali di difetto congenito di AT III: il *primo tipo* è caratterizzato da una difettosa sintesi della proteina correlata all'AT III; il *secondo tipo* è dovuto, invece, alla sintesi di una proteina abnorme, non attiva fisiologicamente; la sostituzione aminoacidica può interessare il sito di legame dell'AT III con le serinaproteasi, ovvero il sito di legame con l'eparina. Diversi esempi di entrambi questi due sottotipi di AT III abnormi sono stati descritti in letteratura e per alcuni di essi sono state identificate le sostituzioni aminoacidiche.

La malattia da carenza congenita di AT III si manifesta clinicamente in età giovanile, con trombosi venose profonde, che possono complicarsi con embolia polmonare,

anche fatale; meno frequenti sono le tromboflebiti superficiali e le trombosi arteriose.

Si può poi riscontrare una *carenza acquisita di AT III* in diverse condizioni morbose, come in corso di coagulazione intravascolare disseminata (v.*), terapia eparinica, uso di estroprogestinici, trattamento con asparaginasi, sindrome nefrosica, neoplasie, leucemie, ustioni, insufficienza respiratoria del neonato. Non sempre è evidente una sindrome trombotica, perché spesso sono ridotte anche le componenti procoagulanti del sistema emostatico (piastrine, fattori).

Metodi di studio

Numerosi metodi possono essere impiegati per la valutazione della concentrazione plasmatica dell'AT III. Tali tecniche appartengono a 2 grandi gruppi: il primo costituito dalle *metodiche immunologiche*, che valutano la concentrazione e le caratteristiche molecolari della proteina correlata all'AT III e comprendenti l'immunodiffusione radiale semplice, l'elettroimmunodiffusione, l'immunoelettroforesi bidimensionale, l'isoelettrofocalizzazione; il secondo, rappresentato dai *metodi biologici*, che valutano le diverse attività funzionali dell'AT III; così, alcuni metodi esplorano l'attività inibitrice progressiva nei confronti della trombina o del fattore Xa, altre l'attività di tipo cofattore eparinico, cioè in presenza di eparina. Queste diverse attività possono essere analizzate con tecniche di tipo coagulativo (cioè basate sull'esecuzione di tempi di coagulazione), o con metodi che impiegano substrati cromogenici o fluorogenici, cioè piccoli peptidi, da cui si liberano, per azione della trombina o del fattore Xa, dei frammenti, come la paranitroanilide o l'ac. 5-aminoisoftalico, la cui concentrazione può essere determinata allo spettrofotometro o al fluorimetro.

La concentrazione plasmatica dell'AT III, determinata con uno dei metodi appena ricordati, risulta, nei soggetti normali, pari all'80-120%, ovvero pari a 18-22 mg/dl.

Trattamento dei difetti di AT III

Le carenze congenite o acquisite di AT III, come altre malattie da difetto di sintesi dei fattori della coagulazione, possono essere trattate, innanzi tutto, con una *terapia sostitutiva*. L'AT III, infatti, è presente nel plasma umano fresco congelato, con un'attività lievemente inferiore al valore medio dei soggetti normali (0,8-0,9 U./ml). Inoltre, di recente è divenuto disponibile un emoderivato specifico per l'AT III (Thromb-Hibin® Tim; Kybernin® P). La somministrazione di 0,6-0,8 U. di AT III/kg provoca un incremento medio dell'1% della sua concentrazione plasmatica. Inoltre, in relazione alla lunga emivita dell'AT III trasfusa (58-76 h), è possibile somministrare l'emoderivato ogni 24-48 h, in modo da mantenere la concentrazione dell'AT III, nel singolo paziente, superiore all'80%.

La terapia sostitutiva è indicata nei pazienti con carenza congenita e con trombosi in atto, o in preparazione di interventi chirurgici o di parti; e nei soggetti con carenza acquisita, con trombosi in atto, o in preparazione di interventi o di parti, ovvero con condizioni morbose in cui l'elevato rischio di immediate trombosi (coagulazione intravascolare disseminata, terapia eparinica) rende assolutamente consigliabile il rapido raggiungimento di normali concentrazioni plasmatiche di AT III.

Nei soggetti con carenza congenita è necessario poi attuare una *profilassi* per tutta la vita, mediante la somministrazione di anticoagulanti orali, in modo da raggiungere livelli medi di attività protrombinica pari al 35-45%. È infatti ormai chiaramente documentato che tale trattamento riduce in modo drastico, o fa scomparire del tutto, lo sviluppo di trombosi nei soggetti carenti. Gli anticoagulanti orali sono controindicati esclusivamente nelle donne in gravidanza; in tali pazienti la prevenzione delle trombosi può essere attuata con la somministrazione sottocutanea di eparina calcica a basse dosi.

Bibliografia

Bock S. C., Prochownik N., *Blood*, 1987, **70**, 1273.
Brunel F., Duchange N. *et al.*, *Am. J. Hematol.*, 1987, **25**, 223.
De Moerloose P. A., Reber G. *et al.*, *Thromb. Haemost.*, 1987, **57**, 154.
De Stefano V., Leone G. *et al.*, *Haemostasis*, 1987, **17**, 195.
Drijfhout H. H., Knot E. A. R., Ten Cate J. W., *Haemostasis*, 1987, **17**, 286.
Mannucci P. M., Boyer C. *et al.*, *Br. J. Haematol.*, 1982, **50**, 531.
Mannucci P. M., Tripodi A., Mari D., *Haematologica*, 1984, **69**, 730.
Swart C. A. M., Nijmeyer B. *et al.*, *Thromb. Haemost.*, 1984, **52**, 66.
Vikydal R., Korninger C. *et al.*, *Thromb. Haemost.*, 1985, **54**, 744.

GIUSEPPE M. GANDOLFO E LAURA CONTI

ANTIVIRALI: ACICLOVIR*; AMANTADINA (I, 1375); INTERFERONE*; IODODESOSSIURIDINA (VII, 2459); METISAZONE (IX, 1071); RIBAVIRINA*; VIDARABINA (XV, 2037); ZIDOVUDINA (XV, 2388).

ANTRACICLINE

F. *anthracyclines*. - I. *anthracyclines*. - T. *Anthracyclinen*. - S. *antraciclinas*.

Le antracicline costituiscono una classe di sostanze ad attività antitumorale isolate originariamente da colonie di streptomiceti (*Streptomyces peucetius* var. *caesius*). Sono quindi prodotti di origine naturale. Le a., i cui capostipiti sono la daunorubicina e la doxorubicina, costituiscono gli esempi più interessanti della ricerca italiana nel settore della chemioterapia antitumorale.

La doxorubicina (v.*) possiede un ampio spettro di attività antitumorale ed è largamente impiegata con alto grado di efficacia terapeutica in svariate forme tumorali umane. La daunorubicina, che possiede uno spettro di attività più limitato rispetto a quello della doxorubicina, viene impiegata principalmente nelle leucemie. È interessante notare come la differenza dal punto di vista della struttura chimica tra daunorubicina e doxorubicina, pur essendo minima (un gruppo idrossilico in più nella doxorubicina), abbia portato a differenze marcate tra i due farmaci nella loro efficacia antitumorale.

Le a. sono, dal punto di vista chimico, delle strutture complesse costituite da un nucleo tetraciclinico legato a uno zucchero (daunosamina). Il loro meccanismo d'azione è da ricondursi, essenzialmente, a un'azione intercalante a livello della molecola del DNA di cui inibiscono le funzioni. Tuttavia anche altri meccanismi di azione sono stati proposti, tra cui marcate alterazioni a livello della membrana cellulare. Le a., interferendo nelle funzioni del DNA, hanno i loro maggiori effetti durante la fase S del ciclo cellulare; tuttavia la loro azione citotossica si svolge anche a carico delle altre fasi.

Le a., somministrate per via e.v., scompaiono rapidamente dal plasma e si distribuiscono largamente a livello dei tessuti (in particolare: cuore, reni, fegato, polmoni e milza). Non attraversano la barriera ematoencefalica. Vengono metabolizzate principalmente dal fegato ed eliminate attraverso la bile. Una minima quantità viene eliminata attraverso l'emuntorio renale. I principali metaboliti delle a. sono il daunorubicinolo e il doxorubicinolo (13-idrossiderivati). Questo tipo di metabolizzazione è più importante per la daunorubicina che per la doxorubicina.

Dal punto di vista terapeutico, mentre la daunorubicina è ampiamente utilizzata nel trattamento delle leucemie acute di tipo mieloide e linfoide, la doxorubicina è impiegata in numerosi tumori solidi, tra i quali il carcinoma mammario, il carcinoma ovarico, i sarcomi delle parti molli e ossei e i linfomi.

Le a. hanno un quadro di manifestazioni tossiche assai simile. La mielodepressione (leucopenia, trombocitopenia) e la cardiotossicità sono certamente le più rilevanti. Tuttavia, mentre la mielodepressione nel trattamento dei tumori solidi non è un effetto desiderabile, nel trattamento delle leucemie lo diventa in quanto rientra appunto nell'effetto terapeutico richiesto, che è quello di distruggere le cellule leucemiche sia circolanti che midollari.

La cardiomiopatia indotta da a. si manifesta sia in forma acuta, con alterazioni reversibili del ritmo e della conduzione, sia in forma cronica, all'accumularsi di dosaggi successivi di farmaco, fino a giungere allo scompenso cardiaco congestizio grave, difficilmente reversibile. La cardiotossicità viene, nella pratica clinica, tenuta sotto adeguato controllo, da un lato evitando di raggiungere dosi totali cumulative di farmaco superiori ai 450-550 mg/m^2, dall'altro sorvegliando frequentemente la funzione cardiaca con metodiche, relativamente specifiche, quali l'ecocardiografia e l'angiocardioscintigrafia. Altre manifestazioni tossiche includono la nausea e il vomito, la perdita di capelli e le mucositi.

In questi ultimi anni, proprio al fine di ridurre la tossicità di questi farmaci sono stati sviluppati nuovi derivati delle due a. progenitrici; tra questi, l'epirubicina e l'idarubicina hanno avuto un esteso sviluppo clinico e si sono dimostrate caratterizzate da un migliore indice terapeutico rispetto alla doxorubicina e alla daunorubicina.

Bibliografia

Arcamone F., Franceschi G. *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, 1969, **13**, 1007.

Arcamone F., *Doxorubicin, Anticancer Antibiotics*, in *Medicinal Chemistry, A Series of Monographs*, 1981, Academic Press, New York.

Blum R. H., Carter S. K., *Ann. Intern. Med.*, 1974, **80**, 249.

Carter S. K., Di Marco A. *et al.* eds., *International Symposium on Adriamycin*, 1972, Springer, Berlin.

Di Marco A., Gaetani M. *et al.*, *Tumori*, 1963, **49**, 203.

Di Marco A., Gaetani M., Scarpinato B., *Cancer Chemother. Rep.*, 1969, **53**, 33.

Jones B. *et al.*, *Cancer Chemother. Rep.*, 1972, **56**, 729.

Ogawa M., Muggia F. M., Rozencweig M. eds., *Adriamycin; Its Expanding Role in Cancer Treatment*, in *Proc. Int. Symp. on Adriamycin, Hakone, Japan*, 1984, Excerpta Medica, Amsterdam.

Proceedings of the Fifth New Drug Seminar on Adriamycin (Washington, D.C. 1974) and the Adriamycin New Drug Seminar (San Francisco, 1975), in *Cancer Chemother., Rep. Part. 3*, vol. 6, No. 2, Oct. 1985.

Weil M. *et al.*, *Cancer Res.*, 1973, **33**, 921.

FABRIZIO GANZINA

AORTA [v. vol. II, col. 499]

ANEURISMA DISSECANTE DELL'AORTA

SOMMARIO

Definizione

L'aneurisma dissecante dell'aorta (v. anche: ANEURISMI, I, 2209; ANEURISMI*) è caratterizzato da uno scollamento longitudinale tra il terzo medio e il terzo esterno della tunica media. L'ematoma dissecante inizia generalmente a livello di una lacerazione dell'intima che solo in rari casi (4-5%) non è identificabile (Hirst *et al.*, 1958).

Incidenza

La dissezione dell'a. è poco frequente, ma non rara, con incidenza stimata di circa 5-10 casi/milione/anno, mentre l'incidenza nel materiale autoptico varia dallo 0,5 all'1% (Doroghazi *et al.*, 1983).

Classificazione

La classificazione degli aneurismi dissecanti dell'a. si fonda sull'estensione e sulla sede della lesione intimale e sulla durata (acuta se verificatasi da meno di 2 settimane, cronica oltre tale periodo). La classificazione più nota è quella di DeBakey (1965), che distingue 3 varianti anatomiche: nei tipi I e II la lacerazione intimale è localizzata nell'a. ascendente, in genere pochi centimetri al di sopra della valvola aortica. Nel tipo I l'ematoma si estende oltre l'a. ascendente, mentre nel tipo II l'ematoma è confinato al

Classificazione di Miller *et al.*
tipo A
tipo B
tipo I
tipo II
tipo III
Classificazione di DeBakey

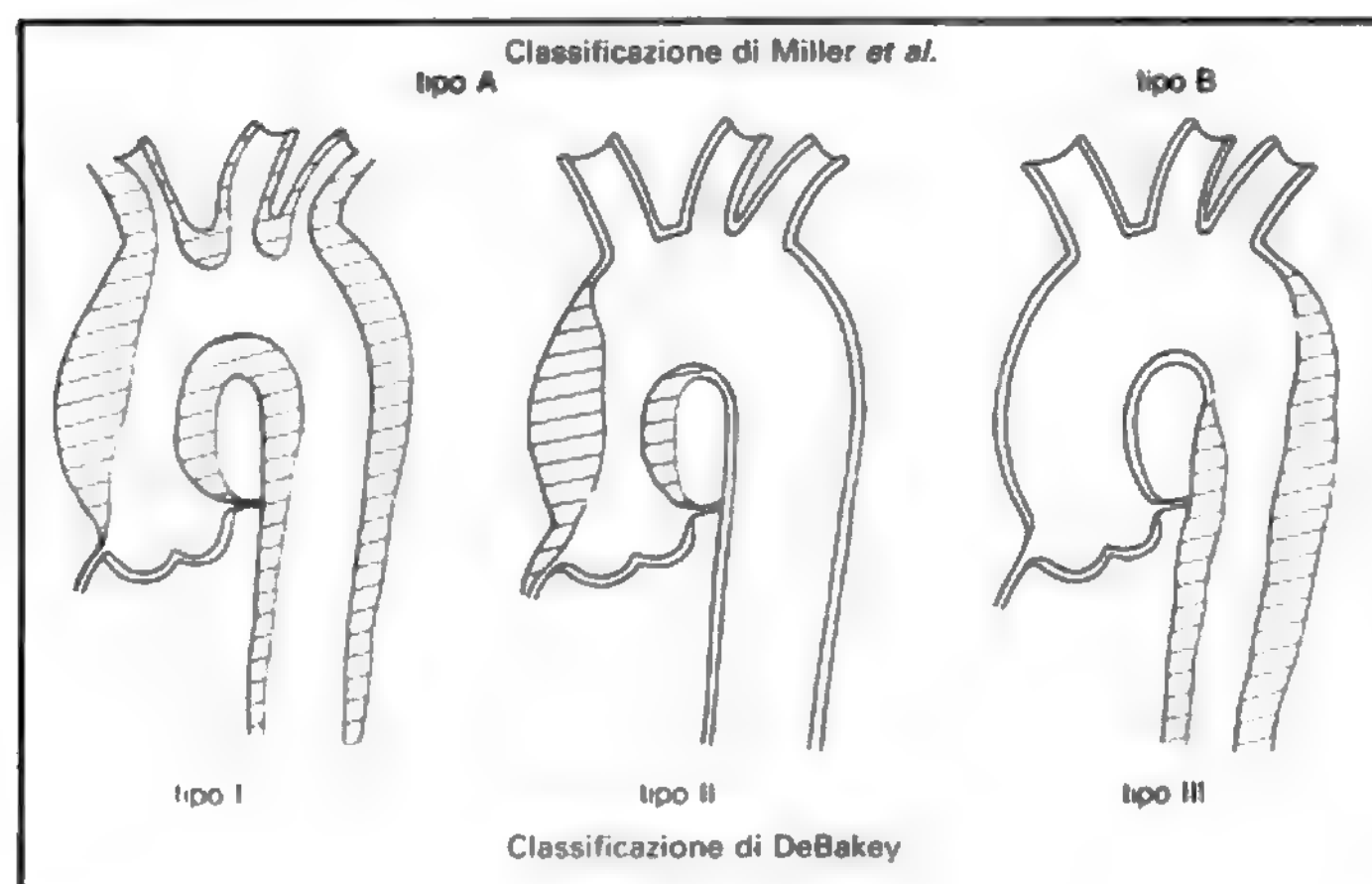



Fig. 1. Aneurisma dissecante dell'a. secondo la classificazione di Miller *et al.*, 1979. Tipo A: dissezione che interessa l'a. ascendente; comprende i tipi I (a. ascendente, arco e a. discendente) e II (a. ascendente isolata) di DeBakey. Tipo B: dissezione localizzata all'a. discendente; corrisponde al tipo III di DeBakey.

primo tratto aortico. Nel tipo III l'ematoma origina nell'a. discendente, più frequentemente subito dopo l'origine dell'arteria succlavia sinistra.

La classificazione più recente proposta dai cardiochirurghi americani di Stanford (D. C. Miller *et al.*, 1979) distingue gli aneurismi dissecanti, indipendentemente dalla sede della lesione intimale, in base alla presenza (tipo A) o all'assenza (tipo B) di interessamento dell'a. ascendente (fig. 1).

Etiologia

L'etiologia della dissezione aortica è sconosciuta. Si ritiene che vari fattori concausali intervengano su di un prerequisito importante, e cioè la degenerazione della tunica media. La medionecrosi cistica descritta da Erdheim (J. Erdheim, 1929), caratterizzata da frammentazione delle fibre elastiche, perdita di cellule muscolari liscie e accumulo di sostanza mucoide in spazi pseudocistici, è la lesione più frequentemente riscontrata in casi di dissezione aortica esaminati autopticamente.

È molto discusso il ruolo, primitivo o secondario, delle alterazioni degenerative della media nel determinismo della dissezione: alterazioni istologiche simili sono state infatti riscontrate in individui senza dissezione e aumentano di frequenza con l'aumentare dell'età dei soggetti esaminati (Schlatmann e Becker, 1977).

Nella sindrome di Marfan (R. Mohr, 1984) e in altre malattie ereditarie del tessuto connettivo come la sindrome di Ehlers-Danlos (Imahori *et al.*, 1969), le alterazioni strutturali giustificano da sole la dissezione aortica, che si verifica solitamente in giovane età. Il difetto strutturale, trasmesso in modo autosomico dominante, consisterebbe in un'alterata formazione e stabilizzazione dei legami crociati tra le subunità delle fibre collagene, causa, quindi, di precoci ed estese lesioni soprattutto del tessuto elastico (P. A. Abraham *et al.*, 1982; R. J. Boucek *et al.*, 1981). Negli altri casi di aneurisma dissecante dell'a. si riconoscono fattori concausali che, oltre a scatenare l'evento, possono essere in grado di indebolire la struttura della tunica media attraverso uno stress emodinamico sostenuto nel tempo. In questi casi, e in particolare oltre i 40 anni, le lesioni sono prevalentemente a carico degli elementi muscolari, con necrosi cellulare, scompaginazione e perdita di tenuta degli elementi elastici (R. M. Doroghazi *et al.*, 1983).

Le principali condizioni che si associano a dissezione aortica sono: *a)* l'ipertensione arteriosa, presente addirittura nel 70% dei casi (W. C. Roberts, 1981); *b)* la gravidanza (F. J. Cavanzo *et al.*, 1969) (il 50% delle donne colpite in età inferiore a 40 anni è in gravidanza), con maggior frequenza nell'ultimo trimestre e nel periodo *postpartum*; *c)* malattie della valvola aortica: valvola aortica bicuspide (W. D. Edwards *et al.*, 1978), stenosi aortica (T. Fukuda *et al.*, 1976) e dell'arco aortico (coartazione, anche associata a sindrome di Turner [J. T. Lie, 1982]); *d)* i traumi, soprattutto quelli endoluminali durante cateterismo arterioso e quelli intraoperatori (D. A. Murphy *et al.*, 1985).

L'aterosclerosi non sembra predisporre in modo particolare alla dissezione che solo nel 4-5% dei casi si verifica in corrispondenza di una placca (A. E. Hirst *et al.*, 1958). Sono state infine segnalate forme familiari di dissezione aortica (C. A. Warnes *et al.*, 1985), in assenza di ovvie stigmate somatiche riferibili a malattie del connettivo. Bisogna comunque tener presente che possono esistere forme fruste di sindrome di Marfan con prevalenti manifestazioni cardiovascolari senza evidenti caratteristiche scheletriche e oculari della malattia (C. B. Loeppky *et al.*, 1981). V. anche: MARFAN, SINDROME DI (IX, 431).

Patogenesi

La degenerazione della tunica media determina una ridotta resistenza e compattezza della parete aortica; su questa situazione agiscono le forze idrodinamiche della corrente sanguigna, in particolare l'ampiezza dell'onda pulsatile generata dalla contrazione cardiaca (dP/dt) e la pressione arteriosa sistolica (Prokop *et al.*, 1970), causando la lacerazione intimale. Questa è più frequentemente localizzata nel primo tratto dell'aorta ascendente (60%) e a livello dell'istmo aortico (30%), ma può anche essere in sedi multiple. L'ematoma dissecante si può propagare, in conseguenza delle forze idrodinamiche descritte, fino a varia distanza, prevalentemente in senso anterogrado, e può infine rompersi nel lume arterioso attraverso una lacerazione intimale secondaria, oppure all'esterno nel sacco pericardico, nella pleura, nello spazio retroperitoneale (A. E. Hirst *et al.*, 1958). La sede della rottura esterna è condizionata dal tipo di dissezione, prevalendo l'emopericardio negli aneurismi dell'a. ascendente. Nei casi in cui si crea una lacerazione secondaria, attraverso la quale il sangue può rientrare nel lume arterioso vero, l'ematoma può stabilizzarsi e il falso lume può essere rivestito da uno strato pseudointimale e anche venire organizzato e obliterato da un processo trombotico. L'ematoma dissecante, propagandosi, può estendersi ai rami collaterali dell'a.; questi, d'altra parte, possono essere ostruiti per compressione da parte del falso lume o a opera di un brandello intimale ribaltato. L'ematoma può inoltre propagarsi prossimalmente e dilatare l'*anulus* aortico, oppure interessare prevalentemente un seno di Valsalva facendo prolassare una cuspide aortica, il che determina una grave insufficienza aortica acuta.

Quadro clinico

La dissezione aortica colpisce più gli uomini delle donne (rapporto 2-3:1) e ha un massimo di incidenza nel 6°-7° decennio (W. C. Roberts, 1981). I pazienti con dissezione prossimale sono in genere più giovani. In età infantile o giovanile la dissezione si verifica, in genere, in presenza di fattori predisponenti, quali cardiopatie congenite o malattie generalizzate del tessuto connettivo.

Il sintomo di presentazione più frequente (90% dei casi) è il dolore, in genere di elevata intensità; può essere toracico anteriore, più frequente nelle dissezioni con interessamento dell'a. ascendente, o in sede interscapolare, ed è spesso accompagnato da disturbi neurovegetativi, quali sudorazione, nausea, vomito, angoscia, lipotimia (E. E. Slater e R. W. DeSanctis, 1976). Il dolore può cambiare localizzazione con l'estendersi della dissecazione. Modalità di presentazione meno comuni comprendono lo scompenso cardiaco dovuto a insufficienza aortica acuta massiva, la sincope (tamponamento cardiaco, shock), segni neurologici centrali (emiparesi, emiplegia, amaurosi, afasia) o periferici (paraplegia, ischemia periferica acuta) conseguenti a compressione dei rami aortici o da neuropatia ischemica. La pressione arteriosa è più frequentemente normale o alta. Valori pressori bassi si riscontrano prevalentemente in caso di dissezione prossimale (20% dei casi) e possono essere correlati a shock ipovolemico da emorragia interna, a tamponamento cardiaco o a shock cardiogeno da insufficienza aortica massiva. Un'assenza o una differente ampiezza dei polsi periferici (ad es. fra i polsi radiali destro e sinistro) è un segno fisico relativamente frequente dovuto a un coinvolgimento asimmetrico dei rami aortici.

Un soffio diastolico da insufficienza aortica è presente nel 50-70% dei casi di dissezione dell'a. ascendente e nell'8-10% delle dissezioni di tipo B. Sono invece rari i segni fisici di pericardite (W. C. Roberts, 1981).

Le alterazioni tardive degli indici bioumorali (anemia, leucocitosi modesta, aumento della bilirubinemia e delle latticodeidrogenasi, coagulopatia da consumo) sono legate al sequestro e all'emolisi del sangue nel falso lume.

Diagnosi

Nel contesto di un quadro clinico appropriato (fattori predisponenti) e dei segni clinici sovraesposti, la diagnosi di dissezione aortica è confermata dalla radiografia del torace, dall'ecocardiogramma e dall'angiografia aortica. Nei pazienti adulti, in assenza di stigmate marfanoidi, la diagnosi differenziale con l'infarto miocardico viene sospettata in base alla negatività dell'ECG e degli enzimi di citonecrosi miocardica. Nella dissezione acuta, e soprattutto nei soggetti giovani, l'a. non risulta necessariamente allargata alla radiografia del torace. Il falso lume, infatti, si può estendere a scapito del lume vero, facendo aumentare poco il calibro totale dell'a. Inoltre, gli aneurismi della radice aortica, che predispongono alla dissezione, possono rimanere misconosciuti alla radiografia del torace, nascosti entro la *silhouette* cardiaca. Può risultare più utile nell'evidenziare modificazioni suggestive di dissezione aortica il confronto di radiogrammi seriati, come anche la dislocazione di eventuali calcificazioni lamellari dell'a. oltre 5 mm internamente rispetto al suo profilo esterno. Alla radiografia del torace possono anche essere presenti versamento pericardico o pleurico, prevalentemente a sinistra (Earnest *et al.*, 1979).

L'ecocardiografia nei suoi vari approcci, e in particolare la metodica transesofagea (R. Engberding, 1987), permette di visualizzare la dilatazione dell'a., echi lineari supplementari nella sua parete, versamento pericardico. La metodica Doppler (S. Iliceto, 1987) è inoltre utile per evidenziare flussi turbolenti nel falso lume e diagnosticare l'insufficienza aortica.

L'aortografia retrograda è l'unica metodica in grado di definire contemporaneamente la sede della lacerazione intimale, l'estensione della dissezione, la sua relazione con i rami collaterali aortici e la severità dell'eventuale insufficienza aortica. La possibilità con questa tecnica di visualizzare il falso lume dipende dal fatto che in esso circoli sangue e che l'iniezione del mezzo di contrasto avvenga a monte della lesione intimale primitiva. Si distinguono, pertanto, segni diretti (*flap* intimale e doppio lume) e segni indiretti (compressione del vero lume, ispessimento della parete aortica, piccola fuoriuscita di contrasto a livello dell'ulcerazione, posizione anomala del catetere, assenza o comparsa tardiva dei rami collaterali dal lato del falso lume (J. G. Arciniegas *et al.*, 1981) (fig. 2). Lo studio angiografico deve comprendere diverse iniezioni per esaminare tutte le porzioni dell'a. ed evidenziare eventuali multiple lacerazioni intimali. La tomografia computerizzata e la risonanza magnetica nucleare non sostituiscono validamente l'aortografia al momento della diagnosi per una scarsa definizione anatomica, ma possono risultare invece utili per monitorare nel tempo una dissezione cronicizzata (Moncada *et al.*, 1981).

Fig. 2. Dissezione aortica di tipo A. Aortografia: proiezione obliqua anteriore sinistra 60°. L'iniezione in a. ascendente visualizza una fuoriuscita di mezzo di contrasto dal lume vero nel lume falso che appare più tenuamente opacizzato. In corrispondenza dei tronchi epiaortici, mal definiti, si delinea un *flap* intimale. Il ventricolo sinistro (VSn) si opacizza in via retrograda per la presenza di insufficienza aortica severa.

Evoluzione e prognosi

Il 3% dei pazienti con dissezione aortica acuta muore immediatamente e, in assenza di trattamento, il 21% entro 24 h, il 60% a 2 settimane, il 90% a 3 mesi (Hirst *et al.*, 1958). La principale causa di morte è la rottura esterna dell'ematoma con emorragia o, più frequentemente, con tamponamento cardiaco. La dissezione si può anche risolvere con la ricanalizzazione e la endotelizzazione del falso lume e risultare come riscontro autoptico molti anni dopo (A. S. Conston, 1949).

Terapia

La terapia medica della dissezione aortica ha lo scopo di arrestare la progressione dell'ematoma. Per i meccanismi idrodinamici già considerati (Prokop *et al.*, 1970), questo si può ottenere abbassando l'ampiezza dell'onda sfigmica (dP/dt) con farmaci inotropi negativi e riducendo i valori di pressione arteriosa con farmaci ipotensivi (M. V. Wheat, 1983; K. A. Eagle *et al.*, 1988). Tutti i pazienti con sospetta dissezione aortica dovrebbero essere ricoverati in unità di cura intensiva, monitorati, anche in modo invasivo, e trattati con betabloccanti e ipotensivi quali il nitroprussiato di sodio o il trimetafano. Ottenuta una stabilizzazione con la terapia medica, il paziente deve essere sottoposto ad aortografia diagnostica.

Per il trattamento chirurgico, v. quanto ampiamente detto sotto la voce ANEURISMI*. A questo proposito va tenuto presente che i risultati chirurgici sono in genere superiori a quelli medici in caso di dissezione di tipo A, mentre la terapia medica offre maggiori vantaggi rispetto a quella chirurgica nelle dissezioni di tipo B non complicate secondo la classificazione di Miller *et al.* (A. Appelbaum *et al.*, 1976). La sopravvivenza ospedaliera è di circa il 60% per pazienti con dissezione prossimale trattati chirurgicamente e dell'80% per quelli con dissezione distale trattati con terapia medica. Per quanto riguarda gli aneurismi dissecanti cronici, la sopravvivenza è superiore all'80%, indipendentemente dal tipo di terapia (D. C. Miller *et al.*, 1979).

In caso di ectasia anuloaortica in pazienti con sindrome di Marfan o forme simili, l'intervento chirurgico è ovviamente indicato prima che si verifichino le complicanze (R. Di Bartolomeo *et al.*, 1985); è noto, infatti, che l'età media di vita di questi pazienti è intorno al 4° decennio e che le cause di morte più frequenti sono la rottura o la dissezione aortica.

In alcuni pazienti con coesistente insufficienza aortica sono indicate, qualora non sia possibile effettuare interventi ricostruttivi, sostituzioni valvolari aortiche servendosi di condotti valvolati. Dopo una dissezione aortica, i pazienti trattati sia in via medica sia in via chirurgica devono essere sottoposti a terapia cronica con betabloccanti e farmaci ipotensivi. Questi pazienti sono infatti a rischio di una nuova dissezione aortica o di una rottura di un ematoma stabilizzato. Tra i farmaci a disposizione, sono controindicati i vasodilatatori arteriolari puri in quanto aumentano la portata cardiaca e il dP/dt, mentre buoni risultati sono stati riportati in seguito alla somministrazione di calcioantagonisti (Eagle *et al.*, 1988).

Per il trattamento chirurgico degli aneurismi dell'a., v. ANEURISMI*, v. anche: ARTERIE*.

Bibliografia

Abraham P. A. *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 1982, **70**, 1245.
Appelbaum A., Karp R. B., Kirklin J. W., *Ann. Surg.*, 1976, **183**, 296.
Arciniegas J. G., Soto B., Little W. C., Papapietro S. E., *Am. J. Cardiol.*, 1981, **47**, 890.
Boucek R. J., Noble N. L., Gunja-Smith Z., Butler W. T., *N. Engl. J. Med.*, 1981, **305**, 988.
Cavanzo F. J. *et al.*, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1969, **105**, 567.
Conston A. S., *Arch. Pathol.*, 1949, **48**, 309.
DeBakey M. E., Henly W. S. *et al.*, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1965, **49**, 130.
Di Bartolomeo R., Gargiulo G. *et al.*, *Arch. Chir. Torac. Cardiovasc.*, 1985, **7**, 474.
Doroghazi R. M., Slater E. E., *Aortic Dissection*, 1983, McGraw-Hill, New York.
Eagle K. A., DeSanctis R. W., in Braunwald E. ed., *Heart Disease*, 1988, Saunders, Philadelphia, p. 1546.
Earnest F., Muhm J. R., Sheedy P. F., *Mayo Clin. Proc.*, 1979, **54**, 43.
Edwards W. D., Leaf D. S., Edwards J. E., *Circulation*, 1978, **57**, 1022.
Engberding R., *Am. J. Cardiol.*, 1987, **59**, 717.
Erdheim J., *Virchows Arch. Pathol. Anat.*, 1929, **273**, 454.
Fukuda T., Tadavarthy S. M., Edwards J. E., *Circulation*, 1976, **53**, 169.
Hirst A. E., Johns V. J., Kime S. W., *Medicine*, 1958, **37**, 217.
Iliceto S., *Circulation*, 1987, **75**, 748.
Imahori S., Baunerman R. M. *et al.*, *Am. J. Med.*, 1969, **47**, 967.
Lie J. T., *Am. Heart J.*, 1982, **103**, 1077.
Loeppky C. B., Alpert M. A. *et al.*, *Chest*, 1981, **79**, 116.
Miller D. C., Stinson E. G. *et al.*, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1979, **78**, 365.
Mohr R., *J. Cardiovasc. Surg.*, 1984, **25**, 566.
Moncada R., Churchill R. *et al.*, *Lancet*, 1981, **1**, 238.
Murphy D. A. *et al.*, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1985, **85**, 247.
Prokop E. K., Wheat M. W. jr., Palmer R. F., *Circ. Res.*, 1970, **27**, 121.
Roberts W. C., *Am. Heart J.*, 1981, **101**, 195.
Schlatmann T. J. M., Becker A. E., *Am. J. Cardiol.*, 1977, **39**, 13.
Slater E. E., DeSanctis R. W., *Am. J. Med.*, 1976, **60**, 625.
Vecht R. J., Besterman E. M. M., Bromley L. L., Eastcott H. H. G., Kenyon J. R., *Am. Heart J.*, 1981, **102**, 1087.
Warnes C. A., Kirkman P. M., Roberts W. C., *Am. J. Cardiol.*, 1985, **55**, 236.
Wheat M. W., *Intensive Drug Therapy*, in Doroghazi R. M., Slater E. E., *Aortic Dissection*, 1983, McGraw-Hill, New York.

ELISABETTA VARANI, GAIA MAGNANI
E CARLO MAGELLI

APPENDICE CECALE [v. vol. II, col. 558]

Errata-corrige

a) Il rimando di col. 566 a PERITONEO E MESENTERE è errato: *leggasi* V. PERITONITI.
b) Le ricorrenze alle coll. 567-568 del termine «punto di MacBurney» sono errate: *leggasi* «punto di McBurney».

APUD: V. SISTEMA APUD (XIV, 408); PARANEURONI (XI, 1034); APUDOMA*.

APUDOMA

F. *apudome*. - I. *apudoma*. - T. *Apudom*. - S. *apudoma*.

Apudoma, termine utilizzato a indicare le neoplasie originate dalle cellule APUD (*Amine Precursor Uptake and Decarboxilation*; V. PARANEURONI; SISTEMA APUD), è sinonimo di *tumore neuroendocrino*, denominazione, quest'ultima, oggi preferita. Nella loro accezione originale le espressioni *a.* e *tumore neuroendocrino* venivano utilizzate a indicare un ristretto numero di neoplasie, quali i paragangliomi e i feocromocitomi, di cui erano note l'origine da elementi provenienti dalle neurocreste (origine neuroectodermica) e la produzione di fattori ormonali (peptidi e amine biogene) ritrovabili, in condizioni di normalità, in strutture nervose (centrali o periferiche) o in cellule endocrine. Oggi, APUD ha un significato unicamente funzionale, avendo perso il connotato embriologico, e il termine *a.* viene riferito a un'ampia gamma di neoplasie, per lo più di origine non neuroectodermica, a comportamento clinico e grado di differenziazione istologica assai variabili. Caratteri comuni agli a. sono la produzione di neuromodulatori e/o dei relativi precursori, il possesso di particolari corredi enzimatici e di speciali recettori e di membrana.

La diagnosi di a. avviene, di norma, in due momenti successivi: in un primo momento sono ricercati segni di differenziazione neuroendocrina; in un secondo, i prodotti di secrezione.

Marcatori neuroendocrini

Lo studio è diretto all'individuazione di organuli citoplasmatici specializzati (granuli secretori) mediante l'osservazione diretta (indagini ultrastrutturali) o particolari tecniche istochimiche (impregnazioni argentiche) o la ricerca immunocitochimica di costituenti non ormonali (cromogranine [fig. 1], secretogranine); i risultati sono soddisfacenti nei casi in cui il tumore è discretamente differenziato (molti granuli secretori, sintesi e accumulo del prodotto di secrezione), dubbi quando la neoplasia ha grado elevato di anaplasia (pochi granuli, sintesi, ma non accumulo). Nel se-

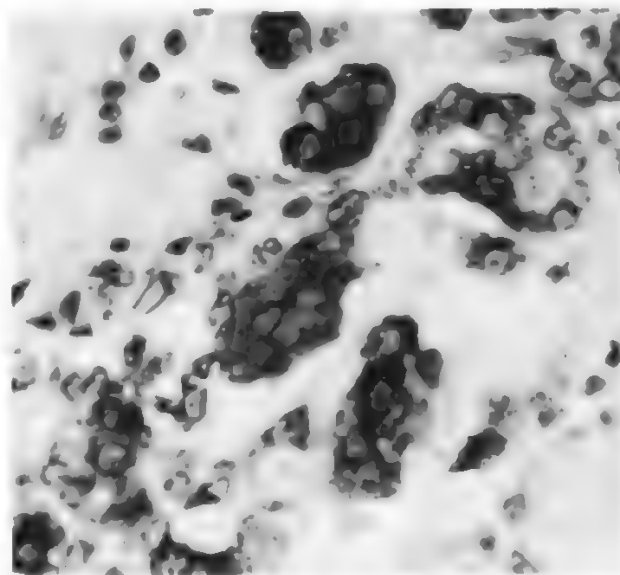



Fig. 1. Carcinoma midollare della tiroide reattivo all'anticorpo anticromogranina A. (300 ×; immunoperossidasi, contrasto nucleare con ematossilina).

condo caso è indispensabile poter dimostrare un'attività sintetica di tipo neuroendocrino ricercando particolari corredi enzimatici (enolasi neuronale specifica).

Marcatori secretori

Le cellule neuroendocrine, così come le neoplasie da esse originate, vengono classificate sulla base del prodotto di secrezione: è così possibile ascrivere all'insorgenza di una neoplasia la comparsa di una particolare sindrome clinica. Uno stesso peptide può essere prodotto da neoplasie a differenti origine, morfologia e comportamento biologico; emblematico, in questo senso, è il caso del peptide intestinale vasoattivo (VIP), che può essere ritrovato sia in tumori pancreatici (sindrome di Verner-Morrison), sia in ganglioneuromi o ganglioblastomi retroperitoneali. Inoltre, in una stessa neoplasia, e talora in una stessa cellula neoplastica, sono presenti più peptidi.

L'a. può elaborare peptidi tipici (fig. 2) o atipici (secrezione ectopica) per la sede in cui si origina; nel primo caso spesso si tratta di tumore benigno (adenoma), cui non si accompagna una sindrome clinica; nel secondo, di un tumore a maggiore aggressività (ad es., carcinomi pancreatici a basso grado secernenti gastrina, fattore ectopico per la sede, nella sindrome di Zollinger-Ellison). Ciò vale, soprattutto, per i tumori del tratto gastroenteropancreatico e del sistema respiratorio, ma non per i tumori ipofisari, di norma citologicamente benigni, spesso secernenti e determinanti la comparsa di sindromi endocrine, la cui prognosi va riferita alle dimensioni che condizionano la radicalità dell'intervento chirurgico.

A. sono stati descritti in sedi assai diverse (tab. I), in tessuti a elevata concentrazione di cellule endocrine, così come in quelli ove, nell'adulto, la componente endocrina è scarsa o nulla. Accanto ai feocromocitomi e ai paragangliomi, fra i tumori neuroendocrini più studiati, ricordiamo, a livello pancreatico, gli adenomi secernenti insulina, glucagone, somatostatina e polipeptide pancreatico e i carcinomi (a basso grado di malignità) producenti gastrina (v. ZOLLINGER-ELLISON, SINDROME DI) e VIP (v. VERNER-MORRISON, SINDROME DI) e, a livello del tratto gastroenterico, i carcinoidi originati dalle cellule enterocromaffini (porzioni terminali dell'ileo; v. CARCINOIDE) e quelli dalle cellule a polipeptide pancreatico (sigma-retto) e i gastrinomi (antro gastrico, duodeno-digiuno).

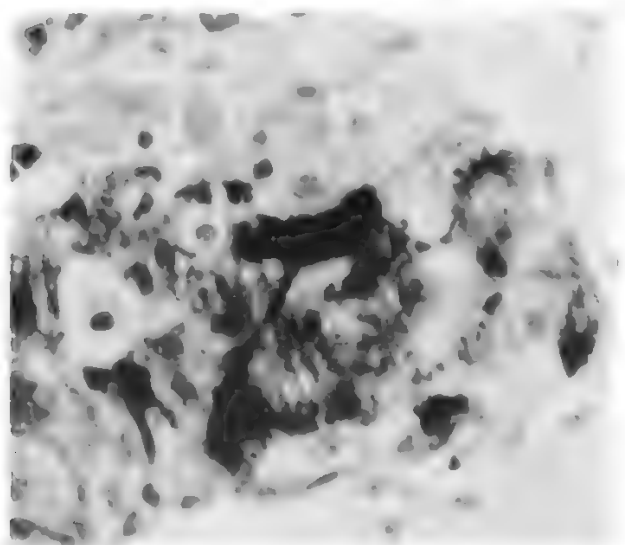



Fig. 2. Immunoreattività per il peptide calcitonina in un carcinoma midollare della tiroide. (500 ×; immunoperossidasi, contrasto nucleare con ematossilina).

TAB. I. TUMORI ORIGINATI DAL SISTEMA ENDOCRINO DIFFUSO DI PIÙ FREQUENTE RISCONTRO

Sede	Tumori
Cute	Merkelomi
Polmone, laringe	Carcinoidi argentaffini e argentofili
Esofago	Carcinoidi argentaffini e argentofili
Stomaco	Carcinoidi argentaffini e argentofili, somatostatinoma, gastrinoma
Intestino tenue	Carcinoidi argentaffini, somatostatinoma, gastrinoma
Appendice cecale	Carcinoidi argentaffini
Intestino crasso	Tumori a glicentina e polipeptide pancreatico, carcinoidi argentaffini
Fegato e vie biliari	Carcinoidi argentaffini, gastrinomi
Pancreas	Insulinoma, glucagonoma, PPoma, gastrinoma, somatostatinoma, carcinoidi argentaffini, VIPoma
Prostata, uretra	Carcinoidi argentaffini
Timo	Carcinoidi argentaffini
Glomo carotideo, gangli simpatici, paragangli simpatici	Chemodectomi, paragangliomi
Midollare del surrene	Feocromocitomi
Tiroide	Carcinoma midollare

Gli a. delle vie respiratorie sono rappresentati dai cosiddetti *tumourlets* degli AA. di lingua inglese, dai carcinoidi e dai carcinomi indifferenziati; i tumori ipofisari secernono uno o più ormoni propri di questa sede (GH, PRL, gonadotropine, TSH, ACTH) o loro frammenti (adenomi secernenti catene α delle gonadotropine).

Bibliografia

Bishop A. E. *et al.*, *Gastroenterology*, 1982, **83**, 902.
Capella C. *et al.*, *Cancer*, 1983, **52**, 1860.
Hassoun J. *et al.*, *Am. J. Pathol.* 1984, **14**, 56.
Heitz Ph. U. *et al.*, *Histochemistry*, 1982, **13**, 263.
Long R. G. *et al.*, *Br. Med. J.*, 1981, **282**, 1767.
Rosa P. *et al.*, *J. Cell Biol.*, 1985, **101**, 1999.
Solcia E. *et al.*, in Fenoglio C. M., Weinstein R. S., Kaufman N. eds., *New Concepts in Neoplasia as Applied to Diagnostic Pathology*, 1986, Williams & Wilkins, Baltimore, p. 242.
Winkler H., Apps D. K., Fischer-Colbrie R., *Neuroscience*, 1986, **18**, 261.

ROBERTO BUFFA, AMBROGIO GINI, PAOLO MARÈ E MAURIZIO SALVADORE

ARABINOSILCITOSINA [v. vol. II, col. 614]

La dimostrazione che le leucemie acute non linfoidi divenute resistenti all'arabinosilcitosina (citarabina, ARA-C) rispondono a dosi elevate dello stesso farmaco, ha condotto in questi ultimi anni all'adozione, come trattamento di prima linea della *leucemia acuta mieloblastica* (LAM), di schemi terapeutici con *dosi molto elevate* di farmaco, fino a 15 volte e più le dosi abituali. Si usano, in genere, posologie varianti tra 2 e 3 g/m^2 somministrate con infusioni di 1-3 h, ogni 12 h, per 4-7 giorni.

Le esperienze cliniche realizzate hanno messo in evidenza la possibilità di ottenere un miglioramento della percentuale di remissioni complete (fino all'80-90%), special-

mente se l'ARA-C veniva associata alla daunomicina. In questi ultimi anni l'ARA-C è divenuto così il farmaco più importante nella terapia di induzione della LAM. La stessa ARA-C viene utilizzata nella terapia di mantenimento post-remissione della LAM, in genere associata alla 6-tioguanina, nel tentativo di prolungare la remissione, ottenendo in tal modo una sopravvivenza complessiva del 17-25%, superiore a quella dei pazienti non trattati.

Migliori risultati si sono ottenuti con schemi di intensificazione, precoce e/o tardiva, del trattamento dopo la remissione volti a eliminare *foci* residui della malattia e a prevenire la resistenza al farmaco. Anche in queste condizioni, come durante il trattamento di induzione della remissione, è stata usata l'ARA-C ad alte dosi. I risultati delle varie ricerche condotte in tutto il mondo parlano di un miglioramento consistente sia in termini di prolungamento della remissione che in termini di sopravvivenza.

Era ovvio aspettarsi da questa nuova modalità terapeutica un aumento della tossicità ed è quanto si è regolarmente verificato con il riscontro di una maggiore incidenza di tossicità midollare, del tratto gastroenterico e del S.N.C.

Particolarmente importante è il rilievo della tossicità a carico del S.N.C. con le alte dosi cumulative di ARA-C (> 24 g/m^2), manifestantesi con segni cerebrali e soprattutto cerebellari (atassia, etc.) in circa il 7% dei pazienti, soprattutto se di un'età superiore a 50 anni e per somministrazioni ripetute di farmaco.

L'ARA-C ad alto dosaggio è stata impiegata anche in alcuni schemi di combinazione per il trattamento dei *linfomi non-Hodgkin* a intermedia ed elevata malignità. Lo scopo dell'inclusione dell'ARA-C era quello di poter sfruttare le sue caratteristiche di farmaco fasespecifico per una massima e precoce citoriduzione e quelle di penetrabilità nel liquor al fine di ottenere una prevenzione delle localizzazioni al S.N.C. I risultati fin qui conseguiti hanno messo in evidenza come l'ARA-C possa essere utile in questo contesto, anche se manca la definizione esatta del suo ruolo in una terapia di combinazione che ha prodotto risultati sovrapponibili a quelli delle terapie considerate oggi standard.

Le alte dosi di ARA-C sono state impiegate anche nella chemioterapia dei *tumori solidi*, generalmente considerati resistenti alle dosi standard di ARA-C. Il farmaco è stato usato in associazione al cisplatino per cercare di sfruttare il sinergismo d'azione tra i due composti, ben documentato *in vitro*. Purtroppo non si è potuta ancora dimostrare un'efficacia certa della combinazione, anche per la limitatezza degli studi finora condotti e riguardanti in genere pazienti già pesantemente pretrattati e quindi di difficile valutazione.

Un approccio terapeutico di segno opposto riguarda l'uso di *basse dosi* di ARA-C, convenzionalmente intese intorno ai 10 mg/m^2 e generalmente somministrate in infusione continua per 7-21 giorni. Questo metodo è stato delineato per poter ridurre la tossicità complessiva del farmaco, ma anche per poter sfruttare in clinica la capacità dell'ARA-C a basse dosi, dimostrata dal punto di vista sperimentale, di indurre una differenziazione degli elementi cellulari leucemici. Dalle osservazioni preliminari di Moloney (1981), numerose esperienze sono state condotte con l'ARA-C a basse dosi, in pazienti leucemici anziani o in cattive condizioni generali e che quindi non avrebbero potuto sopportare trattamenti intensivi, oppure in pazienti con sindromi mieloproliferative considerabili preleucemiche, che, come è noto, male rispondono ai trattamenti standard. I risultati sono stati a volte incoraggianti (risposte dal 10 al 50%) ma difficili da giudicare per l'eterogeneità delle condizioni morbose: richiedono comunque ulteriori conferme, specialmente nel caso delle sindromi preleucemiche, perché la possibile correzione dell'anormalità midollare, senza i pericoli e le complicanze di ipoplasie protratte, sarebbe ovviamente di grande significato.

Una *via di somministrazione* relativamente nuova dell'ARA-C è quella *intracavitaria* e più frequentemente *intraperitoneale*. L'ARA-C rappresenta un farmaco quasi ideale per tale modalità di somministrazione in quanto, dopo l'assorbimento a livello peritoneale, viene rapidamente deaminata nel fegato così che le concentrazioni di farmaco ottenibili nel peritoneo sono molto più alte di quelle della circolazione sistemica. Ne derivano un potenziale intenso effetto citotossico su eventuali neoplasie intracavitarie, specie se di limitata estensione, e una ridotta tossicità sistemica.

Tale effetto, per un farmaco fasespecifico come l'ARA-C, potrebbe essere massimo per prolungate esposizioni a basse dosi e ciò potrebbe realizzarsi con un'infusione continua, una volta superate le difficoltà e le possibili complicanze delle ripetute manipolazioni.

Le esperienze cliniche finora condotte e riguardanti l'uso intraperitoneale dell'ARA-C, in genere associato al cisplatino, nel trattamento del *carcinoma ovarico* (malattia minima residua dopo chirurgia e/o chemioterapia sistemica), hanno dimostrato la fattibilità di tale modalità terapeutica ma anche la necessità di ulteriori esperienze per meglio definirne il ruolo e le modalità ottimali di esecuzione.

Bibliografia

Curtis J. E., Messner H. A., Minden M. D., *J. Clin. Oncol.*, 1987, **5**, 532.
Desforges J. F., *N. Engl. J. Med.*, 1983, **309**, 1637.
Feun L., Sevin B., Savaraj N., *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 1987, **6**, 521.
Freireich E. J., *Editorial*, in *J. Clin. Oncol.*, 1987, **5**, 523.
Herzig R. H., Hines J. D. *et al.*, *J. Clin. Oncol.*, 1987, **5**, 927.
Herzig R. H., Wolff S. N. *et al.*, *Blood*, 1983, **62**, 361.
Longo D., DeVita V., Duffey P., *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 1987, **6**, 811.
Moloney W. C., Rosenthal D. S., *Hämatol. Bluttransfus.*, 1981, **26**, 59.
Preisler H., Royer G., *Semin. Oncol.*, 1985, **12**, 1.
Schulz M. J., Kingston R. E., Ramos R., *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 1987, **6**, 442.

MAURIZIO TONATO

ARBOVIRUS [v. vol. II, col. 623]

Sotto tale termine veniva collocata una ampia serie di virus caratterizzati dalla capacità di replicarsi in cellule sia di ospiti invertebrati che vertebrati, realizzando così cicli alternati di replicazione virale in artropodi ematofagi e ospiti vertebrati, fra cui spesso l'uomo.

Tali virus un tempo chiamati *Arbovirus* (forma contratta delle parole *arthropod-borne-virus*) sono ora distribuiti in due famiglie: *Togaviridae* (di cui gli *Alfavirus* e i *Flavivirus* sono propriamente a.) e *Bunyaviridae*.

Gli alfavirus corrispondono agli a. di «gruppo A», mentre i flavivirus corrispondono agli a. di «gruppo B».

V. anche: BUNYAVIRUS*; FLAVIVIRUS*; TOGAVIRUS (XIV, 2386).

Bibliografia

Porterfield J. B., *Alfavivirus, Flavivirus e Bunyavirus*, in Zuckerman A. J., Banatvala J. E., Pattison J. R. eds., *Virologia clinica*, 1988, Centro Scientifico Torinese, Torino.

RED.

ARDS

Sigla acronima inglese della *Adult Respiratory Distress Syndrome* con la quale si indica una condizione caratterizzata da gravissima insufficienza respiratoria, da severa

ipossiemia sistemica e da edema polmonare interstiziale e alveolare.

Il termine ARDS è stato adottato in base all'ipotetica analogia patogenetica con la malattia delle membrane ialine del neonato denominata RDS (*Respiratory Distress Syndrome*), ipotesi che poi è stata dimostrata non valida.

Per la trattazione dell'argomento, si rinvia a RESPIRATORIO APPARATO (XIII, 930-936) e al relativo aggiornamento (v. RESPIRATORIO APPARATO*).

Bibliografia

Ashbaugh D. G. *et al.*, *Lancet*, 1967, **2**, 319.
Fein A. *et al.*, *Crit. Care Clin.*, 1986, **2**, 429.
Fowler A. A. *et al.*, *Ann. Intern. Med.*, 1983, **98**, 593.
Murray F. J. *et al.*, *Ann. Rev. Respir. Dis.*, 1988, **138**, 720.
Petty L., *Ann. Rev. Respir. Dis.*, 1988, **138**, 724.
Stephenson A. H., *Ann. Rev. Respir. Dis.*, 1988, **138**, 714.

RED.

ARENAVIRUS

F. *arenavirus*. - I. *arenavirus*. - T. *Arenavirus*. - S. *arenavirus*.

La famiglia *Arenaviridae* comprende 13 virus, suddivisi in specie virali del mondo antico e del nuovo mondo (tab. I). Nell'ambito di ciascun gruppo, i virus sono correlati da somiglianze nel genoma, nelle proteine strutturali e nella composizione antigenica. Il prototipo del primo gruppo è il virus della coriomeningite linfocitaria (v.), mentre il prototipo del secondo gruppo è il virus Tacaribe, tanto che le specie del nuovo mondo sono conosciute anche come «complesso Tacaribe».

Gli arenavirus circolano in natura fra varie specie di roditori e pipistrelli e la loro epidemiologia è notevolmente influenzata dalle condizioni ecologiche e ambientali che governano le popolazioni dei loro ospiti naturali. Questi ultimi sviluppano facilmente infezioni croniche e rappresentano i serbatoi per la trasmissione dei virus all'uomo, il

TAB. I. DIFFUSIONE E OSPITI VERTEBRATI DEI PRINCIPALI ARENAVIRUS

Virus	Diffusione	Ospite vertebrato (roditori e pipistrelli)
	Specie del mondo antico	
Coriomeningite linfocitaria	Tutto il mondo	*Mus musculus*
Lassa	Africa occidentale	*Mastomys natalensis*
Mobala*	Africa centrale	*Praomys jacksonii*
Mopeia*	Mozambico, Zimbabwe	*Mastomys natalensis*
	Specie del nuovo mondo	
Amapari	Brasile	*Oryzomys goeldi* *Neacomys guianae*
Flexal	Brasile	*Oryzomys* (varie specie)
Junin	Argentina	*Calomys laucha* *Calomys musculinus* *Akodon azarae*
Latino	Bolivia	*Calomys callosus*
Machupo	Bolivia	*Calomys callosus*
Parana	Paraguay	*Oryzomys buccinatus*
Pichinde	Colombia	*Oryzomys albigularis*
Tacaribe	Trinidad	*Artibeus literatus* *Artibeus jamaicensis*
Tamiami	Florida	*Sigmodon hispidus*

* Simili al virus Lassa

TAB. II. CARATTERISTICHE GENERALI DEGLI ARENAVIRUS

Morfologia

Virioni sferici, pleomorfi con pericapside
Capside a simmetria elicoidale. Diametro 110-130 nm

Acido nucleico

RNA monocatenario; 2 segmenti a struttura circolare di 4,8 e $2,4 \times 10^3$ nucleotidi
Proteine del nucleocapside spaziate periodicamente lungo la catena di RNA
RNA ribosomale 18 S e 28 S e un piccolo RNA 7 S di origine cellulare sono presenti nel virione

Proteine virioniche

Due glicoproteine del pericapside di 72 e 40×10^3 d; due proteine interne non glicosilate di 70 e 200×10^3 d che rappresentano, rispettivamente, la proteina associata al nucleocapside e la RNA-polimerasi RNA-dipendente. In alcune specie è presente una fosfoproteina di 72×10^3 d

Emoagglutinazione

Assente

Diagnosi

Isolamento del virus in colture di cellule e ricerca degli anticorpi con test sierologici

quale, generalmente, viene contagiato per contaminazione con gli escrementi degli animali infetti. Soltanto nel caso della febbre di Lassa (v.), la più contagiosa delle malattie da a., il virus si trasmette per contagio interumano diretto.

A differenza dei togavirus (v.) e dei bunyavirus (v.*), gli a. non vengono trasmessi da artropodi vettori. Le infezioni da a. nell'uomo sono spesso asintomatiche e i virus non hanno una spiccata attività citopatogena. Tuttavia i virus Junin e Machupo, agenti, rispettivamente, della febbre emorragica argentina e boliviana e i virus della coriomeningite linfocitaria e della febbre di Lassa producono malattie che possono assumere un decorso grave e talvolta fatale.

Le caratteristiche strutturali degli a. sono riportate nella tab. II.

Una peculiarità unica di questi virus è quella di contenere all'interno della particella virale alcuni ribosomi cellulari che impartiscono ai virioni un aspetto granulare e sabbioso (lat. *arena* 'sabbia'), dal quale la famiglia ha tratto il nome.

Gli a. sono ribovirus a genoma negativo, non infettante, costituito da una sequenza nucleotidica complementare all'RNA messaggero. Perciò essi possiedono una RNA-polimerasi RNA-dipendente o transcriptasi associata al virione che, dopo l'esposizione dell'ac. nucleico, trascrive l'RNA messaggero virale necessario per iniziare l'infezione.

Bibliografia

Bishop D. H. L., *Replication of Arenaviruses and Bunyaviruses*, in Fields B. N. ed., *Virology*, 1985, Raven, New York, p. 1083.
Ginsberg H. S., *Togaviruses, Bunyaviruses and Arenaviruses*, in Davis B. N., Dulbecco R. *et al.* eds., *Microbiology*, 1980, 3 ed., Harper & Row, New York, p. 1177.
Johnson K. M., *Arenaviruses*, in Fields B. N. ed., *Virology*, 1985, Raven, New York, p. 1033.
Rawls W. E., Leung W. C., *Arenaviruses*, in Fraenkel-Conrat H., Wagner R. R. eds., *Comprehensive Virology*, vol. 14, 1979, Plenum, New York, p. 157.
Zuckerman A. J., Banatvala J. E., Pattison J. R., *Virologia clinica*, 1988, Centro Scientifico Torinese, Torino.

GIUSEPPE BARBANTI BRODANO

ARITMIE [v. vol. II, col. 671]

SOMMARIO

Meccanismi di insorgenza delle aritmie

I meccanismi che sono alla base della genesi delle aritmie sono fondamentalmente: 1) un disturbo della formazione dell'impulso; 2) un disturbo della conduzione dell'impulso; 3) una combinazione di entrambi. I mezzi diagnostici disponibili in clinica non permettono un'esatta definizione del meccanismo elettrofisiologico responsabile dell'a. o delle sue basi ioniche: è importante quindi premettere che sul piano strettamente clinico è possibile esprimersi soltanto in termini di probabilità di presenza di un meccanismo rispetto all'altro.

Disturbo della formazione dell'impulso

È definito come alterazione della frequenza di scarica del *pacemaker* normale (nodo senoatriale) oppure come scarica di un *pacemaker* ectopico che controlla il ritmo atriale o ventricolare. L'emergenza di un ritmo ectopico viene in genere inibita (soppressa) dalla scarica del nodo senoatriale e compare soltanto quando tale scarica raggiunge una frequenza bassa o si blocca a un qualsiasi livello tra nodo del seno e *pacemaker* ectopico. In altre condizioni, la frequenza di scarica di un *pacemaker* latente può accelerare e prendere il controllo del ritmo cardiaco: ciò può verificarsi per l'accelerazione o il rallentamento di un *pacemaker* normale o per l'intervento di un *pacemaker* anormale.

a) *Alterato automatismo.* – Un alterato automatismo può originare da cellule con ridotto potenziale diastolico massimo. In condizioni normali l'automatismo è proprietà di un certo tipo di cellule cardiache (tessuto di conduzione) mentre le cellule atriali e ventricolari non danno origine a depolarizzazioni diastoliche spontanee e, quindi, a impulsi spontanei. Tuttavia, quando il potenziale di membrana di fibre atriali o ventricolari è ridotto sperimentalmente a circa −50/−60 mV, compaiono depolarizzazioni diastoliche spontanee che danno inizio a un potenziale d'azione tipo risposta lenta. Una riduzione del potenziale di membrana che porta allo sviluppo di un alterato automatismo può essere indotta da diverse condizioni patologiche. Perché il potenziale d'azione così generato si propaghi nell'atrio, nel ventricolo o nelle fibre di Purkinje è necessario che la conduttanza di membrana al K^+ sia bassa. Le a. dovute ad alterato automatismo possono essere ritmi di scappamento atriali, giunzionali o ventricolari (lenti), alcuni tipi di tachicardie atriali (da digitale), ritmi giunzionali accelerati (tachicardia non parossistica giunzionale), ritmi idioventricolari e la parasistolia.

b) *Attività triggerata.* – L'attività «triggerata», termine introdotto da Cranefield, è l'attività di *pacemaker* secondaria a un impulso precedente senza il quale essa sarebbe quiescente. Non è, quindi, una depolarizzazione spontanea come si osserva nell'automatismo. L'attività triggerata dipende dalla presenza di postpotenziali transitori che possono comparire durante o al termine di un potenziale di azione e dare origine a un impulso propagato se raggiungono il potenziale soglia (fig. 1).

Fig. 1. *Postpotenziali precoci* indotti da caffeina in fibra di Purkinje di cane. Nel riquadro di sinistra (*A*) è rappresentato il potenziale d'azione in condizioni di base. Nel riquadro di centro (*B*), è possibile osservare il prolungamento della fase di ripolarizzazione del potenziale d'azione indotto dalla caffeina (100 mg) (*postpotenziale precoce*) che, nel riquadro di destra (*C*), determina una ripolarizzazione incompleta con la comparsa di attività «triggerata». Il tracciato in basso rappresenta la forza della contrazione.

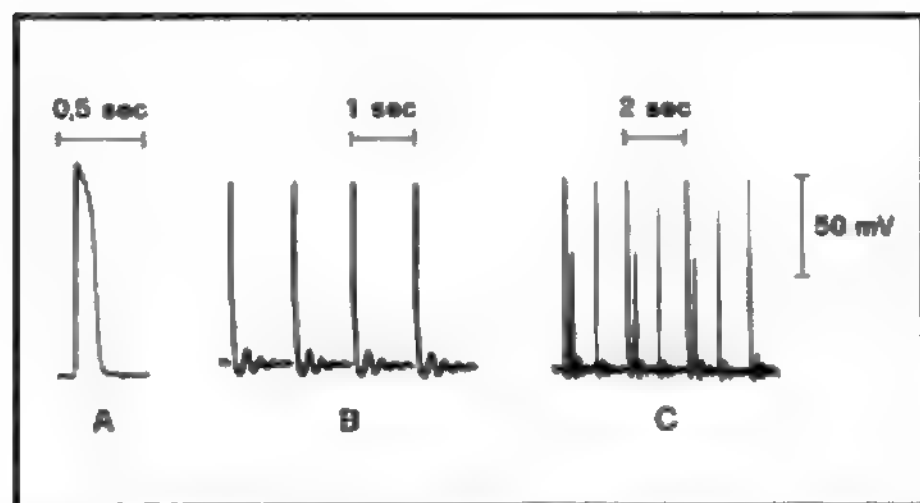
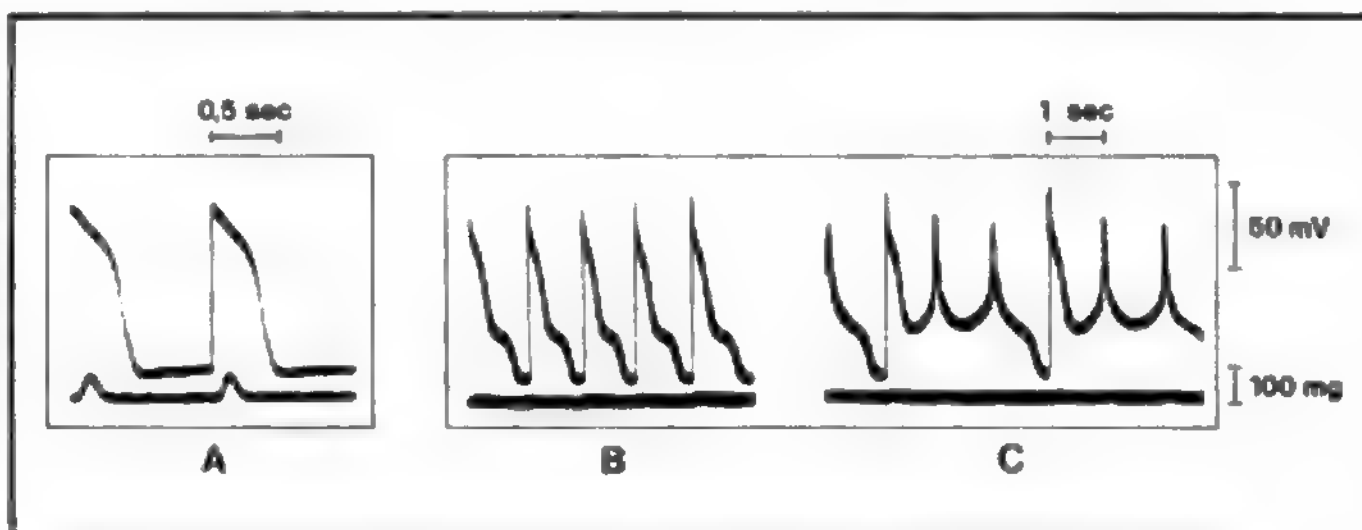



Fig. 2. *Postpotenziali tardivi* indotti da metildigossina in muscolo papillare di cavia. In *A* è rappresentato un potenziale d'azione in condizioni di base. In *B* si osservano potenziali oscillatori (tardivi) indotti dalla digitale (metildigossina; 2 × 10[illegible] *M*) che danno origine ad attività «triggerata» (*C*). (*Per gentile concessione del Dr. Marco Di Gennaro, Istituto di Geriatria, Università Cattolica, Roma*).

I postpotenziali responsabili dell'attività triggerata sono distinti in precoci (fig. 1) e tardivi (fig. 2).

I *postpotenziali precoci* sono potenziali che insorgono durante la fase 2 (basso potenziale di membrana) o 3 (alto potenziale di membrana) della ripolarizzazione. Durante la fase 2 non è inducibile alcuna attività triggerata mentre essa può comparire durante la fase 3. I postpotenziali precoci si sviluppano durante potenziali d'azione con normale potenziale diastolico. Essi sono stati osservati in tessuti cardiaci isolati in diverse condizioni sperimentali (infusione di catecolamine, ridotta concentrazione di K^+, acidosi, ridotta concentrazione di calcio, ipossia, etc.).

È stato documentato che i postpotenziali durante la fase 3 sono bradicardia-dipendenti e ritmi sostenuti da attività triggerata di questo tipo si comportano come ritmi da alterato automatismo per quanto riguarda la loro risposta all'extrastimolo o al *pacing* a elevata frequenza. È stato suggerito così che a. da alterato automatismo e da attività triggerata da postpotenziali precoci riconoscono probabilmente un meccanismo simile per il loro mantenimento.

Da un punto di vista clinico si è ipotizzato che i postpotenziali precoci (fase 3) possano avere un ruolo nella genesi delle tachicardie da QT lungo (torsione di punta) e in altre a. bradicardia-dipendenti. La rilevanza clinica dei postpotenziali precoci (fase 2) è molto meno chiara e definita. Benché essi non inducano potenziali d'azione, un ruolo aritmogeno non può essere completamente escluso per effetto, ad es., di un prolungamento locale della fase di ripolarizzazione.

I *postpotenziali tardivi* sono oscillazioni del potenziale di membrana che compaiono dopo che la ripolarizzazione del potenziale d'azione si è conclusa. Essi sono stati osservati nel cuore normale (seno coronarico di cane, valvola mitrale di scimmia), nel tessuto atriale di pazienti cardiopatici e nelle fibre di tessuto di conduzione ventricolare in pazienti con elevate concentrazioni di digitale. Oltre all'intossicazione digitalica, i postpotenziali tardivi possono essere indotti da catecolamine, infarto o dall'esposizione a soluzioni ricche di calcio e prive di sodio. La loro caratteristica elettrofisiologica è che, perché essi compaiano, è necessario un aumento della concentrazione intracellulare di calcio, soprattutto nel reticolo sarcoplasmatico. Quando tale struttura è satura di calcio, libera l'elettrolita in modo oscillatorio. Ciò, a sua volta, provoca una corrente di sodio diretta verso l'interno che sembra essere responsabile della comparsa del postpotenziale. I meccanismi responsabili dell'accumulo di calcio intracellulare sembrerebbero essere fondamentalmente tre: 1) inibizione della pompa sodio-potassio; 2) aumento della disponibilità di calcio; 3) catecolamine.

Disturbo della conduzione dell'impulso

Il ritardo o il blocco della conduzione di un impulso elettrico possono dare origine a bradiaritmie o tachiaritmie, a seconda che l'impulso si blocchi e sia seguito da asistolia o ritmo di scappamento lento, oppure che il blocco o il ritardo portino a una rieccitazione. Diversi sono i fattori che determinano la propagazione di un impulso. Essi sono l'efficacia di stimolazione dell'impulso (funzione dell'ampiezza e rapidità della fase 0) e l'eccitabilità del tessuto in cui l'impulso arriva. L'automatismo, cioè la depolarizzazione diastolica, sembra anch'esso influenzare la conduzione: per intervalli diastolici lunghi, l'ampiezza del potenziale di azione e l'eccitabilità si riducono, e questo fenomeno sarebbe alla base di alcuni blocchi bradicardia-dipendenti. Anche la conduzione decrementale, proprietà erroneamente applicata al fenomeno di Wenckebach, influenza la conduzione dell'impulso. Il termine *conduzione decrementale*, usato correttamente, si riferisce alla conduzione nella quale le proprietà della fibra variano lungo la fibra stessa così che il potenziale d'azione perde la propria efficacia di stimolazione della parte di fibra antistante. Così, l'efficacia di stimolazione del potenziale d'azione si riduce progressivamente per una riduzione dell'ampiezza o della rapidità di ascesa.

Rientro

Nel cuore in ritmo sinusale, l'impulso «muore» dopo che si è compiuta la sequenza di attivazione degli atri e dei ventricoli poiché esso è circondato da tessuto refrattario precedentemente eccitato. Il cuore deve aspettare la nascita di un nuovo impulso nel nodo del seno per una successiva eccitazione. Il fenomeno del rientro avviene quando l'impulso propagato non muore al termine dell'attivazione cardiaca, ma persiste per rieccitare il cuore al termine del periodo refrattario. Perché ciò si verifichi, l'impulso deve rimanere in qualche parte del cuore mentre le fibre cardiache eccitate da poco recuperano l'eccitabilità sicché l'impulso può riattivarle. Il periodo refrattario delle fibre cardiache è lungo circa 150 msec nell'atrio e 500 msec nel tessuto di conduzione. Perciò, un impulso destinato a riattivare il cuore deve sopravvivere per almeno questi intervalli di tempo, e perché ciò avvenga esso non può rimanere fermo, ma deve viaggiare attraverso una via funzionalmente isolata dal resto del cuore. Tale via fornisce una strada di ritorno alle zone precedentemente eccitate e deve essere sufficientemente lunga da permettere la propagazione dell'impulso durante il periodo refrattario delle zone adiacenti. In alternativa, tale via può essere breve, ma la velocità di conduzione dell'impulso che la penetra deve essere significativamente rallentata.

Perché si verifichi un rientro sono necessari un blocco unidirezionale e un rallentamento della conduzione (fig. 3). Lo sviluppo di un blocco unidirezionale è dovuto alla presenza di tessuti contigui (cellule del nodo A-V o fibre di Purkinje) o anatomicamente separati (nodo A-V e vie accessorie) con proprietà elettrofisiologiche diverse, cioè periodo refrattario più lungo in una che nell'altra e ridotta eccitabilità in una via. L'impulso si blocca in una via e si propaga lentamente lungo quella adiacente. Se la conduzione lungo quest'ultima è sufficientemente rallentata, l'impulso raggiunge la prima oltre la zona di blocco e la rieccita in senso retrogrado. È ovvio che, perché ciò avvenga, il tempo di conduzione lungo la via a conduzione depressa, ma non bloccata, deve essere superiore al periodo refrattario della via con conduzione bloccata. Condizioni che deprimono la velocità di conduzione o riducono il periodo

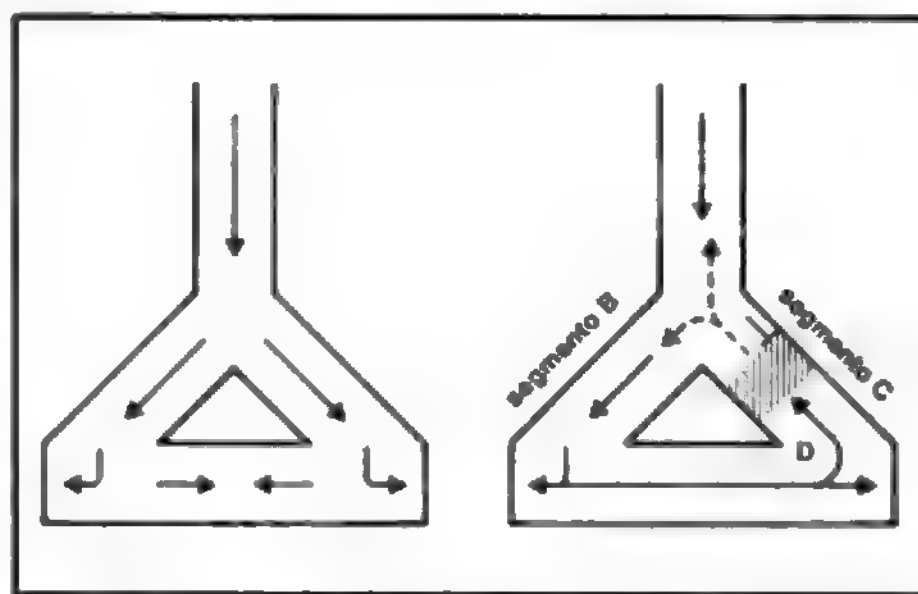



Fig. 3. Rappresentazione schematica del rientro. *A sinistra* è raffigurato un segmento terminale del sistema di conduzione che si divide prima di penetrare nel miocardio e che è costituito da una via comune prossimale e distale. *A destra* è raffigurata la situazione che si crea quando è presente un blocco unidirezionale. La conduzione anterograda non può procedere attraverso la zona tratteggiata e l'impulso si blocca. La conduzione procede normalmente lungo il segmento B ed è in grado di propagarsi per via retrograda attraverso la via inizialmente bloccata (D). Se non è presente un blocco bidirezionale, l'impulso può attraversare l'area bloccata (segmento C) e può rieccitare il tessuto normale, se quest'ultimo ha completato la ripolarizzazione. Se sono soddisfatte alcune condizioni, un circuito di rientro può dare origine a una tachiaritmia sostenuta.

refrattario faciliteranno lo sviluppo del rientro, mentre, aumentando il periodo refrattario o accelerando la velocità di conduzione, se ne renderà più difficile l'innesco.

Il rientro è la causa più frequente della maggior parte delle tachiaritmie. Esso può avvenire in un circuito grande (macrorientro) o piccolo (microrientro). I macrorientri interessano circuiti come il nodo A-V, le branche e le vie accessorie. I microrientri sono in genere confinati in piccole aree di tessuto miocardico danneggiato. A. da rientro sono il *flutter* e la fibrillazione atriale, alcune tachicardie atriali, le tachicardie sopraventricolari da rientro nel nodo A-V o quelle associate alla sindrome di Wolff-Parkinson-White (WPW), le tachicardie ventricolari.

Valutazione clinica del paziente con aritmie

La valutazione clinica di un paziente con sospetta o documentata a. ha lo scopo di identificare: 1) l'a. responsabile dei sintomi; 2) il rischio di morte improvvisa; 3) la presenza di una cardiopatia, sia come responsabile dell'a. stessa che come elemento clinico su cui basare la scelta terapeutica.

Saranno passati in rassegna le indicazioni, i limiti e la utilità di alcuni test diagnostici utilizzati nella valutazione del paziente con a.: ecocardiografia, angiocardiografia, test da sforzo, registrazione Holter, studio elettrofisiologico.

Ecocardiografia

Tutti i pazienti con a. ventricolari gravi (fibrillazione ventricolare, tachicardia ventricolare) o a. ventricolari frequenti e complesse devono essere sottoposti almeno a una valutazione non invasiva della funzione cardiaca. Le alterazioni riscontrabili all'ecocardiografia sono riportate nella tab. I. L'ecocardiografia è di grande utilità nel riconoscimento della dilatazione di una o più camere cardiache, di alterazioni di movimento della parete ventricolare sinistra e della presenza di un aneurisma ventricolare. La presenza di una disfunzione ventricolare sinistra associata ad a. ventricolari aumenta di circa 3 volte il rischio di morte improvvisa e può influenzare la decisione sull'opportunità della terapia antiaritmica. Allo stesso modo, è dimostrata l'utilità della documentazione di una compromissione della funzione ventricolare nell'identificare i pazienti in cui i farmaci antiaritmici con effetto inotropo negativo possono peggiorare il disturbo o scatenare uno scompenso cardiaco.

TAB. I. ANOMALIE ECOCARDIOGRAFICHE DOCUMENTABILI IN PAZIENTI CON ARITMIE

1. **Dilatazione ventricolare sinistra**
   a) cardiomiopatia dilatativa
   b) anomalie di movimento segmentarie compatibili con cardiopatia ischemica
2. **Dilatazione atriale sinistra**
3. **Dilatazione ventricolare destra**
   a) difetto interatriale
   b) insufficienza della tricuspide
   c) cardiomiopatia dilatativa
   d) displasia aritmogena del ventricolo destro
4. **Valvulopatie**
   a) stenosi valvolare
   b) evidenza indiretta di insufficienza valvolare
   c) prolasso della mitrale o della tricuspide
5. **Cardiomiopatia ipertrofica**
6. **Cardiopatie congenite**
7. **Tumori intracardiaci**

L'ecocardiografia è utile nel documentare la presenza di anomalie cardiache associate alla sindrome di Wolff-Parkinson-White (WPW) quali la cardiomiopatia ipertrofica, il difetto interatriale, il prolasso della valvola mitrale e l'anomalia di Ebstein (spesso associata a vie accessorie A-V destre).

In pazienti con storia di fibrillazione atriale, l'ecocardiogramma è utile nel definire le dimensioni dell'atrio sinistro che sono predittive dell'efficacia della terapia antiaritmica: la conversione farmacologica della fibrillazione atriale e la prevenzione delle sue recidive sono più difficili da ottenere se l'atrio sinistro è dilatato.

Anche in pazienti con sincope di origine sconosciuta, la ecocardiografia può essere utile, anche se la sua utilità è notevolmente ridotta in pazienti con obiettività cardiaca negativa.

Angiocardiografia nucleare

È una metodica di valutazione non invasiva della funzione ventricolare sinistra globale e regionale, permette il calcolo accurato della frazione di eiezione che bene si correla con i valori di frazione di eiezione calcolati con ventricolografia sinistra.

Rispetto all'ecocardiografia, l'angiocardiografia è più accurata dal punto di vista quantitativo. Ulteriori sviluppi tecnologici potranno permettere in futuro di utilizzare tale metodica per l'identificazione del punto di origine delle a. ventricolari o del punto di inserzione delle vie accessorie A-V con importanti conseguenze dal punto di vista chirurgico.

Test da sforzo

È il test non invasivo più frequentemente usato nella diagnosi di cardiopatia ischemica e può essere di qualche utilità nell'identificare i pazienti con a. indotte dallo sforzo. Spesso tali pazienti sono giovani, non hanno segni clinici di cardiopatia organica e le a. rispondono alla somministrazione di β-bloccanti. In pazienti con tachicardia ventricolare indotta durante lo sforzo, il test è utile nel verificare l'efficacia della terapia antiaritmica. È tuttavia da tenere presente che, benché l'insorgenza di una tachicardia ventricolare sia da considerare patologica, circa 1/3 dei soggetti normali sviluppa a. ventricolari (extrasistoli) durante lo sforzo. Allo stesso modo, oltre il 50% dei pazienti con cardiopatia coronarica presenta extrasistoli ventricolari durante il test, ma queste tendono a comparire a frequenze cardiache inferiori rispetto ai soggetti normali.

Il test da sforzo ha un'utilità limitata nei pazienti con a. sopraventricolari: tuttavia, in pazienti con WPW, la scomparsa dell'onda delta durante lo sforzo è elemento importante in quanto indicativo di un periodo refrattario anterogrado della via accessoria lungo e ciò sembrerebbe porre il paziente in una categoria a basso rischio di morte improvvisa.

Registrazione Holter

La registrazione ECG di lunga durata (tecnica di Holter) ha trovato negli ultimi anni un'estesa applicazione nei pazienti con sospette o documentate a. cardiache. Le probabilità di rilevare un'a. sono funzione del tipo di a. e della durata del monitoraggio (tab. II). Oltre alla documentazione di un'a., la registrazione Holter è di grande utilità nel quantificare l'a. e nel correlare i sintomi soggettivi con la presenza o l'assenza dell'a. stessa. È innanzitutto da rilevare che alcune forme di a. quali la bradicardia sinusale marcata (frequenza cardiaca < 40/min), pause sinusali fino a 2 sec, extrasistoli atriali e ventricolari, periodismo di Lu-

TAB. II. EXTRASISTOLI VENTRICOLARI E DURATA MONITORAGGIO ELETTROCARDIOGRAFICO IN PAZIENTI CON ACCERTATE ARITMIE VENTRICOLARI

Tipo di monitoraggio	Durata	% con extrasistoli
ECG 12 derivazioni	1 min	10-14
Test da sforzo	30 min	56
Registrazione Holter	24 h	85

ciani-Wenckebach durante il sonno e brevi salve di tachicardia atriale o anche ventricolare sono stati osservati in popolazioni di soggetti normali.

Le principali indicazioni alla registrazione Holter sono riportate nella tab. III. Poiché la maggior parte delle a. ha carattere episodico, il loro riconoscimento dipende, come già detto, dalla durata della registrazione: è stato documentato che le probabilità di riconoscimento di una extrasistolia ventricolare «maligna» sono del 95% per registrazioni di 36 h e del 58-84% per registrazioni di 24 h. In pazienti con sospetta malattia senoatriale o malattia del nodo del seno (bradicardia sinusale, arresti o blocchi senoatriali, sindrome bradicardia-tachicardia) la registrazione Holter è specifica ma poco sensibile (cioè pochi falsi positivi, ma un elevato numero di falsi negativi).

La registrazione Holter si è rivelata di grande utilità nella valutazione della terapia antiaritmica anche se la variabilità spontanea delle a. può limitarne a volte l'interpretazione in quanto può simulare un effetto antiaritmico. Per tale motivo sono stati introdotti in clinica valori percentuali di riduzione delle a. (extrasistoli ventricolari in particolare) utilizzando i quali si riducono le possibilità di attribuire impropriamente la riduzione dell'a. all'efficacia farmacologica del farmaco antiaritmico piuttosto che alla variabilità spontanea dell'a. stessa (tab. IV). È inoltre da rilevare che effetto terapeutico non è sempre sinonimo di efficacia terapeutica, cioè che la riduzione percentuale delle extrasistoli ventricolari, ad es., sia predittiva di mancata ricomparsa di episodi di a. ventricolari gravi in pazienti con documentata tachicardia ventricolare (TV) o fibrillazione ventricolare (FV). In questo particolare gruppo di pazienti non è ancora definitivamente stabilito se la registrazione Holter sia superiore allo studio elettrofisiologico nel valutare l'efficacia terapeutica di un farmaco antiaritmico. È stato dimostrato che una discreta percentuale di pazienti in cui è documentato un effetto antiaritmico durante la registrazione Holter ha una TV ancora inducibile durante studio elettrofisiologico: esiste cioè frequentemente una discordanza tra dati Holter e dati ottenuti dallo studio elettrofisiologico. È certo che pazienti in cui non esiste dimostrazione di effetto antiaritmico, sia all'Holter che allo studio elettrofisiologico, presentano un'elevata incidenza di recidive di TV o FV, così come i pazienti con documentata efficacia antiaritmica in entrambi i test hanno una prognosi favorevole. Il problema sorge quando i dati dei due test sono discordanti (Holter positivo e studio elettrofisiologico negativo o viceversa). Non esistono al momento studi randomizzati che abbiano dimostrato la superiorità del valore predittivo dell'una metodica verso l'altra. È opinione dell'Autore che, nei casi di pazienti con a. ventricolari gravi e dati discordanti all'Holter e allo studio elettrofisiologico, siano da tenere in maggiore considerazione i dati del secondo, fino a quando gli studi randomizzati in corso non avranno fornito sull'argomento dati conclusivi.

La registrazione Holter ha un importante valore clinico nel determinare e definire la presenza di un effetto proaritmico di un farmaco antiaritmico. Sono stati recentemente introdotti in clinica alcuni criteri volti a definire tale effetto proaritmico (tab. V). Si osservi che l'aumento del numero delle extrasistoli utilizzato per definire tale effetto è in relazione con la frequenza dell'a. in condizioni di base. In generale, si può affermare che un grave effetto proaritmico è la comparsa di una TV precedentemente non documentata, di una TV incessante, di una conversione di una TV non sostenuta (autolimitantesi) in una sostenuta (non autolimitantesi) e la comparsa di una torsione di punta. Il riconoscimento di un effetto proaritmico ha grande rilevanza clinica in quanto permette di evitare di interpretare la comparsa o l'aggravamento di a. già presenti come segno di sottodosaggio di un farmaco antiaritmico.

La registrazione Holter ha un'utilità clinica limitata nella valutazione dei pazienti con tachiaritmie sopraventricolari, poiché spesso questi pazienti mostrano uno scarso numero di extrasistoli nei periodi intercritici. In pazienti con WPW, la registrazione è utile nel documentare la presenza di una preeccitazione intermittente (periodo refrattario anterogrado della via accessoria lungo!) e di a. atriali. Criteri di

TAB. III. INDICAZIONI ALLA REGISTRAZIONE HOLTER

1. Valutazione di aritmie sospette o documentate
2. Valutazione di sintomi indicativi di aritmia
3. Valutazione di sindromi cliniche in cui le aritmie aumentano il rischio di morte improvvisa
4. Valutazione della funzione di *pacemaker*
5. Valutazione di dolori anginosi

TAB. IV. REGISTRAZIONE HOLTER: CRITERI DI DEFINIZIONE DI EFFICACIA ANTIARITMICA

N. giorni di monitoraggio	% riduzione per indicare effetto farmacologico		
	extrasistoli ventricolari	coppie	salve di TV
1	83	75	65
2	75	65	55
3	65	55	45

TAB. V. DEFINIZIONI DI EFFETTO PROARITMICO

1. Aumento frequenza extrasistoli ventricolari

frequenza base (per h)	aumento per definire effetto proaritmico (per h)
10	× 10
30	× 7
100	× 4
300	× 3
1000	× 2

2. Aumento episodi di TV non sostenuta

frequenza base (n. TV/*die*)	aumento per definire effetto proaritmico
< 5	50 episodi/*die*
> 5	aumento × 10

3. TV sostenuta (prima non documentata)

4. Torsione di punta (prima non documentata)

efficacia della terapia antiaritmica sono l'abolizione di crisi di tachicardia parossistica, la presenza di salve di tachicardia autolimitantesi o di tachicardia a frequenze più basse e meglio tollerate. La registrazione Holter è particolarmente indicata in pazienti con tachicardie sopraventricolari incessanti, tachicardie cioè che coprono oltre il 10% dell'intera registrazione; un'efficacia assoluta della terapia antiaritmica è definita come la riduzione del 100% delle crisi di tachicardia.

V. anche: ELETTROCARDIOGRAFIA*, *elettrocardiografia dinamica*.

Studio elettrofisiologico

La possibilità di registrare mediante cateteri introdotti nelle cavità cardiache gli elettrogrammi relativi all'attivazione di punti diversi del cuore ha aperto nuovi orizzonti nella diagnosi e terapia delle bradi- e tachiaritmie. Le principali indicazioni di una valutazione elettrofisiologica invasiva del paziente con a. sono 4: 1) a. ventricolari maligne; 2) a. sopraventricolari; 3) disturbi della conduzione; 4) sincope. Lo studio elettrofisiologico, inoltre, fornisce importanti indicazioni sull'efficacia della terapia antiaritmica.

1) *Aritmie ventricolari*. – Gran parte delle attuali conoscenze sul meccanismo di insorgenza delle tachicardie ventricolari si deve all'introduzione nella pratica clinica dello studio elettrofisiologico invasivo. Il meccanismo più comune delle tachiaritmie ventricolari è il rientro, indicato dalla possibilità di indurre e far terminare un'a. mediante stimolazione ventricolare programmata. Recentemente, tuttavia, è stato dimostrato che anche l'attività triggerata può essere indotta con la stessa metodica. Le a. da alterato automatismo non sono in genere interrotte dalla stimolazione programmata, benché possano essere temporaneamente soppresse da una stimolazione a frequenza superiore a quella della tachicardia.

Uno degli elementi fondamentali dello studio elettrofisiologico è che la stimolazione programmata è in grado di riprodurre l'a. clinica (spontanea), sia come frequenza che come morfologia. Protocolli di stimolazione particolarmente aggressivi (elevato numero di extrastimoli, più sedi di stimolazione) possono tuttavia indurre a. non cliniche, cioè artefatti di laboratorio. Una volta stabilito che l'a. indotta è in tutto simile a quella clinica (spontanea), è possibile somministrare farmaci antiaritmici per verificare la loro efficacia nella soppressione dell'inducibilità dell'a. Se l'a. non è più inducibile, il farmaco può essere considerato in linea di massima efficace nella prevenzione delle recidive, sempre che i livelli plasmatici siano mantenuti e che il substrato dell'a. non si modifichi. Alcuni pazienti tuttavia non rispondono alla terapia farmacologica. In essi può essere utile identificare il punto di origine della tachicardia (tecnica del mappaggio) e considerare la terapia chirurgica in alternativa a quella farmacologica. Altre importanti alternative alla terapia farmacologica sono oggi i *pacemakers* antitachicardici e il defibrillatore automatico impiantabile.

2) *Aritmie sopraventricolari*. – Lo studio elettrofisiologico è, in generale, necessario in un ridotto numero di casi poiché spesso tali a. rispondono alla terapia medica empirica. Esso può tuttavia essere utile in due tipi di a. sopraventricolari: *a*) le tachicardie parossistiche sopraventricolari refrattarie alla terapia medica; *b*) le a. associate a sindrome di preeccitazione (in particolare la sindrome di WPW). Lo studio elettrofisiologico permette di identificare il meccanismo e di valutare direttamente l'efficacia della terapia antiaritmica. Inoltre, nuove tecniche terapeutiche, quali l'ablazione transcatetere del fascio di His o delle vie accessorie, sono possibili durante lo studio elettrofisiologico stesso.

I pazienti con vie accessorie sono classificabili in quattro categorie: *a*) preeccitazione atrio-His (James) o sindrome di Lown-Ganong-Levine; *b*) preeccitazione atrioventricolare (Kent) o sindrome di WPW; *c*) preeccitazione nodoventricolare o fascicoloventricolare (Mahaim); *d*) preeccitazione combinata tipo James e Mahaim. Di queste quattro categorie la più comunemente studiata è quella tipo WPW, le cui manifestazioni cliniche assumono grande rilevanza quando la conduzione anterograda dell'impulso avviene lungo la via accessoria. In questo caso è possibile che, senza l'intervento del nodo A-V a limitare il numero degli impulsi che arrivano ai ventricoli, a. sopraventricolari rapide (*flutter* o fibrillazione atriale) che conducono 1 : 1 ai ventricoli possano scatenare una fibrillazione ventricolare. Lo studio elettrofisiologico permette di valutare il tipo e la sede della via accessoria, il suo periodo refrattario anterogrado (predittivo della velocità di conduzione ai ventricoli in caso di a. atriale) e l'efficacia della terapia antiaritmica.

3) *Disturbi di conduzione*. – Pazienti con bradiaritmie documentate o blocchi A-V di grado elevato non necessitano di uno studio elettrofisiologico. L'evidenza clinica è in questi casi sufficiente. In pazienti con bradiaritmie asintomatiche, il valore prognostico dello studio elettrofisiologico è dubbio. In pazienti asintomatici con blocco bifascicolare non è necessario misurare l'intervallo His-ventricolo perché è difficile predire la progressione verso il blocco totale. La misurazione dell'intervallo His-ventricolo può essere più utile invece in pazienti sintomatici: se è allungato (> 80 msec), il rischio di progressione verso il blocco A-V completo è significativamente maggiore.

4) *Sincope*. – Il paziente con sincope pone in genere problemi di difficile soluzione per il medico perché in un considerevole numero di casi la causa rimane sconosciuta. Una volta eseguito un attento esame obiettivo cardiologico e neurologico, sarà utile eseguire una registrazione Holter (per almeno 72 h) e, se negativa, ricorrere allo studio elettrofisiologico per calcolare gli intervalli di conduzione e l'inducibilità di a. È importante notare, ad es., che in 1/3 dei pazienti con blocco bifascicolare e sincope è inducibile una tachicardia ventricolare. Lo studio elettrofisiologico, quindi, può rivelarsi utile nell'indicare un trattamento specifico (terapia antiaritmica o impianto di *pacemaker*) o nell'identificare, se negativo, un gruppo di pazienti a basso rischio di sincope cardiaca.

V. anche: CUORE*, *studio elettrofisiologico endocavitario cardiaco*.

Bibliografia

Benditt D. G., Benson D. W. eds., *Cardiac Preexcitation Syndromes*, 1986, Martinus Nijhoff.
Cranefield P. F., *The Conduction System of the Heart*, 1975, Futura, Mt. Kisko.
Josephson M. E., Seides S. F. eds., *Clinical Cardiac Electrophysiology*, 1979, Lea & Febiger, Philadelphia.
Josephson M. E., Wellens H. J. J. eds., *Tachycardias: Mechanisms, Diagnosis and Treatment*, 1984, Lea & Febiger, Philadelphia.
Opie L. H., *Drugs for the Heart*, 1984, Grune & Stratton, Orlando.
Zipes D. P., Jalife J. eds., *Cardiac Electrophysiology and Arrhythmias*, 1985, Grune & Stratton, Orlando.

PIETRO SANTARELLI

ARTERIE [v. vol. II, col. 716]

CHIRURGIA

Trattamento degli aneurismi dell'aorta addominale

Il testo che segue sostituisce il capitolo *aneurismi dell'aorta addominale* (II, coll. 847-850 e le figg. 66, 67, 68).

Gli aneurismi dell'aorta addominale costituiscono il gruppo di aneurismi di più frequente riscontro nella pratica clinica, costituendo la larga maggioranza degli aneurismi aortici (dal 65 all'80% secondo gli AA.). Gli aneurismi in sede sottodiaframmatica sono 9 volte su 10 situati al di sotto dell'origine delle arterie renali (v. ANEURISMI*).

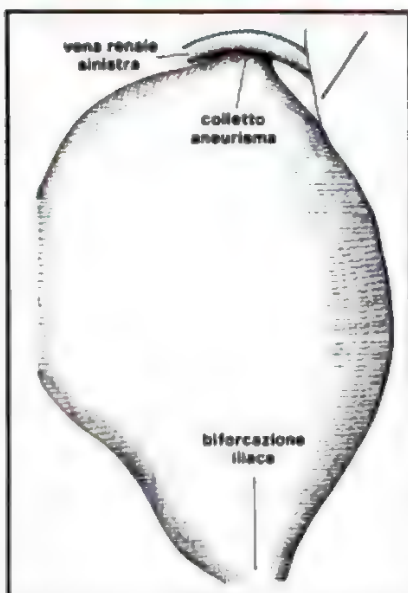



Fig. 1. Inciso il peritoneo posteriore, sezionato il legamento di Treitz e mobilizzato l'angolo duodenodigiunale, viene isolato l'aneurisma.

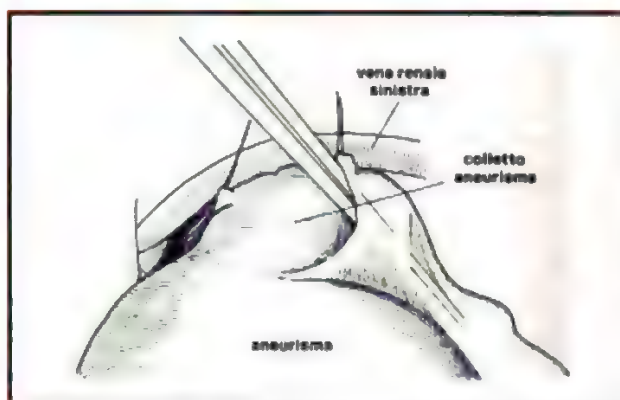
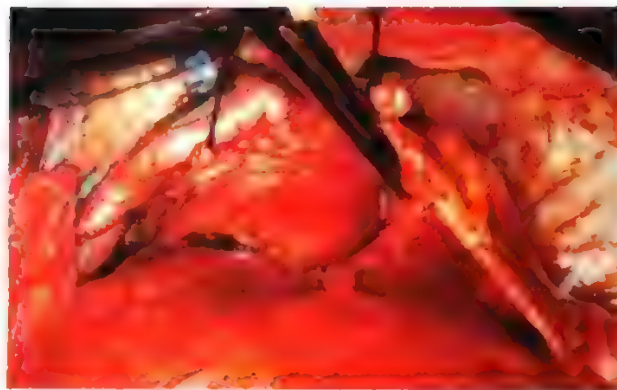



Fig. 2. Particolare del colletto dell'aneurisma con la vena renale sinistra ben visibile.

Sono oggi trascorsi più di 30 anni da quando, nel 1951, Dubost dava inizio all'era del moderno trattamento degli aneurismi dell'aorta addominale, e Cooley e DeBakey, nel 1954, dimostravano la possibilità di operare con successo un aneurisma aortico in fase di rottura. Da allora le indicazioni chirurgiche si sono via via ampliate e la tecnica operatoria ha evoluto verso una progressiva semplificazione, specie dopo l'introduzione, da parte di Creech nel 1966, della tecnica di messa a piatto dell'aneurisma e innesto della protesi.

Oggi l'aneurisma dell'aorta addominale, per la sua naturale evoluzione verso la rottura e la morte del paziente, costituisce indicazione all'intervento chirurgico, a meno di controindicazioni maggiori che rendano il rischio operatorio superiore al rischio di rottura dell'aneurisma (cardiopatia grave, insufficienza renale grave, etc.) o che riducano l'attesa di vita del paziente (patologie neoplastiche in stadio avanzato).

La tecnica chirurgica per il trattamento degli aneurismi dell'aorta addominale sottorenale può considerarsi attualmente ben codificata. Eseguita una laparotomia mediana xifopubica ed esplorati i visceri addominali, si esteriorizza il colon trasverso e il tenue verso destra in alto e si espone l'aneurisma, incidendo il peritoneo posteriore fra duodeno e vena mesenterica inferiore (fig. 1).

Il controllo prossimale dell'aneurisma può essere ottenuto con una dissezione minima, che interessi solo i lati del vaso, limitando così i rischi di lesioni venose: è tuttavia sempre opportuno individuare la vena renale sinistra (in genere anteriore alla aorta), di cui talora può rendersi necessaria una mobilizzazione verso l'alto per consentire il clampaggio del colletto aneurismatico (fig. 2).

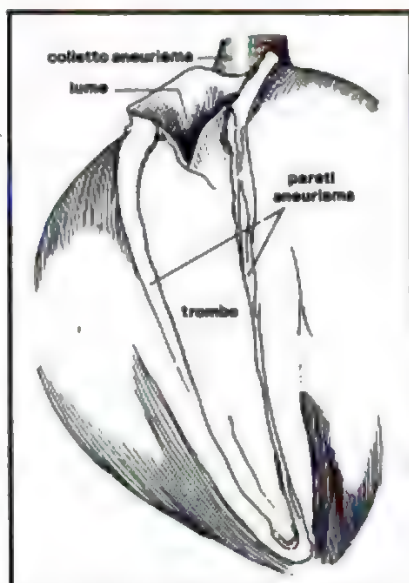
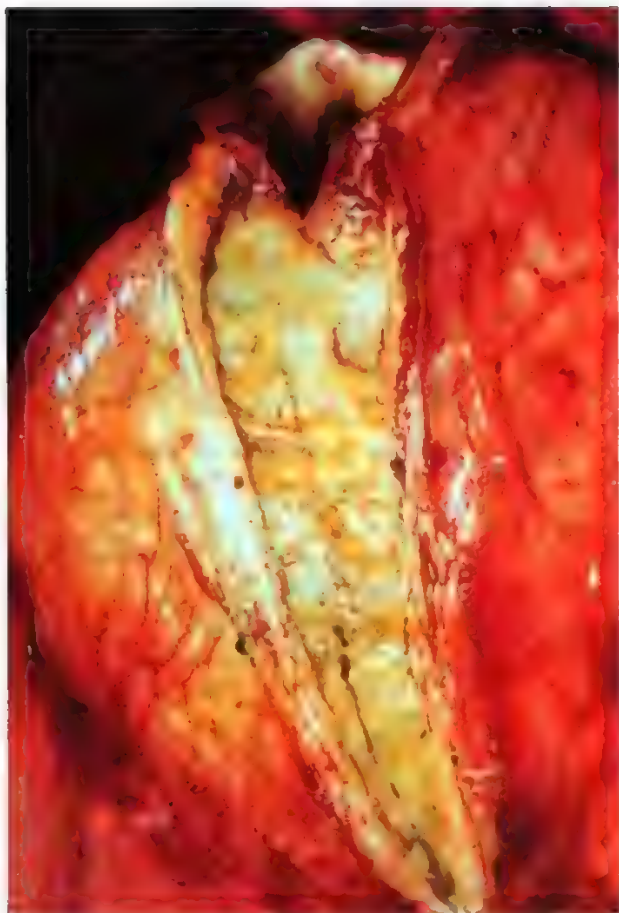



Fig. 3. Aperta la sacca aneurismatica, si visualizza il materiale ateromasico e trombotico in essa contenuto.

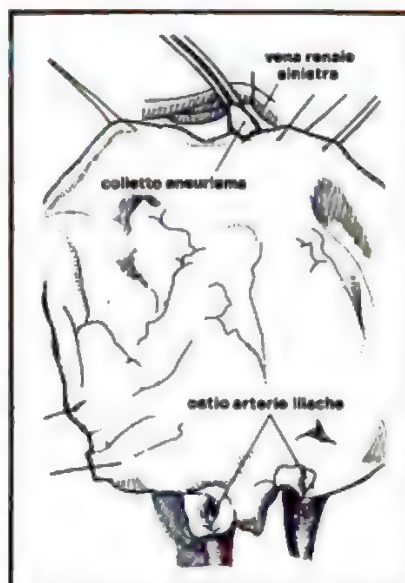



Fig. 4. Parete dell'aneurisma aperta dopo completa asportazione del contenuto trombotico e ateromasico e sutura dall'interno degli osti di alcune arterie lombari.

Anche l'isolamento delle a. iliache può essere effettuato con una dissezione minima (interessante solo i lati e non l'intera circonferenza del vaso) sufficiente al clampaggio. Qualora la presenza di una arteriopatia iliaca lo richieda, sarà necessario, attraverso incisioni inguinali, isolare i tripodi femorali per la confezione delle anastomosi distali.

Isolata la a. mesenterica inferiore, essa viene clampata e sezionata, per essere poi chiusa oppure anastomizzata alla protesi aortica.

Posizionata la *clamp* aortica prossimale, e clampate le a. iliache comuni, si incide l'aneurisma (fig. 3) e si asporta il materiale trombotico e ateromasico. Lasciata in sede la pa-

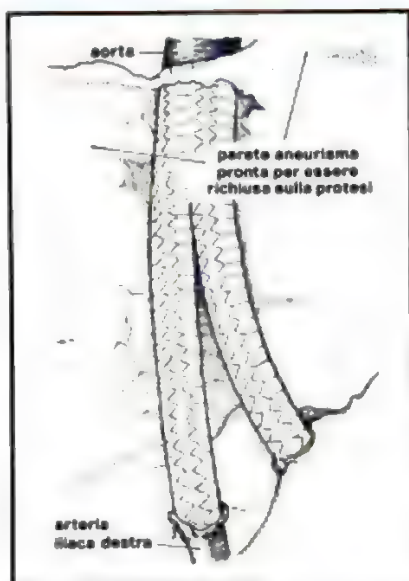
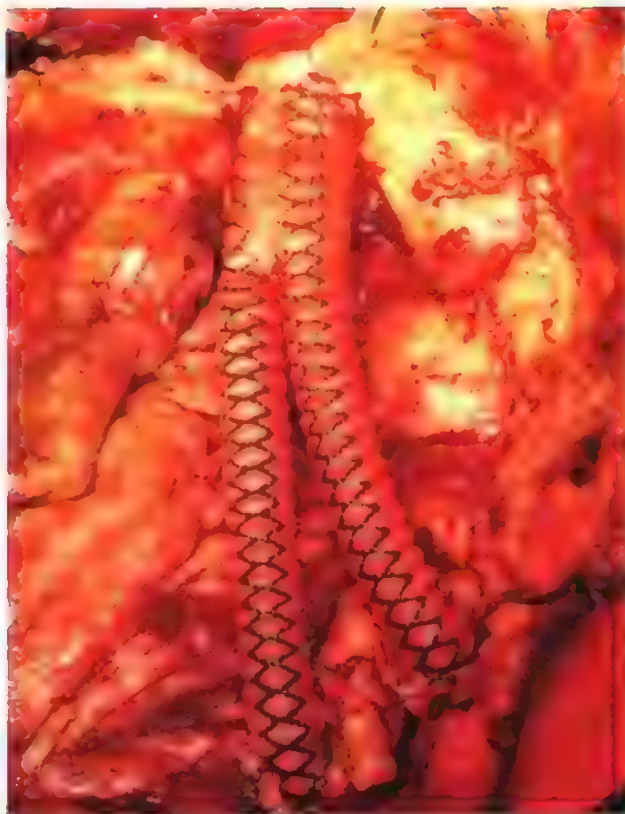



Fig. 5. Innesto protesico aorto-bisiliaco: è completata la confezione delle anastomosi.

rete posteriore dell'aneurisma, si chiudono con punti gli imbocchi delle a. lombari (fig. 4). Si confeziona quindi la anastomosi prossimale tra colletto dell'aneurisma e protesi (dacron a bassa porosità) con una sutura sintetica non riassorbibile 2/0 o 3/0. Si confeziona quindi l'anastomosi distale aortica, se si tratta di innesto retto aorto-aortico, o le due anastomosi iliache o femorali se si tratta di innesto aorto-bisiliaco (fig. 5) o aorto-bifemorale. Dopo il declampaggio, la parete aneurismatica viene richiusa intorno alla protesi, e quindi viene suturato il peritoneo posteriore.

Nonostante la standardizzazione di tale tecnica l'intervento può presentare problemi particolari in rapporto:

1) all'estensione prossimale dell'aneurisma, che può essere iuxtarenale (senza colletto sottorenale, ma non coinvolgente l'ostio delle renali) o soprarenale (quando l'ostio di almeno un'a. renale è inglobato nell'aneurisma): in tali situazioni può rendersi necessario un clampaggio soprarenale (sopraceliaco o sopramesenterico) e talora un gesto ricostruttivo a livello delle a. renali (tromboendoarteriectomia transaortica, reimpianto della protesi, *bypass*);

2) all'estensione distale dell'aneurisma, quando esso coinvolge le a. iliache comuni, ma soprattutto le ipogastriche, rendendo difficoltoso il controllo a valle dell'aneurisma, ottenibile escludendo l'aneurisma iliaco (ed eventualmente favorendone la trombosi con spirali endoluminali di Gianturco) oppure controllando il sanguinamento refluo con cateteri di Fogarty;

3) alla presenza di lesioni aterosclerotiche associate delle a. renali o mesenteriche, che possono costituire fattori di rischio dell'intervento (insufficienza renale, colite ischemica), imponendo talora gesti chirurgici associati che però sono gravati da maggiori mortalità e morbilità operatorie;

4) alla presenza di anomalie vascolari venose (vena renale sinistra retroaortica, anello venoso circumaortico costituito da duplice vena renale sinistra, vena cava inferiore duplice oppure sinistra), che, se non riconosciute, possono comportare gravi complicanze emorragiche per lesione del vaso anomalo durante le varie fasi dell'intervento;

5) alla natura dell'aneurisma, infiammatoria (con notevoli problemi di isolamento soprattutto del colletto aneurismatico per le tenaci aderenze che l'aneurisma contrae con le strutture limitrofe), o micotica (che richiede comunque l'asportazione dell'aneurisma infetto e consiglia spesso la confezione di un *bypass* extranatomico axillo-bifemorale per diminuire i rischi di infezione della protesi);

6) alla rottura dell'aneurisma, che richiede di ottenere il controllo dell'aorta a monte dell'aneurisma nel minor tempo possibile. V. anche: ANEURISMI*.

Bibliografia

Bergan J. J., Yao J. S. T., *Aneurysms. Diagnosis and Treatment*, 1982, Grune & Stratton, New York.
Cooley D. A., Wukasch D. C., *Tecniche di chirurgia vascolare*, 1980, Verduci, Roma.
Fiorani P. *et al.*, *Elementi di patologia e chirurgia vascolare*, 1988, Delfino, Roma.
Spencer F. C., *Malattie dei grossi vasi*, in Schwartz S. I. ed., *Principi di Chirurgia*, 1987, UTET, Torino.

VINCENZO DI GIOVANNI E ROSA COLLI

Errata-corrige

a) coll. 800, 801, 802 del vol. II: il nome Fogarthy (ripetuto 5 volte) è errato; *leggasi* Fogarty.
b) col. 852 del vol. II (Bibliografia): il nome Fogarthy è errato; *leggasi* Fogarty.
c) col. 852 del vol. II (Bibliografia): il nome Gillepsie (ripetuto 2 volte) è errato; *leggasi* Gillespie.
d) col. 852 del vol. II (Bibliografia): il nome della casa editrice Butterworths (ripetuto 2 volte) è errato; *leggasi* Butterworth.

ARTERIOGRAFIA [v. vol. II, col. 852]

SOMMARIO GENERALE

ARTERIOGRAFIA CONVENZIONALE

SOMMARIO

Pancreas

La regione cefalopancreatica presenta, a causa della sede retroperitoneale e della molteplicità di origine delle arterie, una difficile accessibilità alle indagini diagnostiche. Tra le indagini che più hanno contribuito ai problemi diagnostici della patologia cefalopancreatica, vi sono l'arteriografia, il cateterismo portale transepatico, la T.A.C. e l'ecografia. La scintigrafia non è menzionata a causa della sua scarsa attendibilità nella diagnosi dei piccoli tumori. È chiaro, comunque, che è necessaria un'interpretazione tra i dati ricavati dalle varie indagini per poter ottenere un'accuratezza diagnostica migliore e per poter presentare il paziente al tavolo operatorio con tutti i dati necessari al chirurgo.

Importante nelle tecniche angiografiche è l'uso di tubi a fuoco piccolo, cateterismi superselettivi, sottrazione di immagini e, possibilmente, angiotomografia.

V. anche: PANCREAS (XI, 743-745).

Ghiandole surrenali

L'indagine radiologica delle ghiandole surrenali ha presentato nel passato notevoli difficoltà diagnostiche, a causa della loro sede e delle loro ridotte dimensioni. Oggigiorno con l'impiego degli ultrasuoni, della T.A.C., della TRMN, della medicina nucleare e soprattutto delle moderne tecniche angiografiche, quali i cateterismi selettivi del distretto surrenalico, sia arterioso che venoso, l'accuratezza diagnostica della patologia surrenalica è notevolmente aumentata.

V. anche: SURRENALI GHIANDOLE (XIV, 1652-1666).

ANGIOGRAFIA DIGITALE

SOMMARIO

Introduzione

L'angiografia digitale (designata anche con la sigla D.S.A.: *Digital Subtraction Angiography*) consiste, in pratica, nell'impiego concomitante di alcune modalità tecniche già conosciute e impiegate in radiologia:

a) l'angiografia e. v., con opacizzazione dell'aorta e dei grossi vasi, sviluppata da Robb e Steinberg nel 1939 e da allora solo scarsamente impiegata per la tenue visualizzazione vascolare rilevabile con le comuni metodiche radiologiche convenzionali;

b) la digitalizzazione dell'immagine fluoroscopica televisiva, cioè la trasformazione mediante un convertitore analogico-digitale dei valori di scala dei grigi dell'immagine radiologica televisiva in valori numerici correlati;

c) la sottrazione di immagine, realizzata a livello fluoroscopico con gli stessi principi con i quali da anni è impiegata a livello radiografico la radiologia vascolare, per limitare la sovrapposizione di strutture non vascolari, principalmente ossee, sui vasi opacizzati dal mezzo di contrasto.

Nonostante sia di solo recente introduzione nell'impiego clinico (Meaney *et al.*, 1980; Sheldon *et al.*, 1984; Buonocore *et al.*, 1981; Kaufman *et al.*, 1984; Kruger *et al.*, 1979), l'angiografia digitale ha già evidenziato notevoli possibilità diagnostiche, tali da renderla alternativa e talvolta preferenziale nei confronti dell'angiografia tradizionale per cateterismo.

I vantaggi più evidenti della metodica sono rappresentati: dalla minore invasività, legata all'introduzione e. v. del mezzo di contrasto, che rende possibili completi esami vascolari in pazienti ambulatoriali; dal minore costo, in quanto non vengono impiegate pellicole radiografiche nell'esecuzione degli esami; infine, dalla minore esposizione radiante cui sono assoggettati pazienti e operatori.

Nell'esecuzione dell'esame per via venosa il mezzo di contrasto al 76% è iniettato attraverso un catetere Fr. 6 posizionato a livello della cava superiore mediante approccio transcubitale. Ciascuna iniezione è effettuata a un flusso di 18-22 ml/sec per un totale di 30-40 ml. Non è consigliabile eccedere una quantità totale di 200 ml di mezzo di contrasto nell'esecuzione dell'esame, per cui la metodica è limitata a 4-5 iniezioni o seriografie nelle diverse proiezioni. È impossibile, quindi, eseguire un esame polidistrettuale. Di conseguenza, quando è necessario uno studio contemporaneo dei vari distretti, oltre che per le altre indicazioni che saranno discusse in seguito, in una buona percentuale di casi è utile lo studio per via intrarteriosa. Quest'ultimo è eseguito con lo stesso metodo dell'angiografia convenzionale, con il vantaggio di poter iniettare mezzo di contrasto diluito al 50% con bassa osmolarità e in quantità e flussi minori che in angiografia convenzionale.

V. anche: RADIOLOGIA DIGITALE (XII, 2424).

Applicazioni cliniche

Le indicazioni cliniche dell'angiografia digitale e. v. sono rivolte principalmente alla valutazione della patologia vascolare propria, costituita da stenosi, occlusioni, embolie, aneurismi, malformazioni e controlli postoperatori in chirurgia vascolare. Da rilevare anche lo studio della vascolarizzazione di lesioni ossee, delle parti molli o cerebrali di sospetta natura tumorale.

Per quel che riguarda l'angiografia digitale intrarteriosa, oltre a queste possibilità si aggiungono tutte quelle tipiche dell'angiografia convenzionale, come lo studio selettivo dei vari parenchimi o la valutazione delle condizioni di ipertensione portale.

Vasi del collo e circolo intracranico

Lo studio dei vasi del collo rappresenta la principale applicazione dell'angiografia digitale in pazienti portatori di sintomatologia riferibile a stenosi o ostruzione delle carotidi o delle vertebrali. L'esame dovrebbe essere effettuato come *screening* in pazienti soggetti ad attacchi ischemici transitori (TIA) ricorrenti, o amaurosi fugace o infarto cerebrale manifesto, indipendentemente da quello che è stato l'esito dell'esame flussimetrico Doppler dei vasi del collo, che è da ritenere soltanto indicativo nella localizzazione di lesioni stenosanti (Carmody *et al.*, 1982; Rossi, Pavone e Castrucci, 1986; Strother *et al.*, 1980; Sheldon *et al.*, 1984; Rossi *et al.*, 1983; Pinto *et al.*, 1984).

Con varie incidenze del tubo è possibile studiare l'origine dei rami aortici dall'arco, la biforcazione carotidea e il tratto intracranico (Sheldon *et al.*, 1984; Stadnik *et al.*, 1985).

L'esame per via venosa, per essere completo, necessita di 3-4 diverse iniezioni di mezzo di contrasto che servono a evitare sovrapposizioni dei vasi fra loro e, in condizioni ottimali, l'angiografia digitale ha un'accuratezza sovrapponibile a quella dell'angiografia convenzionale. Con lievi differenze da centro a centro, i casi insufficienti da un punto di vista diagnostico si aggirano sul 15-20% dei casi totali; questi casi sono per lo più in rapporto con movimenti volontari, deglutizione, colpi di tosse, atti respiratori, come pure con un'eccessiva diluizione del mezzo di contrasto dovuta a

insufficienza della pompa cardiaca oppure al movimento per pulsazione di una placca ateromasica calcifica. L'angiografia digitale è in grado di differenziare una stenosi dovuta a placca ateromasica semplice, da placca ulcerata, come pure di individuare e caratterizzare dilatazioni aneurismatiche e tumori glomici; agevole risulta anche lo studio di sindromi da «furto». L'angiografia digitale per la nostra esperienza ha un'accuratezza diagnostica superiore a quella dell'eco-Doppler, rispetto al quale consente, inoltre, uno studio esteso dell'arco dell'aorta sino alle diramazioni intracraniche.

D'altro canto, nei casi caratterizzati clinicamente da episodi di embolia con negatività del reperto flussimetrico Doppler, è preferibile procedere a uno studio angiografico digitale con cateterismo selettivo dei vasi carotidei, in quanto tale sintomatologia è di frequente sostenuta da lesioni parietali minime ulcerate, con embolia distale, solo scarsamente definibili con lo studio digitale e. v. L'iniezione arteriosa è anche indicata quando sia necessario uno studio polidistrettuale arterioso e, infine, nei soggetti ad alto rischio per l'iniezione di grosse quantità di mezzo di contrasto per via venosa, essendo necessaria, per la via arteriosa, una quantità modesta di mezzo di contrasto per completare l'esame.

Per quanto riguarda il circolo intracranico, l'angiografia digitale ha trovato vasto impiego in diverse indicazioni.

Nelle neoplasie cerebrali riccamente vascolarizzate (meningioma, etc.), l'angiografia digitale consente di evidenziare il circolo neovascolarizzato, ma, soprattutto, i vasi afferenti e la vena di deflusso, nonché i rapporti con grossi vettori arteriosi o venosi adiacenti, fornendo tutte le informazioni indispensabili per la programmazione dell'intervento chirurgico.

Ovvia è la potenzialità diagnostica dell'angiografia digitale nelle malformazioni arterovenose o negli aneurismi. Entrambe le condizioni patologiche sono identificabili più facilmente se di sufficienti dimensioni e se situate in sedi dove le sovrapposizioni vascolari o gli artefatti non mascherino eccessivamente la lesione.

L'angiografia digitale può consentire di documentare stenosi od ostruzioni ateromasiche dei rami intracranici, come pure di evidenziare dislocazioni dei rami arteriosi principali in caso di effetto massa da emorragia cerebrale (Chilcote *et al.*, 1981).

Grande utilità l'angiografia digitale sta infine dimostrando nell'accertare la pervietà delle anastomosi chirurgiche tra temporale superficiale e cerebrale media, malgrado il piccolo calibro dei rami. Migliori risultati sono ottenuti, comunque, a livello intracranico con l'iniezione intrarteriosa, che permette di visualizzare le più fini diramazioni intracerebrali.

Vasi del mediastino

Gli aneurismi dell'aorta toracica non presentano, in genere, gravi difficoltà diagnostiche. Occorre stabilirne l'esistenza, l'estensione, il coinvolgimento dei vasi epiaortici e le condizioni dell'aorta prossimale e distale (Grossman e Buonocore, 1984).

L'opacizzazione del tratto aneurismatico è meno intensa a causa del rallentamento del flusso ematico, che determina una maggiore diluizione del mezzo di contrasto: per questo motivo possono insorgere problemi nella visualizzazione del tratto distale in caso di grosse dilatazioni aneurismatiche, o quando la lesione sia estesa all'aorta discendente, a causa di difficoltà tecniche di compensazione che si incontrano nel passaggio transdiaframmatico.

Nelle dissezioni aortiche, l'angiografia digitale può far individuare il punto d'inizio del falso lume e tutto il suo decorso, riconoscibile per l'opacizzazione differenziata del flusso e per la presenza del lembo intimale.

Più difficile è identificare il termine della dissezione, per la sua visualizzazione distale e valutare la possibile esistenza contemporanea di un'insufficienza valvolare aortica.

Nelle coartazioni e nelle stenosi aortiche, l'angiografia digitale rappresenta essenzialmente un esame di *screening*, potendo in ogni caso determinare la sede della lesione e la sua estensione. Tuttavia, a causa del rallentamento del flusso ematico a valle e della conseguente diluizione del mezzo di contrasto, l'opacizzazione del tratto distale al segmento coartato e dei circoli collaterali non è sempre buona.

In tali casi è necessario completare l'indagine con l'iniezione intrarteriosa: potrebbe infatti essere presente un aneurisma di un ramo intercostale che modificherebbe l'approccio terapeutico.

Le comuni anomalie congenite dell'aorta toracica e dei suoi rami, che di solito richiedono solo un riconoscimento a scopo diagnostico differenziale di *screening*, sono ottimamente studiate con l'angiografia digitale. Soltanto quando ci si trovi in presenza di anomalie multiple e sintomatiche, può essere necessario completare l'indagine con iniezione intrarteriosa di mezzo di contrasto.

L'angiografia digitale consente anche, attraverso l'iniezione del mezzo di contrasto all'origine dell'aorta, di visualizzare i principali rami delle arterie coronarie (fig. 1). La iniezione all'arco aortico permette la visualizzazione ottimale delle biforcazioni carotidee (fig. 2).

La differenziazione patogenetica di masse mediastiniche rappresenta un'ulteriore applicazione dell'angiografia digitale: è sempre possibile, infatti, valutare l'origine vascolare di una lesione o, nell'eventualità di masse solide, i precisi rapporti che intervengono fra la stessa e i grossi tronchi vascolari mediastinici.

Lo studio di patologia concernente le arterie polmonari

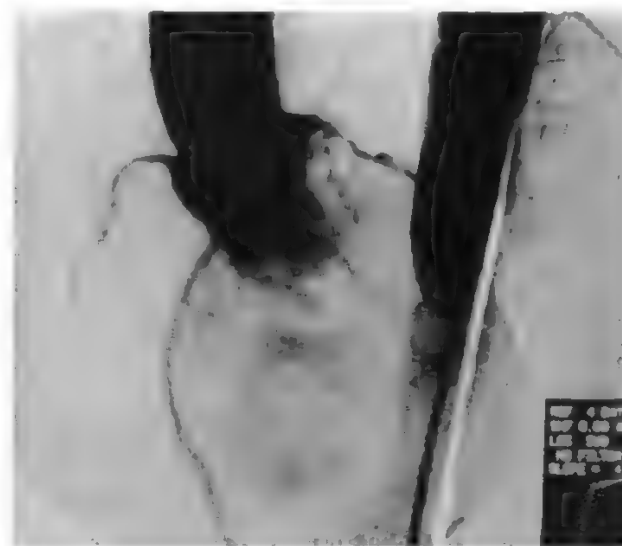
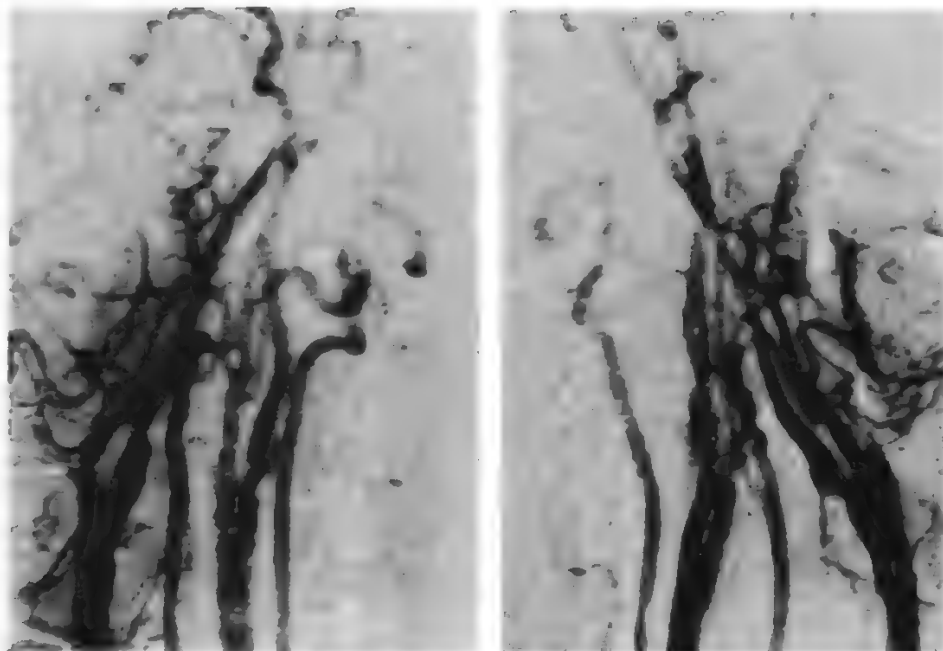



Fig. 1. Uomo di 65 anni: fumatore con sintomi relativi e *claudicatio* della gamba sinistra. (Nelle figg. 1-5 sono illustrati i reperti angiografici digitali relativi ai vari distretti vascolari dello stesso paziente). Iniezione del mezzo di contrasto all'origine dell'aorta con visualizzazione subottimale di tutti i principali rami delle arterie coronarie. Tuttavia, per quanto riguarda la presenza di stenosi dell'arteria coronaria destra, non è possibile ottenere dati diagnostici definitivi.

Fig. 2. Iniezione all'arco aortico con visualizzazione ottimale delle biforcazioni carotidee. Si rilevano lesioni multiple che interessano entrambe le arterie carotidee interne. Queste lesioni non erano state rilevate all'esame clinico.

trova notevoli difficoltà nella sensibilità dell'angiografia digitale ad artefatti da movimento, spiccatamente presenti in questo campo, e nell'ostacolo che ne consegue allo studio di fini alterazioni (Goodman e Brant-Zawadski, 1982).

Tuttavia, la patologia dei grossi vasi è ben documentabile, come anche le formazioni arterovenose polmonari, che, per la loro peculiare ricchezza di influsso ematico, sono facilmente visualizzate con l'angiografia digitale, in grado di identificare il ramo rifornente la lesione e le principali vene di drenaggio.

Riguardo allo studio delle embolie polmonari, la metodica può senz'altro evidenziare grossolani trombi interessanti le arterie polmonari principali.

Aorta addominale e suoi rami

L'uso degli intensificatori di brillanza a grande campo (35 cm) ha notevolmente esteso le indicazioni di impiego dell'angiografia digitale in questo campo di applicazione, inizialmente limitato allo studio delle lesioni ateromasiche distrettuali e al *dépistage* dell'ipertensione renovascolare (Hillman *et al.*, 1981; Buonocore *et al.*, 1981; Hillman *et al.*, 1982).

Attualmente, oltre alle suddette indicazioni, l'angiografia digitale è impiegata nello studio degli aneurismi dell'aorta, semplici o dissecati, nella sindrome di Lériche, nelle embolie viscerali e nei traumi.

Lo studio dei vasi addominali si esegue inizialmente nella proiezione anteroposteriore con l'amplificatore di brillanza a campo grande. Per eliminare gli artefatti dovuti alla peristalsi intestinale si ricorre alla somministrazione per via venosa di 1 mg di glucagone e all'impiego di una fascia di compressione addominale. Quando la sovrapposizione dei vasi mesenterici costituisce un problema, si può effettuare un'ulteriore proiezione obliqua (Rossi *et al.*, 1985).

Per quel che riguarda gli aneurismi dell'aorta addominale, l'angiografia digitale permette di accertare l'effettiva presenza della lesione, la sua estensione e il coinvolgimento delle arterie renali e delle arterie iliache.

Il diametro dell'aneurisma, invece, non appare un parametro valutabile con angiografia digitale nella maggior parte dei casi, così come con l'arteriografia convenzionale, a causa della frequente presenza di trombosi parietali: per questo motivo sono maggiormente indicate le misurazioni ottenibili con l'ecotomografia o ancora meglio con la TC e l'angio-TC.

La valutazione delle arterie renali, come *screening* di pazienti ipertesi può essere agevolmente eseguita con l'angiografia digitale, che oggi dovrebbe sostituire gli altri esami diagnostici indicativi (urografia con *wash-out* o studi radioscopici).

L'angiografia digitale consente di valutare, infatti, prima lo stato delle arterie renali (fig. 3), e poi di proseguire nella valutazione dinamica della funzionalità renale con un'urografia. In tal modo si riduce la quantità di mezzo di contrasto usato, il costo delle indagini e il tempo di esecuzione e, se si inietta il mezzo di contrasto in vena cava inferiore, si può, in un'unica seduta, effettuare prelievi di campioni di sangue dalle vene renali per il dosaggio della renina. Per lo studio degli organi parenchimatosi addominali, riteniamo che l'angiografia digitale e. v. non costituisca l'indagine di scelta a causa dei limiti del potere di diluizione del mezzo di contrasto che appaiono ancora sensibili.

Tuttavia, al fine di ridurre la dose totale di mezzo di contrasto, nei casi in cui si richieda lo studio di ampi territori vascolari, si può ricorrere con ottimi risultati all'angiografia digitale intrarteriosa con cateterismo selettivo e superselettivo. L'impiego del campo grande è utile nello studio del circolo portale: nelle fasi più tardive dell'iniezione intrarteriosa nel tripode celiaco del mezzo di contrasto, la opacizzazione della vena porta è sufficiente affinché con l'angiografia digitale si possano ottenere informazioni di utilità diagnostica, come la pervietà dell'asse splenoportale, circoli epatofughi, varici gastroesofagee.

Vasi periferici e controlli postoperatori

L'angiografia digitale con intensificatori di brillanza a grande campo può sostituire l'angiografia convenzionale nello *screening* operatorio dell'insufficienza vascolare periferica (Passariello *et al.*, 1983).

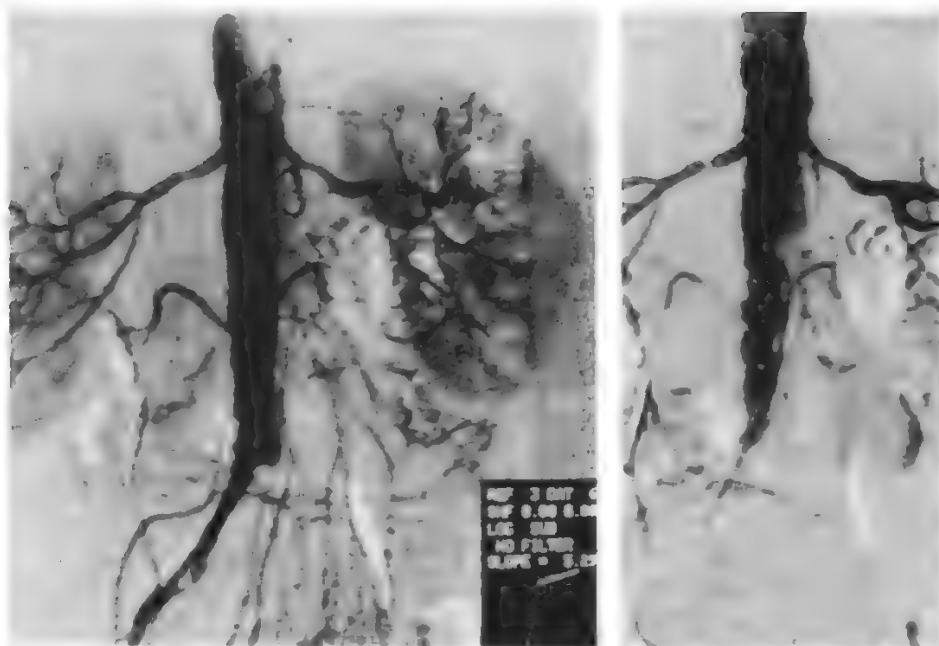



Fig. 3. Aortogramma addominale. Sono evidenti stenosi delle arterie renali bilaterali. La stenosi dell'arteria renale sinistra è più importante e presenta dilatazione post-stenotica. Si rileva l'occlusione dell'arteria iliaca sinistra comune.

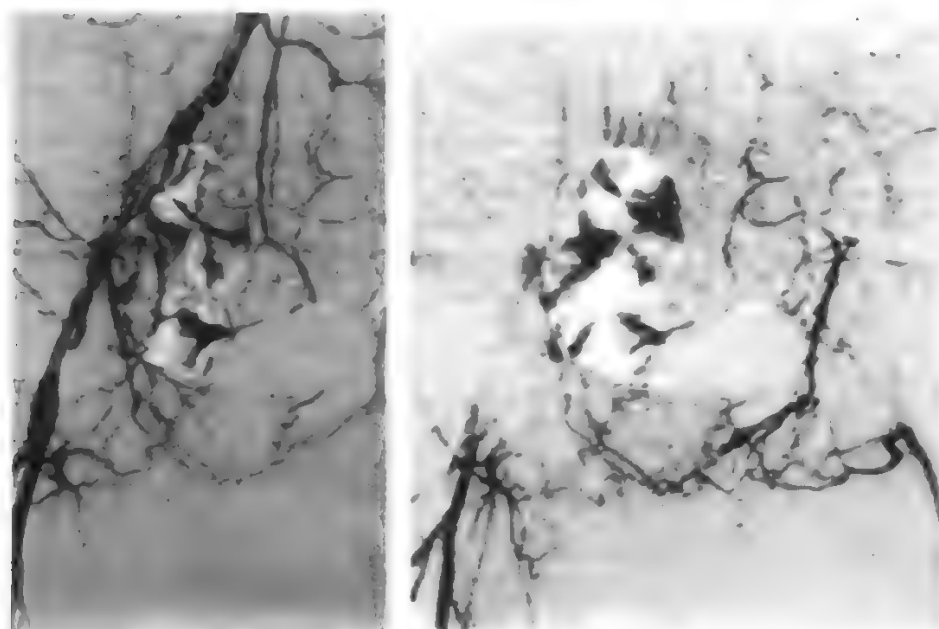



Fig. 4. A livello più basso, l'arteria femorale sinistra comune viene ricanalizzata mediante la circolazione pelvica. I vasi iliaci destri presentano numerose placche aterosclerotiche.

Impiegando un impianto con queste caratteristiche tecniche, è possibile evidenziare il distretto periferico, dalle arterie renali alle femorali (fig. 4), fino alle tibiali, con 4 iniezioni di mezzo di contrasto, ma è facilmente prevedibile che, in un prossimo futuro, alla tecnica dell'angiografia digitale sarà abbinato il sistema di traslazione automatica del piano portamalato, con il quale sarà consentito di studiare poi il letto arterioso periferico con un'unica iniezione di mezzo di contrasto.

Per la sua scarsa invasività e ripetibilità, l'angiografia digitale può essere largamente impiegata come indagine routinaria anche nei pazienti asintomatici e in quelli a elevato rischio.

In tale ambito, l'angiografia digitale può costituire l'indagine definitiva nell'insufficienza vascolare periferica, per la valutazione delle indicazioni al trattamento medico, chirurgico o mediante angioplastica transluminale, nel *follow-up* postoperatorio di pazienti asintomatici, nel riconoscimento delle complicazioni della rivascolarizzazione chirurgica, nella valutazione dei vasi di *run-off*, distali alla patologia occlusiva (fig. 5) (informazione non sempre ottenibile con l'angiografia convenzionale per la scarsa concentrazione del mezzo di contrasto a valle di un'ostruzione).

V. anche: RADIOLOGIA DIGITALE (XII, 2424).

Per l'arteriografia realizzata utilizzando la luce di sincrotrone, V. SINCROTRONE (XIV, 345).

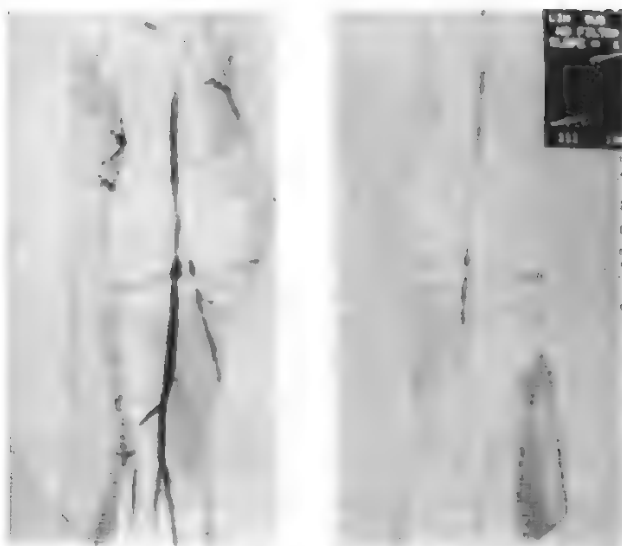



Fig. 5. La visualizzazione del *run-off* distale indica che sia le arterie poplitee che la triforcazione sono pervie. I vasi sinistri sono meno opacizzati a causa del lento flusso distale dovuto all'ostruzione iliaca.

Bibliografia

Buonocore E., Meaney T. F. *et al.*, *Radiology*, 1981, **139**, 281.
Carmody R. F., Smith R. L. *et al.*, *Neuroradiology*, 1982, **144**, 529.
Chilcote W. A., Modic M. T. *et al.*, *Radiology*, 1981, **139**, 281.
Goodman P. C., Brant-Zawadski M., *Am. J. Roentgenol.*, 1982, **139**, 305.
Grossman L. B., Buonocore E., *Radiology*, 1984, **150**, 323.
Hillman B. J., Ovitt T. W. *et al.*, *Radiology*, 1981, **139**, 277.
Hillman B. J., Ovitt T. W. *et al.*, *Radiology*, 1982, **144**, 577.
Kaufman S. L., Chang R. *et al.*, *Radiology*, 1984, **151**, 323.
Kruger R. A., Mistretta C. A. *et al.*, *Invest. Radiol.*, 1979, **14**, 279.
Meaney T. F., Weinstein M. A., Buonocore E., *Am. J. Radiol.*, 1980, **135**, 1153.
Passariello R., Rossi P. *et al.*, *Radiology*, 1983, **149**, 669.
Pinto R. S., Manuell M., Kricheff I. I., *Am. J. Neuroradiol.*, 1984, **5**, 553.
Rossi P., Passariello R. *et al.*, *L'angiografia digitale nella pratica clinica. NOTAGIL*, 1983, vol. **21**, n. 4, 287.
Rossi P., Simonetti G., Passariello R. *et al.*, *Radiology*, 1985, **154**, 229.
Rossi P., Pavone P., Castrucci M., *Ann. Radiol.*, 1986, **29**, 112.
Sheldon J. J., Janowitz W. *et al.*, *Am. J. Neuroradiol.*, 1984, **5**, 547.
Stadnik T. W., Kersschot E. A. J., De Schepper A. M. A. P., *Radiology*, 1985, **154**, 671.
Strother C. M., Sackatt J. F., Crummy A. B., *Radiology*, 1980, **136**, 781.

PLINIO ROSSI

Errata-corrige

La fig. 12 di col. 875 del vol. II *va ribaltata da destra a sinistra.*

ARTERIOSCLEROSI [v. vol. II, col. 953]

SOMMARIO

Epidemiologia

Gli studi epidemiologici hanno contribuito in misura rilevante all'ampliamento delle conoscenze sulla patogenesi e sull'evoluzione clinica dell'arteriosclerosi e costituiscono, oggi, la base scientifica dei tentativi di prevenirne la diffusione tra le comunità e tra i singoli individui, soprattutto in relazione all'andamento epidemico assunto da questa malattia negli ultimi 30 anni. Negli U.S.A., infatti, la mortalità per malattie cardiovascolari ha subito uno spettacolare incremento nel periodo compreso tra il 1937 e il 1954 passando dal 14 al 54%.

Per una più completa comprensione del fenomeno va notato che gli studi epidemiologici sulla malattia arteriosclerotica esprimono valori in termini di mortalità per malattie cardiovascolari. Inoltre non sempre la morte per shock cardiogeno o per insufficienza cardiaca acuta dipende esclusivamente dalla coronaropatia arteriosclerotica: infatti altri fattori possono contribuire all'evento clinico.

Nonostante questi e altri limiti, è innegabile che l'epidemiologia costituisce uno strumento di indagine dotato di sensibilità sufficiente a consentire il rilievo di variazioni nell'incidenza della malattia arteriosclerotica tra gruppi di individui appartenenti a diverse nazionalità e razze.

Sulla base di queste osservazioni appare oggi che la mortalità legata alla cardiopatia ischemica è massima nei paesi industrializzati del mondo occidentale. In particolare, negli U.S.A., nonostante la riduzione di circa il 27% verificatasi tra il 1968 e il 1976 nella popolazione di età compresa tra 36 e 74 anni, la mortalità per cardiopatia ischemica si mantiene ancora ai massimi livelli rispetto al resto del mondo essendo superata soltanto dalla Finlandia, dall'Olanda, dalla Scozia e dall'Irlanda, tutte con un indice di mortalità compreso tra 123 e 149. In uno studio, condotto su dati dell'OMS, l'indice dell'Inghilterra è pari a 100. L'Italia, nel gruppo dei 22 Paesi presi in considerazione dallo studio, è incluso tra quelli a bassa mortalità insieme ad altri paesi mediterranei (Spagna, Portogallo, Grecia, Francia) e al Giappone. Ciononostante, anche in Italia le malattie del sistema cardiocircolatorio, riferibili all'a., sono da considerare la causa di morte più frequente.

Anche se è stata osservata (Vetere, 1980) una leggera diminuzione della mortalità per coronaropatia ischemica nel periodo compreso tra il 1961 e il 1973, Menotti *et al.* hanno calcolato che in Italia si verificano circa 100.000 casi nuovi di infarto del miocardio ogni anno. Dal complesso delle indagini epidemiologiche sono, inoltre, derivati importanti suggerimenti per gli studi sulla patogenesi dell'a. e delle sue complicanze. Infatti, la variabilità della mortalità per cause cardiovascolari, rilevata tra gruppi di popolazione appartenenti a varie aree geografiche, sembra correlata alla diversa distribuzione di fattori predisponenti genetici o acquisiti (fattori di rischio).

Fattori di rischio

La malattia arteriosclerotica sembra realizzarsi attraverso l'intervento di fattori estrinseci alla parete arteriosa o umorali, non costantemente presenti. Tra i principali fattori di rischio vanno ricordati: l'obesità, l'ipertensione, l'iperglicemia, il fumo, l'ipercolesterolemia e l'ipertrigliceridemia. È stato dimostrato che l'incidenza della malattia arteriosclerotica e la mortalità che ne consegue aumentano man mano che aumenta il peso superfluo dell'individuo; inoltre, l'obesità risulta spesso collegata ad altri fattori di rischio.

Con l'aumento della pressione arteriosa aumenta statisticamente il rischio di malattia arteriosclerotica. Morfologicamente, l'aumento della pressione arteriosa si associa a un aumento dell'estensione delle strie lipidiche, osservabili sia

nell'aorta addominale che nelle coronarie. La presenza di placche complicate è stata inoltre osservata in zone dell'albero arterioso perfuse a più alta pressione. L'aumento di pressione determinerebbe un aumento della permeabilità dell'endotelio, con passaggio di componenti plasmatici nell'intima del vaso. È stato sperimentalmente dimostrato che la perfusione con sostanze vasoattive (angiotensina o noradrenalina) determina la formazione di lesioni endoteliali.

Anche l'aumento della glicemia sembra avere un ruolo importante nello sviluppo dell'a. In un campione di soggetti colpiti da infarto era presente un'alta percentuale di diabetici. Nella casistica degli studi di Framingham risulta una prevalenza annuale per morti cardiovascolari del 17,4 per mille maschi diabetici contro l'8,5 per mille dei soggetti non diabetici. Per spiegare il ruolo del diabete nel corso della malattia aterosclerotica vengono correntemente avanzate varie ipotesi. Questa *noxa* patogena potrebbe comportarsi da cofattore aumentando la potenzialità aterogena dei principali fattori di rischio o aumentando la suscettibilità della parete vasale a questi ultimi (es. microangiopatia dei *vasa vasorum*). Inoltre, provocando una marcata alterazione dell'emostasi (trombofilia), il diabete costituisce di per sé un importante fattore di rischio.

La correlazione tra malattia arteriosclerotica e lipemia è ampiamente dimostrata. In uno studio su 500 soggetti sopravvissuti a infarto del miocardio, l'iperlipidemia era presente in 1/3 dei soggetti; circa metà dei soggetti di sesso maschile e 2/3 di quelli di sesso femminile sotto i 50 anni di età presentava iperlipidemia, ipertrigliceridemia o entrambi. Dal punto di vista istochimico si osserva un aumento dei lipidi rispetto alle aree adiacenti normali dell'arteria. Il colesterolo e i suoi esteri assumono un ruolo maggiore rispetto ai trigliceridi. Nelle aree arteriosclerotiche si accumulano, con il tempo, esteri colesterolinici, costituiti prevalentemente da ac. linoleico, che provengono dal plasma, mentre solo una piccola parte di essi proviene dalla sintesi cellulare; nelle aree normali i lipidi presenti derivano invece quasi totalmente dalla sintesi *in situ* delle cellule muscolari lisce (CML). Al centro della placca, insieme ai lipidi, si ritrova anche il principale costituente proteico delle lipoproteine a bassa densità: l'apoproteina B. Tra le lipoproteine, quelle maggiormente indiziate di svolgere un ruolo aterogeno sono le LDL (lipoproteine a bassa densità) e le VLDL (lipoproteine a bassissima densità); al contrario, le HDL (lipoproteine ad alta densità) sono considerate, a seguito dello studio Framingham, come un fattore protettivo nei riguardi della cardiopatia coronarica.

Tra i fattori di rischio, l'inalazione ripetitiva del fumo di sigarette rappresenta un danno chimico continuo dell'endotelio. Infatti il fumo determina attivazione del sistema nervoso simpatico, diminuzione delle HDL, aumento delle VLDL, alti livelli di carbossiemoglobina e diminuzione della pressione parziale di ossigeno. La conseguente ipossia porta a una diminuzione della capacità degradativa degli enzimi lisosomali che ostacolerebbe il catabolismo delle LDL nelle cellule muscolari lisce, con conseguente loro accumulo all'interno delle cellule.

Etiopatogenesi

A onta delle numerose ricerche anatomiche, cliniche e sperimentali che sono state dedicate all'argomento, l'etiologia dell'a. è ancora del tutto oscura. Probabilmente molti sono i fattori capaci di interferire nel normale equilibrio esistente tra parete vasale e sangue circolante nel lume dell'arteria. Anche la patogenesi, vale a dire la sequenza di eventi che portano alla formazione delle placche aterosclerotiche, alla loro ulcerazione e alle conseguenti complicazioni, è tuttora controversa. In relazione alla riconosciuta origine multifattoriale della malattia, le varie teorie contrapposte che privilegiavano un aspetto della malattia a danno degli altri assumono oggi un valore prevalentemente storico. L'ampia messe di dati derivata dagli studi sulla biologia cellulare e molecolare dell'a. ha fatto comprendere come la maggior parte delle ipotesi «storiche» non erano mutuamente esclusive bensì contenevano alcuni elementi tuttora validi, ma complementari. Tra queste vanno ricordate la teoria trombogenica di Rokitansky, la teoria lipidica di Anitschkow, la teoria della «insudazione» di fattori plasmatici proposta da Doerr, e infine l'importanza dell'infiltrazione infiammatoria nell'aterogenesi sottolineata da Virchow. L'ipotesi che la *placca ateromasica* rappresenti la risposta del vaso a un danno parietale, e più precisamente intimale, è il risultato del massimo sforzo di comprensione e di sintesi del fenomeno, prodotto dalla ricerca interdisciplinare negli ultimi decenni.

La teoria della risposta al danno parietale originariamente proposta da Virchow e successivamente da Rossle è stata più recentemente reintrodotta da Ross. Questa ipotesi era fondata sul riconoscimento della centralità del ruolo patogenetico della cellula muscolare liscia, dovuto, in particolare, alla sua capacità di migrare e proliferare nell'intima vasale a seguito della produzione di un danno endoteliale sufficientemente esteso.

Lo studio di lesioni indotte sperimentalmente con mezzi meccanici, permise di chiarire alcuni meccanismi cellulari e molecolari responsabili della proliferazione e migrazione delle CML dalla tunica media all'intima. Subito dopo il trauma, l'area di intima privata dell'endotelio veniva ricoperta da più strati di piastrine, che, nella fase di aggregazione, si degranulavano. Successivi studi stabilirono che proprio nei granuli alfa delle piastrine era contenuto un fattore di crescita, il PDGF (*Platelet Derived Growth Factor*). Le principali funzioni del PDGF, una proteina cationica dal p. m. di circa 30.000 d, consistono nello stimolare, attraverso meccanismi ancora non del tutto noti, la neosintesi di DNA nelle cellule connettivali e nell'esercitare un'attività chemiotattica sulle cellule muscolari lisce, sui fibroblasti, sui monociti e sui neutrofili.

Quando il PDGF si lega, mediante recettori, alle CML, prende l'avvio una serie di eventi che culminano, dopo 18-24 h, in un picco massimo di sintesi del DNA e della duplicazione cellulare.

Finora il ruolo delle piastrine nell'aterogenesi ha trovato supporti indiretti in alcuni modelli sperimentali *in vivo*. È stato dimostrato che la trombocitopenia, spontanea o indotta sperimentalmente e gli antiaggreganti piastrinici (aspirina) aboliscono la risposta al danno endoteliale in vari modelli sperimentali.

Al di là di alcune importanti acquisizioni di grande portata teorica e pratica, l'ipotesi di Ross non permetteva di chiarire in modo esauriente i rapporti tra alcuni fattori di rischio, come, per es., l'ipercolesterolemia, e la risposta al danno, oppure il ruolo patogenetico di alcuni elementi, quali, ad es., i monociti/macrofagi, indiscutibilmente presenti fin dalle prime fasi della formazione della placca.

In nessun modello di aterogenesi sperimentale ipercolesterolemica sono infatti rilevabili aree di intima prive di endotelio, analoghe a quelle prodotte meccanicamente, ricoperte da piastrine. Inoltre in alcuni di questi modelli fu osservata una precoce infiltrazione e un accumulo nell'intima dei monociti/macrofagi, seguiti, poi, dall'infiltrazione delle CML. Entrambi questi citotipi, trasformandosi in cellule schiumose, per il sovraccarico di trigliceridi ed esteri di colesterolo, sono attualmente considerati come i costituenti principali della stria lipidica.

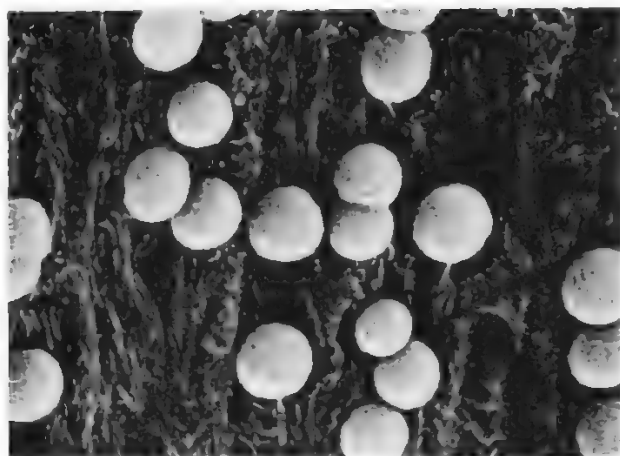



Fig. 1. Fotografia in microscopia elettronica a scansione della superficie luminale di una placca aterosclerotica. Numerosi monociti aderiscono all'endotelio.

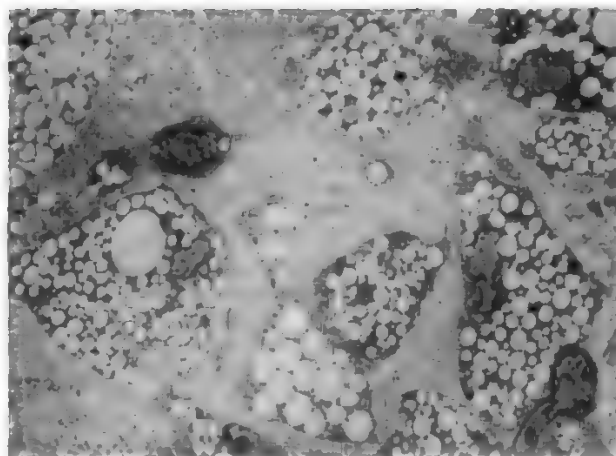



Fig. 2. Fotografia al microscopio elettronico a trasmissione di placca aterosclerotica umana. Si osservano cellule schiumose cariche di gocciole lipidiche e un monocita (1900 ×).

Vale la pena di ricordare, inoltre, che i monociti/macrofagi sono presenti anche nelle strie lipidiche e nelle placche fibroateromasiche umane e che queste cellule, come dimostrato da studi con timidina tritiata, sono capaci di proliferare *in situ*.

Gerrity (1981) ha dimostrato inoltre che solo i monociti prelevati da animali ipercolesterolemici erano capaci di penetrare nell'intima, e in particolare in quelle aree in cui era aumentata la permeabilità transendoteliale. Inoltre, la dimostrazione che vari fattori di crescita venivano secreti anche dai monociti, dalle cellule endoteliali e dalle stesse CML, poneva in discussione il ruolo delle piastrine come fattori iniziali nell'aterogenesi, senza però negare un loro possibile ruolo nelle fasi più avanzate della malattia. Infine, una tappa miliare nella conoscenza dei meccanismi molecolari del catabolismo delle LDL e della modulazione del loro livello plasmatico è stata compiuta grazie agli studi condotti da Brown e Goldstein (1984) sull'ipercolesterolemia familiare ereditaria. Essi osservarono che le cellule posseggono dei recettori specifici per le LDL e che questi ultimi sono in equilibrio con la sintesi endogena del colesterolo. L'equilibrio omeostatico del colesterolo viene mantenuto dalla capacità della cellula di regolare il numero dei recettori per LDL in relazione alle sue richieste metaboliche. Mentre da un lato la riduzione del numero dei recettori protegge le cellule dal sovraccarico, d'altro canto essa è responsabile della minor captazione delle LDL circolanti da parte dei tessuti, e quindi dell'aumento del loro tasso plasmatico.

L'accumulo di esteri del colesterolo nelle cellule schiumose macrofagiche, sarebbe dovuto alla capacità di queste cellule «spazzino», sperimentalmente provata *in vitro*, di rimuovere le LDL di origine plasmatica per una via non recettoriale. Recenti studi *in vitro* hanno dimostrato che la via non recettoriale delle cellule spazzino è efficace solo sulle LDL modificate e che l'endotelio e le CML possono produrre modificazioni delle LDL native tali da renderle riconoscibili e degradabili da parte delle cellule «spazzino».

È stato d'altro canto osservato, in esperimenti di co-coltura, che la presenza di cellule endoteliali stimola fortemente la captazione delle LDL per via recettoriale da parte delle CML.

Sulla base di queste nuove conoscenze sui fattori di crescita, sulle interazioni fra le cellule della parete arteriosa, le cellule circolanti e LDL, Ross (1986) ha recentemente proposto una nuova e più ampia formulazione dell'ipotesi della «risposta al danno».

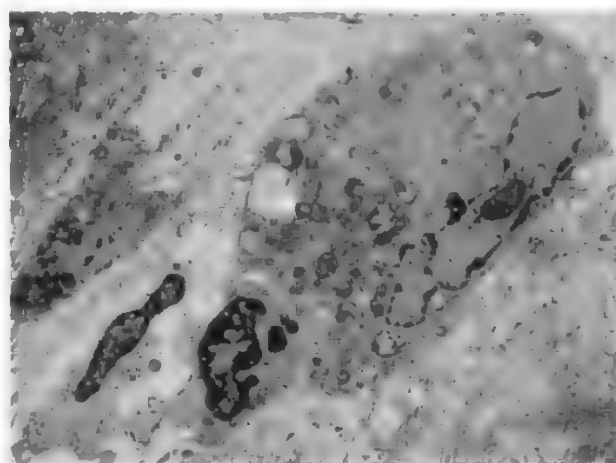



Fig. 3. Fotografia al microscopio elettronico a trasmissione di placca aterosclerotica umana. Si osserva un istiocita di tipo epitelioide con numerosi lisosomi, associato a un monocita (2000 ×).

Secondo questa ipotesi riformulata, la lesione aterogena iniziale sarebbe sempre costituita da una lesione endoteliale, anche se minima e tale da non poter essere dimostrata con metodi morfologici. La lesione endoteliale potrebbe realizzarsi attraverso due diversi modelli. Il primo è rappresentato dall'ipercolesterolemia con conseguente adesione dei monociti (fig. 1) e loro migrazione nello spazio subendoteliale, seguita dalla trasformazione in cellule schiumose (figg. 2 e 3) e dalla liberazione di sostanze chemiotattiche e mitogene capaci di stimolare la migrazione nell'intima e la proliferazione delle CML.

Un secondo modello patogenetico prevede la diretta stimolazione dell'endotelio, da parte di fattori di rischio, come il diabete, l'ipertensione e altri. Dall'endotelio verrebbero liberati fattori di crescita e chemiotattici diretti alle CML della media che migrerebbero e prolifererebbero nel-

l'intima anche sotto la spinta di fattori autocrini prodotti dalle CML precedentemente stimolate.

La regressione della placca aterosclerotica

La possibilità che, nell'uomo o nell'animale da esperimento, una placca aterosclerotica regredisca in relazione all'attenuazione o scomparsa della *noxa* aterogena è tuttora un argomento di discussione.

Quadri suggestivi di regressione dell'aterosclerosi umana sono derivati dallo studio della casistica autoptica, raccolta in coincidenza di eventi storici eccezionali. Aschoff (1924) osservò una sostanziale riduzione dell'aterosclerosi aortica nella casistica autoptica dell'Ospedale di Friburgo in concomitanza con le gravi restrizioni alimentari degli anni successivi alla prima guerra mondiale. Analoghe osservazioni anatomo-patologiche furono fatte nel periodo successivo alla seconda guerra mondiale da Vartianen e Kanerva (1947). Inoltre negli individui affetti da malattie cachettizzanti è stato rilevato un grado più modesto di aterosclerosi (Wilens, 1947).

Recenti studi, condotti con metodologie cliniche, sulla evoluzione della placca aterosclerotica umana dopo la rimozione di uno o più fattori di rischio suggeriscono la possibilità di un arresto della progressione se non di una regressione della lesione stessa (Zelis, 1970; Buchwald, 1977; Barndt, 1977). Buchwald, infatti, ha documentato, con arteriografie ripetute nell'arco di tre anni, l'arresto della progressione dell'aterosclerosi coronarica nel 55% dei pazienti la cui ipercolesterolemia era stata ridotta con *bypass* ileale.

Con l'introduzione dell'angiografia digitale computerizzata Blankenhorn (1979) ha potuto dimostrare con maggiore precisione la diminuzione di volume di placche dell'arteria femorale in un gruppo di pazienti dopo riduzione della lipemia.

Dopo i primi risultati scoraggianti, gli studi sui primati subumani pubblicati negli ultimi anni (Wagner *et al.*, 1980; Wissler, 1978; Malinow, 1980; Malinow, 1983) hanno dimostrato che anche in alcuni animali da esperimento è possibile provocare la regressione delle placche ateromasiche con opportune manipolazione della dieta (riduzione del contenuto lipidico, aggiunte di colestiramina, etc.).

Si è così potuto verificare che, sul piano biochimico, le restrizioni dietetiche determinano una diminuzione sia del contenuto lipidico delle placche, sia dei depositi di calcio in esse presenti, mentre sul piano istologico-strutturale le modificazioni più rilevanti riguardano la diminuzione del numero e dell'attività proliferativa delle cellule schiumose, nonché la riduzione delle gocciole lipidiche nel citoplasma delle cellule muscolari lisce e delle cellule schiumose residue. Oltre a ciò, al microscopio elettronico le gocciole lipidiche appaiono circondate, a differenza di quanto si osserva nella fase aterogenica, da tipiche membrane cellulari, ciò che depone per un'aumentata attività lipolitica delle cellule intimali. In ogni caso, la regressione delle lesioni più avanzate sembra non concludersi mai con una completa *restitutio ad integrum* dalla parete vascolare, ma dà invece luogo a una sorta di fibrosi intimale.

Ancora di incerta interpretazione appaiono gli studi volti ad accertare nell'animale da esperimento, l'eventuale effetto favorente svolto sulla regressione delle placche da varie sostanze farmacologiche (Flexon *et al.*, 1986; Lindquist *et al.*, 1988). Alcuni risultati preliminari sembrano suggerire che il metoprololo somministrato ai conigli faciliti la regressione delle placche, ma solo negli animali scarsamente sensibili alle restrizioni dietetiche.

Bibliografia

Adams C. W. M., *Atherosclerosis as a Recurrent Cycle of Inflammation and Repair*, in Schlierf G., Morl H. eds., *Expanding Horizons in Atherosclerosis Research*, 1987, Springer, Berlin.
Albers J. J., Bierman E. L., *Biochim. Biophys.*, 1976, **424**, 422.
Anitschkow N. N., *A History of Experimentation on Arterial Atherosclerosis in Animals*, in Blumenthal H. T. ed., *Cowdry Arteriosclerosis*, 1967, 2 ed., Thomas, Springfield.
Aschoff L., *Lectures on Pathology*, 1924, Hoeber, New York.
Barndt R. jr., *Ann. Intern. Med.*, 1977, **86**, 139.
Blankenhorn D. H., Sanmarco M. E., *Circulation*, 1979, **59**, 2.
Bleyl U., *Arteriosklerose und Fibrininkorporation*, 1969, Springer, Berlin.
Brown M. S., Goldstein J. L., *Sci. Am.*, 1984, **251**, 58.
Chalmers D. G., Gresham G. W., *Biological Aspects of Occlusive Vascular Disease*, 1964, Univ. Press, Cambridge.
Comel M., Laszt L., *Biochemie der Gefasswand*, I/1, Karger, Basel.
Constantinides P., *Experimental Atherosclerosis*, 1965, Elsevier, Amsterdam.
Constantinides P., in Shimamato, Numano F., Addison G. M. eds., *Atherogenesis II*, 1973, Excerpta Medica, Amsterdam.
Davies P. F., *Lab. Invest.*, 1986, **55**, 1.
Di Luzio N. R., Paoletti R., *The Reticuloendothelial System and Atherosclerosis*, I, 1967, Plenum, New York.
Doerr W., *Arteriosclerose*, in Doerr W. ed., *Allgemeine Pathologie der Organe des Kreislaufes*, 1970, Springer, Berlin, p. 568.
Feinleib M., *Changing Trends in Atherosclerosis*, 1987, Elsevier, Amsterdam.
Flexon P., Masood K., Luria M. H., *Atherosclerosis*, 1986, **59**, 31.
Friedman M., *Pathogenesis of Coronary Artery Disease*, 1969, McGraw-Hill, New York.
Geer J. C., Haust M. D., *Smooth Muscle Cells in Atherosclerosis*, 1972, 2, Monographs on Atherosclerosis, Karger, Basel.
Gerrity R. G., *Am. J. Pathol.*, 1981, **103**, 181-191.
Goldstein J. L. *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 1973, **52**, 1533.
Goldstein J. L., Brown M. S., *Familial Hypercholesterolemia*, in Stanbury J. B., Wyngaarden J. B. *et al.* eds., *The Metabolic Basis of Inherited Diseases*, 1983, 5 ed., McGraw-Hill, New York, p. 672.
Goldstein J. L., Kita T., Brown M. S., *N. Engl. J. Med.*, 1983, **309**, 288.
Gordon T., Castelli W. P. *et al.*, *Am. J. Med.*, 1977, **62**, 707.
Gotto A. M., Gorry G. A. *et al.*, *Circulation*, 1977, **56**, 875.
Gould S. E., *Pathology of the Heart and Blood Vessels*, 1968, Thomas, Springfield.
Haimovici H., *Atherosclerosis Recent Adv.*, 1968, **149**, 585.
Haust M. D., *Pathogenesis of Atherosclerosis - Current Status*, in Schlierf G., Morl H. eds., *Expanding Horizons in Atherosclerosis Research*, 1987, Springer, Berlin.
Hoff H. F., Lie J. T. *et al.*, *Arch. Pathol.*, 1975, **99**, 253.
Hollander W., *Circulation*, 1973, **48**, 1112.
Hudson R. E. B., *Cardiovascular Pathology*, I, 1965, Arnold, London.
Jones R. J., *Evolution of the Atherosclerosis Plaque*, 1963, Univ. Chicago Press, Chicago.
Joris I., Zand T. *et al.*, *Am. J. Pathol.*, 1983, **113**, 341.
Kannel W. B., Castelli W. P. *et al.*, *Am. Intern. Med.*, 1973, **74**, 1.
Kirk J. E., *Enzymes of the Arterial Wall*, 1969, Academic Press, New York.
Lenegre M. J., Scebat L., Renais J., *Le rôle de la paroi arterielle dans l'atherogenèse*, I, 1968, Centre Nat. Recherche Sci., Paris.
Lindquist P., Olsson G., Nordborg C. *et al.*, *Atherosclerosis*, 1988, **72**, 163.
Malinow M. R., *Circ. Res.*, 1980, **46**, 311.
Malinow M. R., *Atherosclerosis*, 1983, **48**, 105.
Marmot M. G., Booth M., Beral V., *International Trends in Heart Disease Mortality*, 1982, in Gotto A. M., Paoletti R. eds., *Atherosclerosis Reviews*, Raven, New York.
McGill H. C., *The Geographic Pathology of Atherosclerosis*, 1968, Williams & Wilkins, Baltimore.
Menotti A., Farchi G., *Epidemiology of Coronary Heart Disease in Italy: a Review; Measurement and Control of Cardiovascular Risk Factors*, in Hegyeli R. ed., *Atherosclerosis Reviews*, 1980, Raven, New York.
Miras C. J., Howard A. N., Paoletti R., *Progress in Biochemical Pharmacology*, IV, 1968, Karger, Basel.
Mitchell J. R. A., Schwartz C. J., *Arterial Disease*, 1965, Blackwell, Oxford.
Poggi A., *Giorn. Arterioscl.*, 1986, **11**, 5.
Robertson W. B., Strong J. P., *Lab. Invest.*, 1968, **18**, 538.
Rokitansky K., *A Manual of Pathological Anatomy*, 1852, Sydenham, Soc., London.
Ross R., Glomset J. A., *N. Engl. J. Med.*, 1976, **295**, 369; 420.
Ross R., *N. Engl. J. Med.*, 1986, **314**, 488.
Rossle R., *Virchows Arch. Pathol. Anat.*, 1944, **311**, 252.
Sandler M., Bourne G. H., *Atherosclerosis and Its Origin*, 1963, Academic Press, New York.
Schettler F. G., Boyd G. S., *Atherosclerosis*, 1969, Elsevier, Amsterdam.

Schettler G., Stang E., Wissler R. W., *Atherosclerosis. Is it Reversible?*, 1978, Springer, Berlin.
Spagnoli L. G., *Giorn. Arterioscl.*, 1983, **8**, 117.
Spagnoli L. G. *et al.*, *Wien. Klin. Wochen.*, 1984, **96**, 412.
Stamler J., *Data Base on the Major Cardiovascular Diseases in the United States; Measurement and Control of Cardiovascular Risk Factors*, in Hegyeli R. ed., *Atherosclerosis Reviews*, 1980, Raven, New York.
Steinberg D., *Atherosclerosis from the Viewpoint of Cell Biology*, 1987, Elsevier, Amsterdam.
Vetere C., *General Trends in Death Rates and the Current Health Information System in Italy; Measurement and Control of Cardiovascular Risk Factors*, 1980, in Hegyeli R. ed., *Atherosclerosis Reviews*, 1980, Raven, New York.
Virchow R. von, *Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medizin*, 1856, Müller, Berlin.
Wagner W. D. *et al.*, *Exp. Mol. Pathol.*, 1980, **32**, 162.
Wilens S. L., *Arch. Intern. Med.*, 1947, **79**, 129.
Wissler R. W., *Atherosclerosis Rev.*, 1978, **3**, 213.
Zelis R. *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 1970, **49**, 1007.

LUIGI G. SPAGNOLI

Clinica dell'arteriosclerosi

Distretto coronarico

Importanti e frequenti sono le manifestazioni cliniche dell'a. del distretto coronarico (angina, infarto del miocardio) e numerose sono le opportunità terapeutiche. Il lettore interessato troverà ampie trattazioni sotto le voci ANGINA PECTORIS*; ANGIOPLASTICA TRANSLUMINALE PERCUTANEA*; ANTIANGINOSI FARMACI*; CARDIOCHIRURGIA*; CUORE*; INFARTO MIOCARDICO*.

Distretto cerebrale

Il 50-70% dei casi di insufficienza cerebrovascolare acuta focale sono causati da aterosclerosi delle arterie afferenti al distretto cerebrale; la placca aterosclerotica, più frequentemente se ulcerata, può essere sede di trombosi oppure dar luogo al distacco di materiale embolizzante. La dopplersonografia, la ecotomografia e, con maggiore accuratezza, l'angiografia arteriosa e digitalica dei vasi epiaortici sono gli esami più utili per la diagnosi differenziale nei confronti di sindromi cerebrali a focolaio di diversa natura: *a*) ischemica: la tromboembolia di origine cardiaca (presente in circa il 15% dei casi di insufficienza cerebrovascolare acuta), l'embolia cerebrale gassosa e grassosa, la trombosi in assenza di malattia aterosclerotica (favorita dalla eritrocitosi o da altri stati trombofilici), le vasculiti; *b*) vascolare non ischemica: l'emorragia parenchimale, l'ematoma post-traumatico, l'aneurisma, l'emorragia subaracnoidea per rottura di aneurisma o di angioma arterovenoso; *c*) non vascolare: la gomma luetica, le neoplasie, i focolai di encefalite, l'epilessia, etc.

Nell'ambito dell'ischemia cerebrale focale si distingue l'attacco ischemico reversibile (RIA) dall'infarto cerebrale (*stroke*) in base alla durata e alla gravità dei sintomi. Il 12% dei pazienti con deficit neurologico permanente presenta nell'anamnesi uno o più episodi di RIA. L'ischemia reversibile è distinta, a sua volta, in 3 sottotipi: l'«attacco ischemico transitorio» (TIA), in cui le manifestazioni cliniche soggettive e oggettive non durano oltre le 24 h e, nella maggior parte dei casi, perdurano da 2 a 60 min; l'«attacco ischemico protratto» (P-TIA) detto anche RIND (*reversible ischemic neurologic deficit*) dagli AA. di lingua inglese, nel quale la risoluzione completa del deficit neurologico avviene dopo le 24 h; il TIA-IR (*incomplete recovery*) denominato altresì *minor stroke*, in cui i sintomi regrediscono, ma persiste qualche segno rilevabile all'esame obiettivo oppure un lievissimo deficit funzionale. In circa il 40% dei casi i RIA sono seguiti, nel giro di qualche mese, dall'infarto cerebrale, specie se l'attacco ischemico è ripetuto. Sulla base dei sintomi e segni a focolaio che il paziente manifesta si può risalire alla sede dell'ischemia e del rammollimento, differenziando un territorio carotideo sinistro, un territorio carotideo destro e un territorio vertebrobasilare; nel 10-15% dei casi i sintomi sono misti e l'attribuzione del territorio incerta (v. anche: ENCEFALOPATIE VASCOLARI*).

Un'occlusione arteriosa è obiettivabile mediante angiografia nel 50-60% dei casi di infarto cerebrale; sia l'angiografia che l'esame autoptico sono negativi nel 30-40% dei casi. In assenza dell'ostruzione completa del lume, si può evidenziare una stenosi significativa (oltre il 70% del diametro) o una placca ulcerata, da cui può essere partito un embolo. Nel 30% dei casi di infarto cerebrale le lesioni aterosclerotiche sono situate a livello dei vasi extracranici.

Nel caso di ostruzione completa, i criteri angiografici che permettono di differenziare un'occlusione dovuta a embolia da quella causata da trombosi instauratasi su di una placca aterosclerotica non sono assoluti. Se l'esame angiografico, effettuato a distanza di molte ore o giorni dall'esordio dell'episodio ischemico, non evidenzia occlusione arteriosa, l'ipotesi tromboembolica non può essere esclusa, poiché il trombo o l'embolo può essere stato dissolto dal sistema fibrinolitico.

L'occlusione arteriosa, completa o incompleta, è congrua se si colloca dallo stesso lato del territorio che corrisponde ai sintomi e in cui la tomografia assiale computerizzata (T.A.C.) dimostra la presenza di un rammollimento recente. La T.A.C. rivela un'area ipodensa in caso di rammollimento bianco, un'area iperdensa in caso di rammollimento emorragico. In circa il 15% dei casi di embolia cerebrale è presente un rammollimento emorragico.

Una stenosi controlaterale può talvolta essere causa di un'ischemia cerebrale focale se le lesioni ostruttive sono multiple e se il circolo di compenso a livello del poligono di Willis è difettoso e/o si associano disordini emodinamici (ipotensione arteriosa sistemica acuta, furto, emostorno).

L'occlusione arteriosa non determina necessariamente ischemia cerebrale omolaterale, poiché la sintomatologia si manifesta solo quando il circolo collaterale non è in grado di mantenere un'irrorazione sufficiente del parenchima a valle dell'ostruzione e/o se coesistono altre concause. Il maggiore sistema di compenso del circolo cerebrale, il poligono di Willis, è sviluppato, nello schema tipo, solo nel 50% della popolazione. La percentuale di anomalie del poligono di Willis sale all'80% nei pazienti deceduti per apoplessia cerebrale e sottolinea l'importanza di tale elemento costituzionale nella fisiopatologia del rammollimento.

Fattori funzionali che possono contribuire alla patogenesi del rammollimento in presenza di ostruzione aterosclerotica dei vasi arteriosi sono: l'anemia, l'ipossia, l'ipoglicemia, l'aumento della viscosità ematica, la riduzione della pressione di perfusione, l'iperaggregabilità piastrinica, la diminuzione dell'attività fibrinolitica.

In presenza di un'ostruzione arteriosa completa, a causa del combinarsi di uno o più elementi funzionali, difficilmente l'area di rammollimento interessa tutto il territorio di distribuzione dell'arteria, ma più frequentemente si possono avere rammollimenti terminali, al centro, alla punta, di confine.

Nei casi di ischemia cerebrale acuta focale l'angiografia dei vasi cerebrali è indicata anche a fini terapeutici, per documentare una lesione ostruttiva di interesse chirurgico o per confermare l'indicazione alla terapia anticoagulante (*stroke in evolution*). L'angiografia può essere effettuata per via intrarteriosa, in genere tramite cateterismo femorale, oppure per via venosa, mediante analisi digitalizzata dell'immagine (v. ARTERIOGRAFIA*; RADIOLOGIA DIGITALE).

Le grosse arterie del collo possono essere esplorate con tecnica incruenta mediante dopplersonografia ed ecotomografia; le occlusioni intracraniche a livello delle arterie cerebrali media e anteriore, mediante dopplersonografia transcranica e dei vasi sovraorbitari. La dopplersonografia permette di accertare la presenza di occlusioni complete e di stenosi maggiori del 50% del diametro del vaso; la metodica ha un'alta percentuale di errori nel caso di lesioni stenosanti inferiori al 50% del lume arterioso.

Al fine di documentare il danno parenchimale causato dall'ostruzione arteriosa, oggi si dispone anche della risonanza magnetica nucleare (RMN), che offre una maggiore risoluzione e una più precoce positività rispetto alla T.A.C. A scopo di ricerca, la tomografia a emissione di positroni fornisce immagini sia della perfusione cerebrale regionale che del metabolismo ossidativo cerebrale durante la fase evolutiva dell'infarto cerebrale recente.

L'insufficienza cerebrovascolare cronica (la cosiddetta «a. cerebrale») si presenta sotto varie forme cliniche.

a) Gli esiti stabilizzati di un rammollimento massivo, rappresentati dalle sequele afasiche ed emiplegiche.

b) La demenza multinfartuale o arteriosclerotica.

c) Gli stati confusionali episodici, specie notturni, denominati anche «sindrome da bassa perfusione», associati a stenosi od occlusione arteriose multiple delle arterie del collo e passibili sovente di terapia chirurgica mediante endarteriectomia.

d) La sindrome pseudobulbare.

e) La rigidità arteriosclerotica di Foerster, che, nella maggior parte dei casi, è dovuta a microinfarti cerebrali disseminati o «lacune» ischemiche, causate da a. dei piccoli vasi.

f) L'encefalopatia di Binswanger, o sofferenza della sostanza bianca (demielinizzazione e spongiosi), dovuta alla microangiopatia che accompagna l'ipertensione arteriosa e/o il diabete mellito; la sindrome presenta un quadro clinico molto simile alla demenza multinfartuale a cui si associa un deficit del sistema extrapiramidale.

La diagnosi differenziale tra queste forme cliniche e in particolare le prime due, a espressione prevalentemente psichiatrica, e la malattia di Alzheimer, si effettua mediante l'anamnesi, positiva per *ictus* o RIA ripetuti, mediante la T.A.C. e mediante la dimostrazione di lesioni aterosclerotiche delle arterie cerebrali. Nel 25% dei casi di demenza multinfartuale la patogenesi è mista, essendo presenti, oltre alle lesioni focali su base vascolare, anche il danno atrofico su base degenerativa, caratteristico della malattia di Alzheimer.

Distretto renale

L'aterosclerosi delle arterie renali e delle loro diramazioni maggiori può causare ipertensione nefrovascolare e/o infarto renale. Circa i 2/3 dei casi di ipertensione nefrovascolare sono dovuti a ostruzione aterosclerotica delle arterie renali e la prevalenza è maggiore se si considerano i pazienti con oltre 50 anni di età.

In numerosi casi l'albero arterioso renale è indenne e le lesioni aterosclerotiche dell'aorta addominale sono localizzate all'imbocco delle arterie renali e possono progredire fino all'occlusione completa dell'orifizio. La placca aterosclerotica è situata più frequentemente nel primo tratto dell'arteria renale e ivi può determinare una stenosi irregolare del lume con dilatazione post-stenotica, mentre, in altri casi, le lesioni aterosclerotiche sono diffuse.

Non sempre l'ipertensione nefrovascolare si distingue da quella essenziale benigna per il decorso clinico rapidamente ingravescente; in molti pazienti l'ipertensione dovuta a stenosi dell'arteria renale deve essere sospettata in base alla brusca insorgenza, alla presenza di rumori di soffio in area periombelicale, ai sintomi dovuti a infarto renale ripetuto e, più raramente, alla presenza di una sindrome da ipopotassiemia (crampi, poliuria e polidipsia) secondaria a iperaldosteronismo. La diagnosi di certezza richiede l'espletamento di numerose indagini atte a dimostrare la stenosi morfologica e funzionale e il conseguente deficit del flusso ematico renale.

L'ostruzione aterotrombotica di un'arteria renale o di un suo ramo può evolvere acutamente con il quadro dell'infarto renale conclamato, oppure in forma oligo- o asintomatica. Nel primo caso il quadro clinico è costituito da dolore violento in sede lombare ed ematuria macroscopica, seguiti da febbre, leucocitosi e VES elevata.

Se il decorso è paucisintomatico, è presente dolenzia o senso di peso alle logge renali e/o positività degli esami di laboratorio: aumento della creatininemia e presenza di ematuria e cilindruria nel sedimento urinario. Se la progressione dell'ostruzione aterotrombotica è lenta o situata in un ramo arterioso periferico, la necrosi ischemica singola o multipla e la sostituzione di parenchima renale con tessuto cicatriziale possono essere del tutto silenti sotto il profilo clinico e costituire un reperto occasionale al tavolo autoptico.

Il danno funzionale dovuto a infarti ripetuti può essere di entità variabile; nella maggior parte dei casi l'insufficienza renale, se presente, ha un carattere episodico.

Alla necroscopia le lesioni renali determinate dall'aterosclerosi dell'arteria renale e delle sue branche principali sono rappresentate da grossolane e irregolari deformazioni della capsula dovute agli esiti di infarto nel parenchima sottostante. Se non è presente ipertensione renovascolare, raramente le placche aterosclerotiche provocano lesioni renali evolutive fino allo stato terminale del rene grinzo: pertanto la denominazione un tempo in uso di «nefroangiosclerosi» è stata per lo più abbandonata. Il danno parenchimale focale conseguente ad aterosclerosi dei rami arteriosi di grosso e medio calibro deve essere distinto dalla nefrosclerosi, che rappresenta lo stato terminale della ialinosi e della fibrosi glomerulare diffusa, oppure l'esito di una patologia delle piccole arterie, vale a dire l'iperplasia arteriolare e l'arteriolosclerosi causata da una lunga storia di ipertensione arteriosa e la necrosi fibrinoide arteriolare in caso di ipertensione arteriosa maligna.

Al fine di una terapia etiologica può essere necessario differenziare con opportune indagini l'a. da altre cause di infarto renale: la trombosi da compressione estrinseca dell'arteria renale da parte di un aneurisma aortico; l'embolia di materiale proveniente da una placca arteriosclerotica ulcerata situata in aorta a monte delle arterie renali; il distacco di trombi in sede cardiaca, di vegetazioni endocarditiche, di frammenti di mixomi cardiaci.

Distretto mesenterico

L'ischemia mesenterica di natura arteriosa può essere causata da trombosi ateromasica, da embolia e da riduzione funzionale di flusso; nel 10% dei casi essa è dovuta a trombosi mesenterica venosa o ad aneurisma dissecante dell'aorta. Cause più rare di ischemia arteriosa sono costituite da episodi vasculitici o da anomalie vasali congenite.

Nel territorio dell'arteria mesenterica superiore gli emboli occludono di solito le biforcazioni dell'arteria colica media, mentre la trombosi *in situ* occlude il segmento prossimale del vaso. Il territorio dell'arteria mesenterica superiore è dotato di numerosi circoli collaterali e, in genere, l'infarto si produce quando l'occlusione è distale. Se la

ostruzione riguarda l'arteria mesenterica inferiore, il circolo collaterale si sviluppa a partire dalle diramazioni dell'arteria mesenterica superiore. In mancanza di fattori di compenso, l'ischemia severa evolve in necrosi nell'arco di 6 h. Poiché, nell'anziano, le lesioni ateromasiche asintomatiche nel distretto mesenterico sono numerose e sono presenti in 3/4 della popolazione studiata, la diagnosi di ischemia mesenterica non può basarsi solo sull'evidenza angiografica, ma deve essere accompagnata dal quadro clinico.

In presenza di sintomi e segni di ischemia mesenterica si procede con la massima urgenza a un esame radiologico standard dell'addome e a un'angiografia selettiva. Il cateterismo per via femorale e l'aortografia addominale consentono di individuare l'imbocco delle arterie mesenteriche. L'amplificazione delle immagini permette uno studio del circolo arterioso fino a vasi di 200 μm di diametro e l'immagine può essere potenziata dalla somministrazione locale di un vasodilatatore prima dell'iniezione del mezzo di contrasto.

L'angiografia mesenterica permette di evidenziare il livello dell'occlusione vascolare, le stenosi organiche, le alterazioni funzionali, l'estensione del circolo collaterale e di escludere un'occlusione venosa (trombosi idiopatica o maligna) e una stasi secondaria a ipertensione portale. Data la ricchezza del sistema anastomotico, se l'occlusione non è completa e la stenosi arteriosa non è severa (< 50% del diametro del lume), le lesioni organiche difficilmente sono responsabili del quadro clinico.

Dal 20 al 50% dei casi di ischemia acuta dell'intestino sono su base funzionale per bassa portata di circolo: in questi casi l'angiografia e il riscontro autoptico dimostrano la pervietà di arterie e vene e, in genere, la riduzione della portata si associa a marcata vasocostrizione mesenterica, in corso di shock, infezione, scompenso cardiaco congestizio, interventi chirurgici, coagulazione intravascolare disseminata, uso di farmaci vasocostrittori mesenterici come la digitale. La riduzione funzionale del flusso si evidenzia all'angiografia per la presenza di aree di ipo- o aperfusione, reversibile mediante impiego locale di vasodilatatori.

L'ischemia colpisce più frequentemente le anse del piccolo intestino e, in una minoranza di casi, il colon sinistro o il territorio di distribuzione dell'arteria mesenterica inferiore. Il quadro clinico acuto è costituito da dolori colici, diarrea, emorragia e le manifestazioni possono essere di breve durata o evolvere fino alla necrosi con gangrena e disturbi della canalizzazione. Nell'ischemia intestinale cronica le crisi dolorose sono postprandiali, di intensità variabile, in sede epigastrica o addominale generalizzata (*angina abdominis*). Possono essere presenti nausea e vomito e, se la sindrome si protrae nel tempo, si possono verificare disturbi dell'assorbimento e calo ponderale.

In caso di emorragia si deve tenere presente che la causa più frequente di sanguinamento ricorrente dopo i 60 anni di età non è l'ischemia arteriosa su base ateromasica, ma sono le ectasie vascolari del lato destro del colon, lesioni degenerative frequenti nell'anziano, generalmente multiple e di piccole dimensioni, non visibili ispettivamente e diagnosticabili mediante angiografia o coloscopia. Per ectasie del largo intestino si comprendono le angiodisplasie, le malformazioni arterovenose e gli angiomi: lesioni che non debbono essere scambiate con le anomalie vascolari congenite e di natura neoplastica che possono riscontrarsi nelle pareti del tubo digerente a tutte le età.

Data l'alta mortalità dell'ischemia intestinale acuta la terapia deve essere precoce e seguire con immediatezza la diagnosi etiologica: se l'ischemia è di natura funzionale si ricorre all'infusione diretta di vasodilatatori, se è di natura tromboembolica, alla trombolisi mediante urochinasi ed eparina a dosi piene. La terapia di supporto comprende i mezzi di sostegno della volemia e della contrattilità miocardica e il trattamento tempestivo dello stato settico.

In assenza di risposte a queste terapie è consigliabile consultare rapidamente un chirurgo.

Bibliografia

Beretta Anguissola A., *Trattato delle Malattie Cardiovascolari*, 1987, UTET, Torino.
Caplan L. R., Schoene W. C., *Neurology*, 1978, **28**, 1206.
Friedman S. A., *Vascular Diseases*, 1982, Wright, Bristol.
Juergens J. L., Spittel J. A., Fairbairn J. F., *Peripheral Vascular Diseases*, 1980, Saunders, Philadelphia.
Paoletti R., Sirtori C. R., *Arteriosclerosi*, 1977, Ambrosiana, Milano.
Ross R., *Am. Rev. Med.*, 1979, **30**, 1.

ALESSANDRO BERETTA ANGUISSOLA E EDOARDO FERRANTI

Errata-corrige

Nella didascalia della fig. 17 (vol. II, col. 979) manca il segno × che indica l'ingrandimento. *Leggasi* quindi:
Fig. 17. A. renale. Ialinosi arteriolare (colorazione con metodo Mallory, 120 ×). (*Collez. Ist. Anat. Patol. Univ., Roma*).

ARTERITE TEMPORALE [v. vol. II, col. 994]

Sintomatologia

A completamento di quanto riportato nel vol. II, si sottolinea l'elevata frequenza (62% dei casi secondo la statistica di Healey) con cui l'arterite temporale (anche denominata «arterite a cellule giganti») si associa ad una polimialgia reumatica (pseudopoliartrite rizomelica o malattia reumatica anartritica), che ha manifestazioni dolorose tipicamente localizzate nelle strutture fibrose o muscolari del cingolo scapolare e di quello pelvico, con particolare interessamento delle radici degli arti. Recentemente questa associazione è stata valorizzata per un'interpretazione etiopatogenetica comune delle due affezioni (v. POLIMIALGIA REUMATICA).

Etiopatogenesi

Nell'etiopatogenesi dell'a. t. occorre distinguere due ordini di fattori: un'azione dannosa sui vasi e un'anomala reattività dei tessuti della parete vasale nei confronti dell'azione dannosa.

Un *agente etiologico dannoso* specifico non è noto: verosimilmente possono esserci diversi agenti etiologici nei differenti casi. Secondo alcune teorie, peraltro non da tutti condivise, potrebbe trattarsi di processi infettivi generali o focali. Deporrebbero in favore di quest'ipotesi i vantaggi terapeutici che sarebbero stati da alcuni AA. osservati con la somministrazione di antibiotici o con l'asportazione di *foci* infettivi. L'epicentro di quest'azione dannosa sembra essere l'endotelio, sia quello prospiciente il lume arterioso, sia quello dei *vasa vasorum*.

La *disreattività tessutale* rappresenta un fattore etiopatogenetico altrettanto importante e forse prevalente. L'esistenza di una predisposizione tessutale locale è ovviamente innegabile, perché altrimenti la malattia sarebbe ubiquitaria e non localizzata. La natura di questa disreattività non è stata ancora sufficientemente indagata e attualmente, quindi, può essere solo proposta in via ipotetica. Può essere in parte congenita, ma in maniera prevalente appare lentamente acquisita.

Un processo immunitario e autoimmunitario, piuttosto vivace, sembra presente nell'a. t.; molto arduo è, però,

stabilire se esso possa avere un ruolo veramente etiologico, oppure se intervenga soltanto nello svolgimento dei fenomeni patogenetici.

Terapia

I cortisonici rappresentano i farmaci fondamentali nel trattamento dell'a. t. È opportuno iniziare con dosi piuttosto elevate (ad es. prednisone 50 mg/*die*), eventualmente anche per via e. v. Successivamente, col regredire della sintomatologia clinica, occorre proseguire con dosi minori, protratte a lungo. L'uso dei corticosteroidi trova indicazione non solo per il trattamento della flogosi dell'arteria temporale, ma anche, e soprattutto, per evitare un'improvvisa e irreversibile cecità da occlusione dell'arteria centrale della retina.

Nei trattamenti prolungati è utile la somministrazione di ACTH, in concomitanza o a periodi alterni. Al cessare della somministrazione di cortisonici è opportuno proseguire con farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS).

Secondo coloro che sostengono il possibile ruolo etiologico di peraltro imprecisati agenti infettivi, in fase iniziale, particolarmente nel periodo febbrile, sarebbero indicati gli antibiotici. In fasi non acute potrebbe altresì essere utile la rimozione o la cura di *foci* infettivi (tonsilliti croniche, colecistiti calcolose, cistopieliti, bronchiettasie, etc.).

Nei casi particolarmente ribelli, specialmente se è presente impegno oculare, potrebbero trovare indicazione i trattamenti con farmaci immunosoppressori.

In linea di massima, i trattamenti farmacologici tempestivi e correttamente eseguiti portano a guarigione la malattia, anche senza alcun reliquato clinico.

Bibliografia

Bengtsson B. A., Malmvall B. E., *Acta Med. Scand.*, 1981, **209**, 337.
Hall S., Persellin S., Lie J. T. *et al.*, *Lancet*, 1983, **II**, 1217.
Hedges T. R. *et al.*, *Arch. Ophthalmol.*, 1983, **101**, 1261.
Hunder G. C., Michet C. J., *Clin. Rheum. Dis.*, 1985, **11**, 471.

FRANCO PRATESI

ARTERITI [v. vol. II, col. 998]

Le arteriti costituiscono un vasto gruppo di arteriopatie a etiologia e patogenesi diverse, aventi in comune lesioni di tipo infiammatorio. In rapporto alle sedi esclusive o prevalenti del processo flogistico, le a. vanno comprese tra le *macroangioiti* (se esiste una compromissione delle arterie) o tra le *microangioiti* (se esiste un interessamento delle arteriole e delle metarteriole).

Per un'analisi delle attuali interpretazioni etiopatogenetiche, nosologiche e terapeutiche delle arteriti, v. ARTERITE TEMPORALE*; ARTERITE TEMPORALE (II, 994); ARTERITI (II, 998); PERIARTERITE NODOSA; TAKAYASU, MALATTIA DI; TROMBOANGIOITE OBLITERANTE; VASCULITI; WEGENER, GRANULOMATOSI DI.

RED.

ARTICOLAZIONI [v. vol. II, col. 1023]

SEMEIOTICA STRUMENTALE

SOMMARIO

Introduzione

La semeiotica strumentale delle articolazioni si avvale oggi non solo della radiologia convenzionale, ma anche di altre tecniche d'indagine recenti e recentissime come la xerografia, l'ecografia, la tomografia computerizzata, la risonanza magnetica, l'endoscopia e la scintigrafia.

Radiologia convenzionale

La *radiografia diretta* è il primo e spesso il più importante esame strumentale delle a. ed appare ancora oggi insostituibile.

Va comunque rilevato che esiste una discordanza tra immagine radiografica e realtà anatomica delle a., poiché tutte le strutture non ossee non sono rappresentate, cosicché lo spazio articolare radiologico è necessariamente più ampio di quello anatomico.

L'esecuzione dei radiogrammi deve avvenire secondo proiezioni ortogonali e con opportuni posizionamenti delle strutture da esaminare, in modo da mettere in evidenza la sede della presunta lesione.

Per la corretta interpretazione dei radiogrammi, oltre all'esame delle strutture ossee articolari è importante la valutazione dell'allineamento delle ossa nell'arto e la rappresentazione esatta degli assi e degli angoli per una corretta definizione dei loro rapporti. Necessario talvolta l'esame di confronto con il lato sano che nei giovani è spesso indispensabile. Altri parametri di semeiotica radiologica sono lo studio delle alterazioni dei tessuti molli, dello spazio articolare, del trofismo osseo, la segnalazione di fenomeni osteoproliferativi o distruttivi, la presenza di anchilosi o di calcificazioni, la sede della lesione. In realtà, ai fini diagnostici spesso non basta analizzare uno o soltanto alcuni dei suddetti parametri, poiché diverse malattie possono comportare alterazioni simili. La diagnosi differenziale si basa piuttosto sulla valutazione complessiva di tutti i rilievi, alla luce anche delle informazioni cliniche, anamnestiche e di laboratorio.

Per le piccole articolazioni si possono utilizzare apparecchi "dedicati", come il mammografo, con macchia focale piccola, sistema di detezione pellicola a basso dosaggio e schermi di rinforzo alle terre rare. Utile anche l'*ingrandimento diretto* che permette una visualizzazione ottimale di fini irregolarità.

L'*esame stratigrafico* può essere vantaggiosamente usato per lo studio di alcune articolazioni, come quella temporomandibolare, la sternoclavicolare, l'atlanto-epistrofea, le sottoastragaliche e tarsali, oltre che per dimostrare piccole aree di necrosi o rime di frattura, ad es. nella colonna vertebrale.

L'*artrografia*, cioè l'esame radiografico con mezzi di contrasto, un tempo di uso piuttosto esteso, è oggi scarsamente utilizzata, data la disponibilità di altre indagini meno invasive e più esaurienti. I mezzi di contrasto usati sono sia gassosi sia opachi (eventualmente associati nell'esame a doppio contrasto). Attualmente l'artrografia è utilizzata per lo più nello studio del ginocchio, per il quale sono state messe a punto da diversi AA. tecniche d'esame particolari, che permettono una soddisfacente visualizzazione dei componenti articolari più difficili da evidenziare, come i legamenti crociati o i menischi. Tomografia, apparecchi per trazioni dosate, posizionamenti particolari del paziente sono artifici tutti che vengono impiegati per aumentare l'accuratezza diagnostica dell'esame.

Nello studio radiologico convenzionale delle a. particolare importanza riveste l'*esame radioscopico* eseguito con amplificatore di brillanza, il quale consente di seguire i movimenti articolari, i tentativi di riduzione di lussazione, il

giusto posizionamento dei capi ossei, l'esame dei contorni dell'articolazione. Alcuni apparecchi sono dotati di memoria e di portacassette per l'esecuzione immediata di radiogrammi.

Quanto alle indicazioni della radiologia convenzionale, va rilevato come essa, nonostante l'attuale disponibilità delle tecniche sotto descritte, conservi tuttora una parte di tutto rilievo nello studio delle articolazioni, in particolare nei traumatismi, nelle forme flogistiche o degenerative, e nelle forme neoplastiche, nelle quali consente in genere valutazioni diagnostiche specifiche ed affidabili.

Xerografia

Rispetto al classico metodo di detezione dell'immagine, la xerografia ha rappresentato al suo apparire un salto qualitativo notevole nello studio di alcuni distretti (mammella, laringe, apparato respiratorio, apparato locomotore e parti molli). Il diffondersi successivamente della TC, degli ultrasuoni e della RMN ne ha poi ridotto l'uso. Le principali caratteristiche della xerografia sono l'accentuazione dei contorni per «effetto bordo», con esaltazione dei dettagli, l'ampia latitudine di registrazione, con visualizzazione contestuale di strutture a diversa densità (parti molli-scheletro), l'ampia latitudine di esposizione, l'elevata definizione (100 linee/mm). Nell'esplorazione strumentale delle a., attualmente la xerografia è poco usata, benché fornisca buoni risultati, ad es. nello studio dei tendini e della loro patologia flogistica e degenerativa.

Ecografia

Premessa

È solo molto recentemente (dalla seconda metà degli anni '80) che l'ecografia ha esteso il suo campo di applicazione alle strutture superficiali. Dal 1985 in poi si è avuto un fiorire di lavori scientifici e di convegni dedicati alle possibili utilizzazioni degli ultrasuoni nella diagnostica delle patologie delle parti molli, tanto da poter affermare oggi che non esiste una zona superficiale del corpo umano che non sia stata accuratamente studiata. Questo fenomeno è dovuto, da una parte, alla diffusione di sonde con eccezionale potere risolutivo e, dall'altra, alla felice scoperta di quanto sia possibile dimostrare con questa indagine semplice, innocua ed economica.

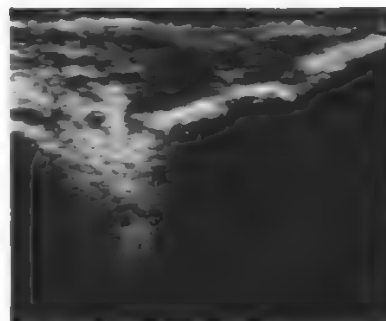
Le a. sono state le ultime a essere divenute oggetto di interesse per la loro intrinseca complessità strutturale, che si traduce in notevole difficoltà di rilevazione. Attualmente, tutte le a. sono esplorabili con gli ultrasuoni, e in alcuni casi l'ecografia può essere proposta come primo metodo strumentale di indagine, subito dopo l'esame clinico.

Apparecchi e tecniche di esecuzione

Le apparecchiature usate nello studio ecografico delle a. sono dotate di sonde ad alta e altissima frequenza (5-10 Mhz). Questi trasduttori hanno altissima risoluzione assiale e bassa capacità di penetrazione nei tessuti, con focalizzazione superficiale. La tecnica usata è prevalentemente in tempo reale (o dinamica o automatica), con sonde lineari, settoriali o convex. Solo eccezionalmente è usata la tecnica in *B-mode* o manuale. La metodica è quella dell'applicazione cutanea diretta o con interposizione di un bagno d'acqua, o, meglio ancora, con l'interposizione di una sostanza sintetica adatta all'uopo (Kitecho 3M). Molto usate sono anche le sonde cosiddette *small parts*, in cui il trasduttore è all'interno, avvolto da un mezzo liquido, con corretta definizione già a livello cutaneo. Le scansioni si eseguono su diversi piani (trasversali, assiali, obliqui, etc.) e sempre bilateralmente, per confronto.

Quadri ecografici

Anche se tutte le a. sono esplorabili, l'attenzione degli ecografisti si è soffermata prevalentemente su alcune (ginocchio, spalla, anca, articolazioni carpali), tralasciando quelle che, o per le dimensioni estremamente ridotte o per la

Fig. 1. Quadro ecografico di rottura totale del tendine sottorotuleo. Evidente l'emartro e la retrazione a «batacchio di campana» del capo prossimale.

scarsa importanza clinica o per l'ovvietà etiopatogenetica della patologia presentata, non richiedono un supporto ecografico al quadro clinico.

Ginocchio. – L'esame è eseguito bilateralmente, secondo scansioni sagittali, coronali e trasverse. Molto ben evidente risulta all'ecografia la componente muscolare, che è possibile studiare nella sua struttura terziaria, e che è spesso sede di patologia traumatica, flogistica, distrofica e neoplastica. I traumi muscolari senza rottura di fibre, come le contusioni e le elongazioni, non sono direttamente dimostrabili all'ecografia; si può comunque apprezzare un aumento di spessore del muscolo per soffusione emorragica o edematosa. Nelle distrazioni, nelle rotture parziali e nelle rotture totali sono sempre ben visibili i segni ecografici, che si riassumono nell'allontanamento dei fasci terziari della zona lesa con la presenza di una area anecogena inserita tra i capi di rottura come espressione dell'ematoma consensuale (fig. 1). La fase dinamica dell'indagine permette di valutare il grado di invalidità del muscolo. Le lesioni atrofiche distrettuali si evidenziano come riduzione di spessore, aumentata ecogenicità e disomogeneità diffusa della struttura muscolare. Le lesioni neoplastiche hanno aspetto simile a quello degli altri distretti muscolari.

La componente capsulolegamentosa è pure ben evidenziabile. In particolare si eseguono scansioni per il tendine sottorotuleo, per i legamenti collaterali, per i legamenti crociati. Nelle scansioni sagittali mediane, subito al di sotto della rotula, si rileva la porzione sottorotulea del tendine del quadricipite, sotto forma di una banderella ecogena a struttura lamellare regolare. Al di sotto di essa si evidenzia un'area triangolare ipoecogena che rappresenta il corpo adiposo di Hoffa. I legamenti collaterali sono studiati nelle scansioni coronali e sono rappresentati da una struttura

Fig. 2. Quadro ecografico di lesione distrattiva del legamento collaterale mediale, che appare aumentato di spessore e disomogeneo.

Fig. 3. Quadro ecografico di ricostruzione plastica di un legamento (scansione per i legamenti crociati).

fra le molteplici condizioni patologiche che sono alla base della spalla dolorosa, soprattutto quelle che richiedono una terapia chirurgica tempestiva.

Si possono evidenziare le varie componenti della cuffia dei rotatori: il tendine del capo lungo del bicipite (tra piccola e grande tuberosità nelle scansioni trasversali, posto tra muscolo deltoide e corticale omerale), il tendine del muscolo sottoscapolare (mediale e anteriore rispetto al precedente, inserito sulla piccola tuberosità), il tendine del muscolo sopraspinato (si inserisce sulla faccetta superiore della grande tuberosità), il tendine del muscolo sottospinato (si inserisce sulla faccetta media della grande tuberosità; al di sotto di esso è il labbro glenoideo posteriore). Le

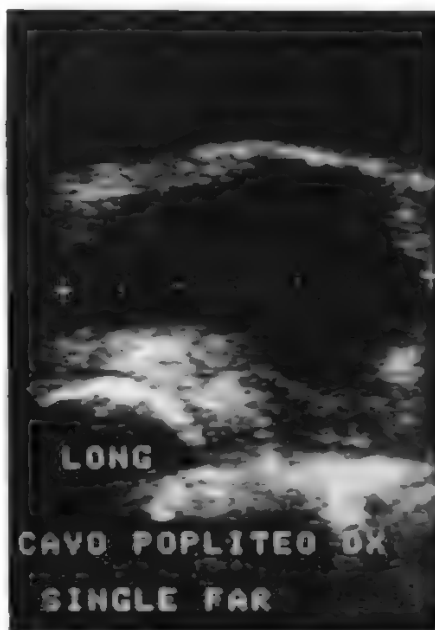



Fig. 4. Quadro ecografico di cisti di Baker. Ben evidenziata la comunicazione con la cavità articolare.

nastriforme ecogena che passa a ponte sui capi articolari (fig. 2). Ben evidente anche il *pes anserinus*, con tipica disposizione a raggera. È possibile evidenziare parte dei legamenti crociati con una scansione trasversale a inclinazione dal basso verso l'alto ponendo la sonda anteriormente al di sotto della rotula a gamba flessa. Tutte le strutture legamentose descritte hanno una discreta ecogenicità: alterazioni di essa, e dello spessore relativo, si hanno per flogosi e per traumatismi (fig. 3). Dislocazioni si possono avere per la presenza di ematomi. Recentemente è stato proposto anche uno studio dinamico delle alterazioni capsulolegamentose con misurazione della distanza tra i capi articolari in stress varo-valgo (varismo per il legamento crociato laterale, valgismo per il legamento crociato mediale) per appurare un'abnorme diastasi.

Fra i quadri di varia patologia che si possono evidenziare ricordiamo inoltre: le cisti meniscali, gli idrartri, anche per minime quantità di liquido, le cisti di Baker (importante diagnosi differenziale con aneurismi o con patologia espansiva di altra natura) (fig. 4), le sinoviti. Particolarmente eclatanti i quadri di sinovite villonodulare, nello studio del recesso quadricipitale.

Spalla e cingolo scapolomerale. – L'esame è condotto a paziente seduto con avambraccio piegato a 90° e omero addotto. Si eseguono scansioni in intra- ed extrarotazione. L'intento guida è quello di porre una diagnosi differenziale

alterazioni evidenziabili sono le lesioni della cuffia, sotto forma di discontinuità della normale ecogenicità omogenea, con alternanza di aree anecogene (emorragiche) o di bande ecogene da tessuto di granulazione (esiti) (fig. 5), rottura o dislocazione tendinea, alterazioni flogistiche o degenerative dei tendini con aspetto disomogeneo, ipoecogeno, talvolta circondato da alone anecogeno, aumento di spessore, presenza di versamenti intra- o pararticolari, associati o meno ad altre patologie (fig. 6).

Anca. – Particolare importanza riveste lo studio ecografico di questa articolazione nei neonati e nei giovani, ma

Fig. 5. Quadro ecografico da ispessimento e aumentata ecogenicità del tendine del muscolo sopraspinato, bilateralmente, da sollecitazione cronica (giocatrice di *softball*) e trauma pregresso a sinistra.

Fig. 6. Il tendine del muscolo sottoscapolare appare ispessito e con struttura irregolare. Esito di un trauma durante esercizio ai bilanceri (confronto con il lato sano, a destra).

Fig. 7. Sezione coronale mediana in bambino di due mesi per la misurazione degli angoli, per la diagnosi ecografica di lussazione congenita dell'anca (cfr. testo). (*Osservazione dottoressa Giannini*).

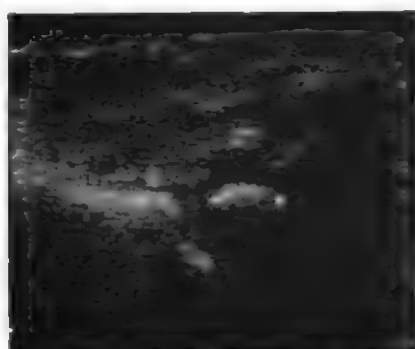
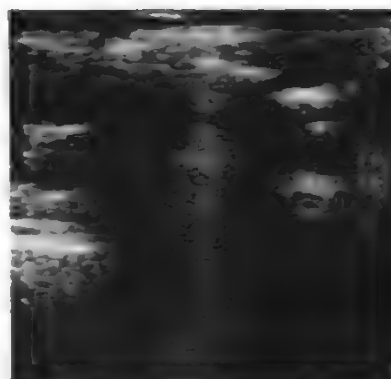



Fig. 8. Valutazione ecografica del nucleo di accrescimento dell'anca in bambina di otto mesi. (*Osservazione dottoressa Giannini*).

utili informazioni si possono ricavare anche nell'adulto. Si eseguono scansioni coronali, sagittali e trasverse. Praticamente tutte le componenti articolari sono riconoscibili, ma i quadri variano molto a seconda dell'età. Come nelle altre a., flogosi e versamenti sono visti sotto forma di zone anecogene. È stato proposto un metodo di valutazione delle lussazioni congenite secondo la classificazione di Graf, basato sulla misurazione di due angoli, osseo (angolo α) e cartilagineo (angolo β) e raggruppamento in 4 stadi. Questo metodo è stato usato in migliaia di casi ed è attualmente da proporre come unica indagine da eseguire nello *screening* neonatale (figg. 7, 8).

Articolazioni del carpo. – Lo studio è effettuato in prevalenza per le sindromi canalicolari, del canale di Guyon e soprattutto del tunnel carpale. È possibile riconoscere la natura espansiva, flogistica, postraumatica e dismorfica dei processi patologici. Si evidenziano il nervo mediano e le strutture tendinee, le arterie, il legamento trasverso, in scansioni assiali e sagittali e con controllo dinamico. L'ecografia permette di valutare in termini quantitativi il danno e formulare giudizi predittivi, di informare il chirurgo sulla natura solida o liquida di una massa e sulla presenza di eventuali diramazioni (ad es., igroma peduncolato) (fig. 9).

Fig. 9. Quadro ecografico di igroma peduncolato. Evidente la comunicazione con la cavità articolare.

Tomografia computerizzata (TC)

Dapprima particolarmente usata nello studio del ginocchio, la TC ha successivamente esteso il suo campo di applicazione alle altre articolazioni, con ottimi risultati. Associata o meno all'uso di mezzi di contrasto, essa consente una buona visualizzazione di tutte le componenti articolari. L'esame si fa precedere da una radiografia digitale (fig. 10) che permette la scelta dei piani di scansione, con programmi ad alta risoluzione e sezioni di spessore molto limitato. Molte ricerche pongono in risalto la capacità della TC articolare di raggiungere alti gradi di sensibilità e specificità, soprattutto in relazione a un quesito diagnostico mirato che permetta di orientare la tecnica di esame sullo specifico elemento da esaminare (fig. 11). Si è cercato di superare il limite dovuto alla scansione assiale con programmi di ela-

Fig. 10. Radiografia digitale del ginocchio.

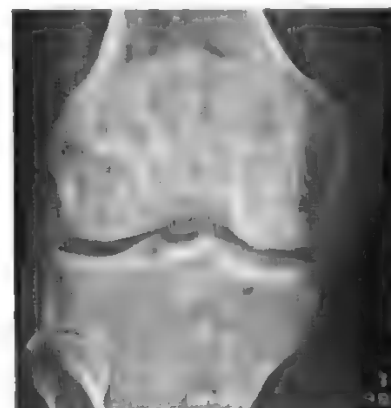



Fig. 11. Tomografia computerizzata: ricostruzione sagittale per l'evidenziazione di una plica sinoviale infrarotulea. (*Osservazione G. Gualdi*).

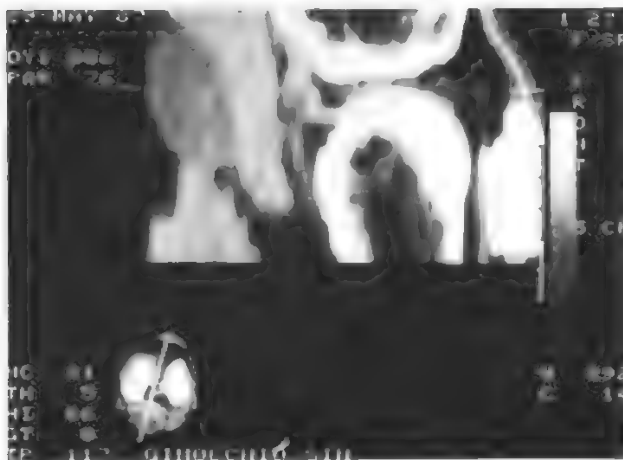



Fig. 12. Tomografia computerizzata: ricostruzione parasagittale per l'evidenziazione di una cisti di Baker. Ben visibile il legamento crociato posteriore. (*Osservazione G. Gualdi*).

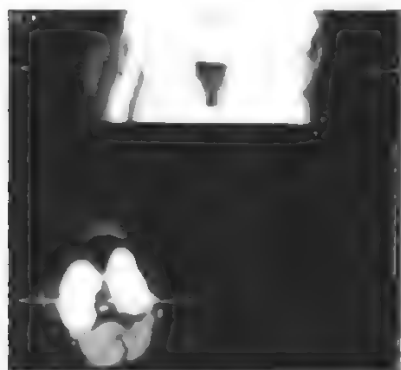



Fig. 13. Tomografia computerizzata: ricostruzione coronale del ginocchio. Cisti del legamento collaterale. (*Osservazione G. Gualdi*).

borazione elettronica dell'immagine radiologica che consentono una ricostruzione tridimensionale dell'articolazione esaminata (fig. 12). Ciò comporta un aumento del tempo di esame che però appare giustificato dalle migliori possibilità diagnostiche. In particolare, la TC si è dimostrata strumento di grande utilità nelle lesioni meniscali e nelle lesioni morfostrutturali dei legamenti (fig. 13), anche quelli difficilmente accessibili con altre metodiche, come i crociati, nelle valutazioni pre e post-operatorie, nei bilanci di estensione. Si è raggiunta inoltre una buona standardizzazione della tecnica di esame e della valutazione dei risultati.

Attualmente il problema è quello del miglior protocollo da seguire nell'esame strumentale di un'a., avendo a disposizione numerose tecniche di esame. Si ritiene in genere giustificato l'uso della T.A.C., che comporta comunque un costo non indifferente di gestione, allorquando il ricorso alla radiologia convenzionale o agli ultrasuoni non sia sufficiente o quando da queste indagini scaturisca la necessità di risolvere un quesito particolare.

Risonanza magnetica nucleare (RMN)

Anche nel campo della semeiotica articolare, la RMN è la più recente tecnica di diagnostica per immagini, ancora non completamente uscita dalla fase sperimentale e non utilizzata al pieno delle sue possibilità teoriche. Tralasciando i dettati tecnici, diremo soltanto che lo studio delle a. viene effettuato con bobine di superficie e magnete superconduttore, con lo scopo ultimo di arrivare ad una diagnosi

Fig. 14. Immagine RMN del ginocchio. Sezione assiale. Presenza di plica sinoviale. (*Osservazione G. Gualdi*).

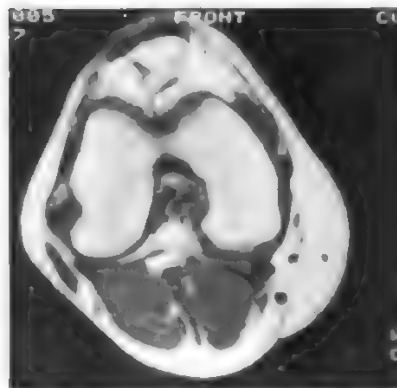
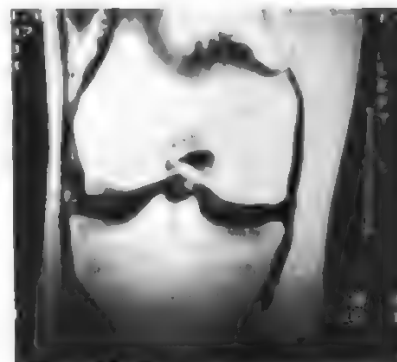
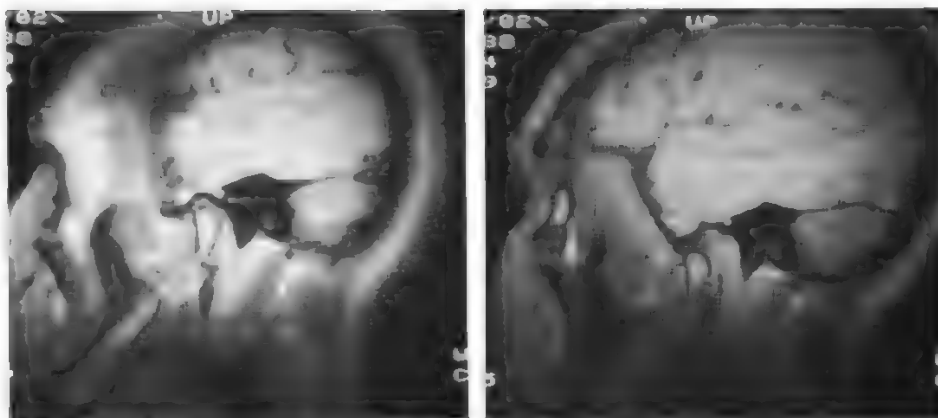



Fig. 15. Immagine RMN del ginocchio. Sezione sagittale. Studio del legamento crociato posteriore (integro). (*Osservazione G. Gualdi*).

Fig. 16. Immagine RMN del ginocchio. Sezione coronale. Lesione del menisco esterno. (*Osservazione G. Gualdi*).

istologica. L'esame consente di ottenere una visione multiplanare, impossibile con altre metodiche, ed una caratterizzazione notevole dei tessuti, con possibilità di diagnosticare la natura istologica di eventuali lesioni (fig. 14). Essa consente la valutazione esatta della componente muscolare, legamentosa, meniscale, sinoviale, ossea, con bilancio di estensione e visione su diversi piani (figg. 15, 16). Il dettaglio anatomico è molto alto, paragonabile a quello della TC. Particolari indicazioni sono lo studio della sinovia e della flogosi sia dell'articolazione che delle guaine tendinee, delle microfratture, delle osteocondriti, etc. (fig. 17).

La RMN delle a. è senza dubbio la metodica non invasiva più accurata, pur non avendo ancora la stardardizzazione della TC, con la quale si pone in diretto antagonismo. Nei confronti della TC presenta un migliore confort ed un posizionamento più semplice, una migliore definizione del danno tessutale e della sua estensione, la possibile valutazione dell'interessamento vascolare, a fronte di una minore standardizzazione e di un tempo di esame più lungo.

Fig. 17. Studio RMN dell'articolazione temporo-mandibolare. (*Osservazione G. Gualdi*).

Controindicazioni sono la presenza di *clips* o impianti metallici (protesi, IUD, etc.) o l'uso di impianti interni attivati elettricamente, magneticamente o meccanicamente. È inoltre sconsigliabile eseguire l'esame in bambini di età inferiore ai 3 anni e nelle gravide, dato il trasferimento di energia di radiofrequenza che si trasforma in calore con aumento della temperatura corporea.

Scintigrafia

Pur essendo più indicata nello studio della patologia neoplastica dello scheletro, anche nello studio delle a. la scintigrafia offre comunque una buona messe di informazioni, essendo talora in grado di svelare le sedi di patologia articolare, prima della radiologia convenzionale. Vantaggi sono la visione panoramica delle a. e l'esecuzione del *follow-up* della malattia. Limiti sono l'assoluta aspecificità del reperto e le dosi di radiazione erogate al paziente.

Artroscopia

Questa indagine endoscopica si dimostra particolarmente utile nello studio del ginocchio, ma sono in corso studi di applicazione alla spalla e all'articolazione tibio-tarsica.

Essa consente, attraverso l'introduzione di uno strumento ottico, la visualizzazione diretta della patologia sinoviale, meniscale, legamentosa, cartilaginea. L'esame può essere eseguito anche in videoscopia nelle apparecchiature più recenti e sofisticate. È possibile inoltre l'esecuzione di manovre chirurgiche (biopsie sinoviali, escissione di pliche, rimozione di corpi liberi, meniscectomie parziali e totali, suture, sinoviectomie, etc.) con riduzione del trauma operatorio, precoce recupero funzionale, possibile esecuzione in *day hospital*, costo ridotto. V. ARTROSCOPIA*.

Bibliografia

RADIOLOGIA CONVENZIONALE

Corbetti *et al.*, *Radiol. Med.*, 1986, **72**, 760.
Grilli A., *Compendio di radiologia medica*, 1971, UTET, Torino.
Pedicelli G. *et al.*, *Argomenti di radiologia diagnostica*, 1988, Verduci, Roma.
Scutellari P. N., Orzincolo C., *Radiol. Med.*, 1988, **75**, 20.

XEROGRAFIA

Roach J. F., Hilleboe H. E., *Xeroradiography*, in *Am. J. Roentgenol.*, 1955, **73**, 5.

ECOGRAFIA

AA.VV., *Atti Corso-Convegno «La ecotomografia nella diagnostica della patologia muscolo-tendinea»*, Reggio Emilia, 1987.
De Pra L., Petrolati M. *et al.*, *L'ecografia nella patologia nervosa dell'arto superiore*, 1987, Solei, Milano.
Gardellin G., Perin B., *Radiol. Med.*, 1987, **74**, 404.
Graf R., *Arch. Orthop. Trauma Surg.*, 1984, **102**, 248.
Rizzato G., Solbiati L., *Ecografia clinica delle strutture superficiali*, 1985, Masson, Milano.
Yousefzadeh D. K., Ramilo J. L., *Radiology*, 1987, **165**, 647.

TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA

De Denaro M. *et al.*, *Radiol. Med.*, 1987, **74**, 516.
Martelli A. *et al.*, *Radiol. Med.*, 1987, **74**, 384.
Pricca P. *et al.*, *Radiol. Med.*, 1988, **75**, 486.
Vespignani L. *et al.*, *Artrografia e artro-TC del ginocchio*, in *Tomografia computerizzata della colonna vertebrale, delle articolazioni e dell'osso*, 1984, Cortina, Verona, p. 105.

RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE

De Dominicis R., Bartolozzi C., Dal Pozzo G., *La diagnostica per immagini con risonanza magnetica*, 1987, USES, Firenze.
Mandelbaum B. R. *et al.*, *Am. J. Sports Med.*, 1986, **14**, 361.
Masciocchi C. *et al.*, *Radiol. Med.*, 1988, **75**, 4.
Pinto R. *et al.*, *Radiol. Med.*, 1987, **74**, 489.

MARTINO PISANELLO

ARTO [v. vol. II, col. 1119]

Errata-corrige

1) Le due illustrazioni di coll. 1257-1258, relative al FLESSORE COMUNE SUPERFICIALE DELLE DITA e al FLESSORE COMUNE PROFONDO DELLE DITA, *vanno invertite nel loro ordine*, mentre le didascalie rimangono *in situ*.
2) Le illustrazioni e le didascalie relative al FLESSORE BREVE DEL MIGNOLO e dell'OPPONENTE DEL MIGNOLO (poste a coll. 1171-1172) *vanno spostate* alle coll. 1175-1176, poiché fanno parte dei MUSCOLI DELL'EMINENZA IPOTENARE.

ARTRITE CRONICA GIOVANILE

Sin.: artrite reumatoide giovanile. - F. *arthrite cronique juvénile*; *arthrite rhumatoïde juvénile*. - I. *juvenile chronic arthritis*; *juvenile rheumatoid arthritis*. - T. *chronische Jugendarthritis*. - S. *artritis crónica juvenil*.

SOMMARIO

Definizione e introduzione

Con il termine di *artrite cronica giovanile* [ACG] suole designarsi ogni forma di artrite cronica di «stampo» reumatoide insorta in età infantogiovanile (prima del compimento del 16° anno di età).

Se ne distinguono 3 principali forme cliniche (o sottotipi), ognuna delle quali presenta talune caratteristiche peculiari: il morbo di Still classico, o forma sistemica; la forma poliarticolare, per la quale è valida la distinzione in forme sieropositive e sieronegative per la presenza o meno del fattore reumatoide (FR; V. REUMATOIDE FATTORE); la forma mono-oligoarticolare. La diagnosi nell'ambito dei tre sottotipi può essere posta dopo un periodo di osservazione di almeno 6 mesi.

Epidemiologia

Attualmente l'ACG costituisce, almeno nei paesi a più alto tenore di vita — là dove la malattia di Bouillaud (V. REUMATICA MALATTIA) è quasi completamente scomparsa o, comunque, è in netto declino — la più frequente malattia reumatica dell'infanzia. In Italia almeno 10.000 bambini sono affetti dalla malattia (Fantini e Gerloni, 1986) con una prevalenza intorno allo 0,6%.

Etiopatogenesi

L'etiopatogenesi dell'ACG non si discosta da quella dell'artrite reumatoide dell'adulto, alla cui discussione quindi rimandiamo il lettore (V. ARTRITE REUMATOIDE*). Aggiungeremo soltanto che anche in queste forme si presume che differenti fattori (virus, batteri, etc.) possano innescare, in individui geneticamente predisposti, una serie di anomale risposte immunitarie responsabili dello sviluppo della malattia e delle sue capacità di automantenimento.

Anatomia patologica

Le alterazioni istomorfologiche riscontrate nella sinoviale dei pazienti affetti da ACG non differiscono sostanzialmente dai reperti osservati nella malattia dell'adulto. È condivisa peraltro da molti AA. l'impressione che il processo infiammatorio sia in essa meno florido, con una meno marcata essudazione fibrinosa e minore proliferazione sinoviocitica (Fassbender).

Una nota particolare merita la sostanziale difformità dei noduli reumatoidi riscontrabili nell'ACG, i quali si presentano più piccoli, di minore consistenza, con assenza della zona centrale necrotica e delle classiche cellule a palizzata, ricordando i noduli di Meynet della malattia reumatica.

Quadri clinici

Forma sistemica (morbo di Still «sensu strictiori»)

Questa forma insorge di regola nella prima e nella seconda infanzia (fig. 1), raramente in età adolescenziale, eccezionalmente nel giovane-adulto. Colpisce con eguale frequenza entrambi i sessi.

Fig. 1. Epato-splenomegalia in un bimbo con ACG e linfoadenopatia ascellare bilaterale con forma a esordio sistemico. (*Da «Atlante fotografico di reumatologia. Reumatismi dell'infanzia», per gentile concessione della SKF*).

Fig. 2. Eruzione cutanea tipica di una ACG sistemica. (*Da «Atlante fotografico di reumatologia. Reumatismi dell'infanzia», per gentile concessione della SKF*).

Caratteristico del morbo di Still è l'esordio acuto altamente febbrile, con o senza coinvolgimento articolare. La febbre è solitamente di tipo intermittente, con peculiare, ampia escursione talora anche di 5 °C, nella stessa giornata. Alla febbre possono associarsi: anoressia, irritabilità, dimagrimento e apatia. L'innalzamento della temperatura può precedere l'insorgenza delle manifestazioni articolari di giorni, settimane, mesi o perfino anni (Calabro e Marchesano).

Nell'80-90% dei casi alla febbre si associa la comparsa di un esantema (fig. 2), di rilevante valore diagnostico, tipicamente evanescente, non pruriginoso, maculare o maculopapulare, prevalente al tronco e agli arti.

Una linfoadenopatia, distrettuale o generalizzata, è presente nel 75-80% dei casi; così pure una splenomegalia, accompagnata o meno da un'epatomegalia. Altre gravi localizzazioni viscerali sono costituite dalla pericardite, frequente sebbene spesso clinicamente inapparente, dalla miocardite, fortunatamente di raro riscontro, dalla pleurite e dalla peritonite.

L'interessamento oculare è decisamente raro in questa forma: l'iridociclite può rivelarsi nel 2% circa dei piccoli pazienti.

Il rene può essere coinvolto nel processo morboso, relativamente all'insorgenza, purtroppo frequente (18% dei casi), di un'amiloidosi secondaria, la cui comparsa ed evoluzione condizionano pesantemente la prognosi.

L'interessamento articolare nel morbo di Still può essere per molto tempo assente o limitarsi a semplici artralgie *sine materia*. Esso può tuttavia manifestarsi già dall'inizio con i caratteri di una vera e propria sinovite con impegno solitamente simmetrico sia delle piccole che delle grosse articolazioni e con frequente interessamento del rachide cervicale.

I reperti di laboratorio consistono in elevazione della VES, leucocitosi (spesso oltre i 20.000 elementi per mm^3) con spiccata neutrofilia, anemia, talvolta notevole, normo- o microcitica ipocromica, piastrinosi.

Il FR e gli anticorpi antinucleo (ANA) sono tipicamente assenti.

Dal punto di vista genetico è stata da noi descritta, e confermata da altri AA., l'associazione di questa forma con l'antigene di istocompatibilità HLA-BW35.

Nel 25% circa dei giovani pazienti l'evoluzione della forma sistemica si orienta verso lo sviluppo, a variabile distanza dall'esordio dell'affezione, di una poliartrite cronica simile all'artrite reumatoide dell'adulto. Nella maggior parte dei casi la malattia ha un andamento policiclico con remissioni spontanee di durata variabile.

Tra i fenomeni generali che accompagnano questa forma vanno segnalati i disturbi dell'accrescimento, relativi sia all'affezione di base che all'uso prolungato di elevati dosaggi di steroidi cortisonici, riscontrabili in oltre il 50% dei pa-

zienti e secondari alla precoce saldatura delle cartilagini di coniugazione. Tali alterazioni a carico dei metacarpi, dei metatarsi e delle falangi determinano una caratteristica brachidattilia e, a livello della mandibola, la comparsa di micrognazia, responsabile della caratteristica *facies* «da uccello» di molti tra questi pazienti.

Forma a esordio poliarticolare

Tale forma (fig. 3) non manifesta particolari preferenze in ordine all'età di insorgenza. Predilige il sesso femminile con rapporto di 2 : 1. L'esordio clinico può essere poliartritico *d'emblée* oppure mono-oligoarticolare, con progressiva, rapida estensione delle localizzazioni articolari.

Si tende a suddividere questa forma in 2 sottogruppi, a seconda della positività o meno della ricerca del FR.

La forma sieropositiva si manifesta in genere dopo i 10 anni, ma è stata descritta anche a età inferiori. Essa può, per molti versi, ritenersi assimilabile all'artrite reumatoide dell'adulto per l'interessamento simmetrico delle piccole articolazioni delle mani e dei piedi, la frequente presenza (20%) dei noduli sottocutanei, la possibile insorgenza di complicanze vasculitiche e l'evidente similarità delle lesioni radiologiche.

La forma sieronegativa mostra invece, accanto ad alcune analogie, marcate differenze con l'artrite reumatoide dell'adulto, quali lo spiccato tropismo per le grosse articolazioni, in particolare le coxofemorali (40% dei pazienti), per il rachide cervicale, il cui coinvolgimento può, in taluni casi, rappresentare la localizzazione iniziale del processo morboso (fig. 4), e per le temporo-mandibolari, la possibile concomitanza di manifestazioni sistemiche (febbre, linfoadenopatia, splenomegalia), meno pronunciate, comunque, che nella varietà stilliana.

In ambedue i sottogruppi risulta positiva in un'alta percentuale di pazienti (34% circa) la ricerca degli ANA, sia pure a basso titolo. È stata recentemente descritta da Nepom *et al.* la significativa associazione di questa forma con uno dei sottotipi biochimici della specificità HLA-DR4, il DW4-LD40, riscontrato esclusivamente in un'altissima percentuale di soggetti portatori di FR (Nepom).

Forma mono-oligoarticolare

Tale varietà (fig. 5) ha una più alta incidenza nella prima e nella seconda infanzia; il sesso più frequentemente colpito è quello femminile con rapporto di 3 : 2.

La diagnosi clinica si basa sull'interessamento flogistico durevole di una fino a quattro articolazioni; solitamente interessate sono le grosse articolazioni con i caratteri della sinovite cronica. In questa forma lo stato generale non è mai significativamente compromesso. La malattia, peraltro, si associa con preoccupante frequenza (circa il 50% dei casi) ad alcune temibili complicanze oculari, quali l'iridociclite cronica (fig. 6), la cheratopatia a bandelletta e cataratta secondaria, mono- o bilaterale. L'interessamento oculare può insidiosamente precedere le manifestazioni artri-

Fig. 3. ACG iniziale con coinvolgimento di polsi, articolazioni metacarpofalangee e interfalangee prossimali. (*Da «Atlante fotografico di reumatologia. Reumatismi dell'infanzia», per gentile concessione della SKF*).

Fig. 4. Limitazione dell'estensione del rachide cervicale e micrognazia in soggetto con ACG poliarticolare evoluta. (*Da «Atlante fotografico di reumatologia. Reumatismi dell'infanzia», per gentile concessione della SKF*).

Fig. 5. ACG, forma a esordio oligoarticolare, con impegno di gomito, ginocchio e caviglia. (*Da «Atlante fotografico di reumatologia. Reumatismi dell'infanzia», per gentile concessione della SKF*).

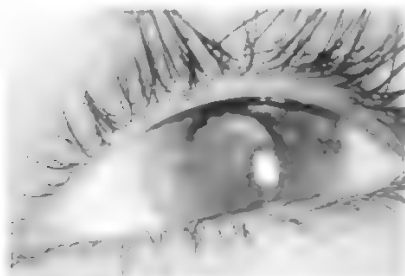
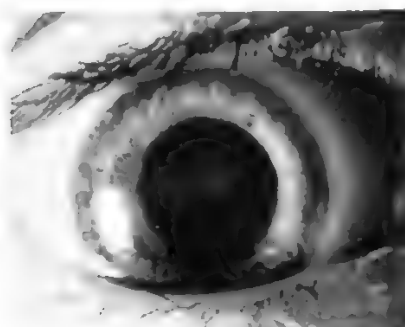



Fig. 6. Iridociclite cronica in ACG oligoarticolare ANA-positiva. (*Da «Atlante fotografico di reumatologia. Reumatismi dell'infanzia», per gentile concessione della SKF*).

tiche, o seguirle. In quest'ultimo caso è d'obbligo eseguire un esame oculistico periodico nei piccoli pazienti almeno ogni 4 mesi.

I normali esami di laboratorio possono risultare, in questa forma, del tutto negativi. Maggiore importanza assume la ricerca degli ANA, presenti nell'80% dei pazienti e significativamente associati all'insorgenza delle complicanze oculari.

È stata descritta in questa forma l'associazione con gli antigeni del sistema maggiore di istocompatibilità DR5 e DR8.

Nell'ambito di questo gruppo viene compresa anche la forma mono-oligoartritica dei soggetti giovani HLA-B27-positivi, per lo più di sesso maschile (rapporto 9:1), con età media di esordio tra i 10 e i 12 anni. Frequente, in questi casi, è la localizzazione coxofemorale e ancora più frequente la comparsa di talalgie, mono- o bilaterali, legate alla formazione di speroni ossei calcaneari. L'iridociclite acuta può complicare questa forma nel 25% dei casi; frequentissima è l'evoluzione, anche a distanza di anni, verso la sacroileite e una vera e propria spondilite anchilosante.

Manifestazioni anatomoradiologiche

Le manifestazioni anatomoradiologiche dell'ACG differiscono in parte da quelle riscontrabili nell'artrite reumatoide dell'adulto. Infatti, accanto a caratteristiche comuni riassumibili nei quattro stadi anatomici definiti da: 1) edema dei tessuti molli e possibilmente osteoporosi iuxtarticolare; 2) osteoporosi ed erosioni marginali dette a «colpo d'unghia»; 3) gravi erosioni destruenti; 4) anchilosi delle articolazioni interessate, ne esistono altre che le differenziano abbastanza nettamente.

Nell'ACG la riduzione dello spazio interarticolare è poco frequente e comunque tardiva e le erosioni ossee sono anche esse rare. Una peculiarità dell'ACG è invece rappresentata dall'apposizione periostiale, evidenziabile più frequentemente nelle regioni periarticolari delle falangi, dei metacarpi e dei metatarsi; frequentemente descritte sono le fratture epifisarie da compressione e il reperto di centri di ossificazione epifisari appiattiti e deformati.

Diagnosi differenziale

Prima di porre diagnosi di ACG è necessario escludere altre condizioni, reumatiche e non, possibile causa di artrite nell'infanzia. Nella diagnosi differenziale della malattia a esordio acuto sistemico, in assenza di localizzazioni articolari, devono essere escluse numerose altre cause di febbre di origine sconosciuta. In questi casi, un attento esame obiettivo, frequentemente ripetuto, può mettere in evidenza il tipico esantema cutaneo o ancora minimi, ma significativi, segni di coinvolgimento articolare.

Nelle forme sia oligo- che poliarticolari le maggiori difficoltà diagnostiche possono aversi nei confronti del reumatismo articolare acuto e del lupus eritematoso sistemico; nel primo caso, l'insorgenza sotto i 5 anni di età, la fissità delle localizzazioni articolari, l'interessamento del rachide cervicale, il tipico esantema cutaneo, la rarità del coinvolgimento cardiaco, orienteranno la diagnosi verso l'ACG. Il reperto di un aumento, talora notevole, del TAS in una elevata percentuale di casi (40%) di ACG consiglia di tener conto in misura del tutto relativa di tale reperto di laboratorio nella discriminazione diagnostica di una malattia reumatica. La diagnosi di LES riposa sulla minore gravità dell'artrite, sul possibile coinvolgimento di altri organi o apparati, sulla positività, ad alto titolo, degli anticorpi antinucleo anti-DNA, anti-Sm e sulla riduzione del complemento serico.

Le monoartriti offrono motivi di confusione diagnostica con le artriti infettive e postraumatiche; in tali casi è l'evoluzione della sintomatologia e dei reperti radiografici che permettono di dirimere il quesito diagnostico, oltre all'esame del liquido sinoviale.

Prognosi e terapia

La prognosi, per la maggior parte dei bambini colpiti da ACG, è buona a lungo termine. Per quanto la malattia presenti un andamento molto spesso cronico, si calcola che circa il 75% dei pazienti vada incontro a lunghi periodi di remissione con scarsi o del tutto assenti esiti invalidanti.

La terapia dell'ACG segue i criteri generali già descritti per il trattamento dell'artrite reumatoide dell'adulto. L'ac. acetilsalicilico resta la terapia di base, con dosi iniziali di 80 mg/kg/*die*; in caso di inefficacia, tale dosaggio può essere aumentato fino a 120 mg. Come criterio generale, la concentrazione sierica terapeutica dovrebbe essere compresa tra i 20 e i 30 mg/100 ml. L'aumento nel siero delle transaminasi è molto frequente in corso di trattamento con ac. acetilsalicilico, ma i loro livelli ritornano invariabilmente e rapidamente nella norma con la sospensione del farmaco. In caso di intolleranza al farmaco o di provata inefficacia della terapia con l'ac. acetilsalicilico, devono essere presi in considerazione altri medicamenti. In genere, per giovani d'età superiore ai 14 anni, possono essere utilizzati tutti gli altri antinfiammatori non steroidei o FANS (v. ANTINFIAMMATORI NON STEROIDEI*) senza aumento di rischio; per bambini di età inferiore, invece, è consigliato esclusivamente l'uso di tolmetin, naproxen o fenoprofen.

La terapia con sali d'oro è consigliata solo in caso di insuccesso del trattamento con i FANS; la posologia varia sensibilmente rispetto a quella che si adotta nell'adulto: per bambini fino a 19 kg di peso corporeo la dose consigliata è di 10 mg da somministrare settimanalmente per via parenterale, tra i 20 e i 30 kg la dose settimanale sale a 20 mg; 30 mg sarà il dosaggio ottimale fino a 40 kg, mentre per peso superiore a questo la dose settimanale è uguale a quella dell'adulto che è di 50 mg. Le raccomandazioni per il monitoraggio della terapia aurica sono descritte nel capitolo relativo al trattamento dell'artrite reumatoide (v.*).

Per mancanza di sufficiente esperienza non è raccomandato l'uso nell'ACG di antimalarici o di penicillamina; le poche sperimentazioni finora pubblicate riportano tuttavia risultati non dissimili da quelli ottenuti nel trattamento del paziente adulto.

L'uso sistemico dei corticosteroidi è riservato solo alle forme di ACG con grave impegno generale o con grave e rapidamente invalidante poliartrite che non abbia risposto al trattamento convenzionale. L'uso dello steroide per via sistemica è anche consigliato in caso di complicanze oculari che non abbiano risposto al trattamento locale. L'iridociclite grave rappresenta la sola indicazione al trattamento immunosoppressivo; in questo caso il farmaco più utilizzato è il clorambucil, mentre sperimentazioni sono in corso con la ciclosporina.

La persistente infiammazione di una o di un limitato numero di articolazioni può occasionalmente essere trattata con iniezioni intrarticolari di corticosteroidi; nella nostra esperienza buoni risultati sono stati ottenuti anche con la rifampicina e la timopentina, che possono essere più volte iniettate nella stessa articolazione con rischi molto minori di quelli comportati dall'uso degli steroidi.

Un programma di terapia fisica e riabilitativa ben condotto, unitamente all'uso di mezzi contentivi notturni, assume importanza rilevante nella correzione e prevenzione delle deformità.

Bibliografia

Fantini F., in Introzzi P., *Trattato italiano di medicina interna*, 1983, vol. X, USES, Firenze, p. 321.
Fantini F., Gerloni U. *et al.*, *4th Int. Symposium on the Immunopathology of the Eye, Padova, Italy 2-4 May*, 1986.
Kelly W. N., Harris E. D. *et al.*, *Textbook of Rheumatology*, 1985, 2 ed., Saunders, Philadelphia.
Nepom B. S., Nepom G. T. *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 1984, **74**, 287.
Primer on the Rheumatic Diseases, 1983, 8 ed., Arthritis Foundation, Atlanta.
Schiavetti L., Galeazzi M. *et al.*, *Clin. Pediatr.*, 1980, **62**, 225.
Schiavetti L., Galeazzi M., Tuzi T., *Arthritis Rhem.*, 1981, **24**, 10.

MAURO GALEAZZI

ARTRITE REUMATOIDE [v. vol. II, col. 1237]

SOMMARIO

Introduzione

Gli aspetti dell'artrite reumatoide per i quali più significativi sono stati i progressi della ricerca nel corso degli ultimi anni sono l'epidemiologia, l'etiologia, la patogenesi e la terapia. In questi settori si è avuta l'acquisizione di nuove informazioni nel campo dell'immunologia, dell'immunogenetica e dei meccanismi e dei mediatori della flogosi, che, oltre a far riconsiderare gli aspetti etiopatogenetici della malattia, hanno anche avuto riflessi sulla terapia con l'introduzione di nuovi farmaci e con l'impiego più razionale di quelli che erano già in uso.

Definizione, inquadramento nosologico, epidemiologia

L'a. r. è una malattia cronica di natura infiammatoria, a preminente localizzazione articolare, con possibile coinvolgimento di altri organi o apparati. Trattasi solitamente di una poliartrite a impegno articolare simmetrico, in cui la membrana sinoviale va incontro a un processo d'ipertrofia fino a formare un tessuto esuberante, definito comunemente *panno*, il quale, invadendo la cartilagine e il tessuto osseo subcondrale, produce, nelle fasi avanzate della malattia, danni anatomici irreversibili, deformità e anchilosi fibrose.

La frequente comparsa di manifestazioni sistemiche extrarticolari e la probabile patogenesi autoimmune consentono di includere questa malattia nel gruppo delle *connettiviti sistemiche* unitamente al lupus eritematoso sistemico, alla sclerodermia, alla panarterite nodosa, alla dermatopolimiosite e alla connettivite mista. La classificazione del 1986 della Società Italiana di Reumatologia include però l'a. r. in un gruppo separato cui viene assegnato il nome di «reumatismi infiammatori».

L'a. r. è diffusa in tutte le regioni del globo, con picchi di maggiore frequenza nei paesi a clima temperato, e ha una prevalenza totale dell'1-3%, con punte minime dello 0,2% in Giappone e massime del 14% tra gli individui della tribù indiana Yakima del nord America. In Italia colpisce circa l'1% della popolazione, per un totale di più di mezzo milione di malati. L'incidenza di nuovi casi/anno è dello 0,02-0,04%, pari a 12.000-24.000 nuovi casi/anno.

Essa colpisce più spesso il sesso femminile, con un rapporto femmine/maschi quasi ovunque di 3:1, presentando una maggiore frequenza di esordio tra il 4° e il 6° decennio di vita, pur potendo comparire a qualsiasi età.

Sono escluse da questa trattazione le forme a insorgenza infantogiovanile (una volta definite *tout court* morbo di Still), che insorgono, per definizione internazionale, prima del 16° anno di vita (v. ARTRITE CRONICA GIOVANILE*).

Etiologia

L'etiologia dell'a. r. è sconosciuta, sebbene tuttora oggetto di intense ricerche. Si è ipotizzato il ruolo di fattori endocrinologici, metabolici, nutrizionali, geografici, occupazionali e psicosociali, ma, pur risultando che essi possono influenzare il decorso della malattia, è pur certo che non sono implicati nella sua etiologia. Merita tuttavia accennare ad alcuni di essi, dato il loro probabile coinvolgimento nella progressione dell'affezione.

La constatazione che la gravidanza esplica un'influenza migliorativa, talora perfino sospensiva, sull'evoluzione clinica dell'a. r. ha suggerito in passato uno specifico ruolo di *fattori endocrinologici* nel determinismo della malattia. In realtà è quasi certo, come dimostrato da studi recenti (Panayi), che tale fenomeno dipende da cause immunologiche. È stata infatti dimostrata la presenza nel siero di sangue retroplacentare di un fattore, prodotto probabilmente dalla placenta stessa, in grado di bloccare l'attività dell'interleuchina 2 per competizione a livello dei recettori di membrana dei linfociti; tale evento causa *in vitro* l'inibizione della coltura linfocitaria mista, mentre *in vivo* esso avrebbe la funzione, teleologicamente orientata, di diminuire i rischi di una risposta immune della madre nei confronti del prodotto del concepimento. Nell'a. r. sarebbe in grado di inibire durevolmente i meccanismi immunopatogenetici che sono alla base della malattia.

Per ciò che concerne i *fattori nutrizionali*, pare sufficientemente dimostrato che l'eccessiva assunzione dietetica di grassi saturi possa peggiorare il decorso della malattia attraverso un'aumentata produzione di ac. arachidonico, precursore di prostaglandine e di leucotrieni, notoriamente coinvolti nei processi infiammatori.

Un'altra possibile teoria etiologica, meritevole di essere largamente sviluppata e ancora oggetto di estese ricerche in tutto il mondo, è quella *infettiva*. Pur se non è stato inequivocabilmente dimostrato il ruolo causale svolto da agenti microbici, bisogna riconoscere che alcuni dati indiretti giustificano ampiamente l'estensione di questo settore di ricerca.

L'ipotesi del rapporto fra infezioni streptococciche e a. r. meriterebbe ormai solo un cenno storico se alcuni dati sperimentali non avessero dimostrato che nei ratti l'inoculazione di frammenti peptidoglicanici della parete cellulare dello streptococco di gruppo A è in grado di indurre lo sviluppo di una poliartrite cronica similreumatoide.

Altri microrganismi indiziati quali possibili agenti causali sono il *Clostridium perfringens*, reperito in alte concentrazioni nelle feci del 67% dei pazienti affetti da a. r. (Manzoon) e alcuni germi difteroidi, evidenziati nel 28% delle membrane sinoviali e nel 10% dei liquidi sinoviali reumatoidi (Stewart).

Particolare rilievo è stato dato, negli ultimi anni, al possibile ruolo etiologico dei micoplasmi. L'interesse per questo microrganismo dipende dalla sua peculiare capacità di legarsi intimamente alla membrana cellulare dei linfociti dell'ospite adsorbendo antigeni di superficie e impedendo di conseguenza, tramite questa azione di disturbo, il corretto riconoscimento dell'antigene estraneo e permettendo così al micoplasma un'indefinita persistenza nell'organismo ospite. Purtroppo, i tentativi di isolare il germe dal tessuto e dal liquido sinoviale dei pazienti reumatoidi non hanno sinora fornito risultati conclusivi; al contrario studi recenti, condotti su sieri reumatoidi e di controllo, hanno messo in evidenza la mancanza di significative differenze tra i titoli di anticorpi antimicoplasma nei soggetti reumatoidi rispetto ai soggetti di controllo, ridimensionando il ruolo del microrganismo nel determinismo della malattia.

I virus sono stati più volte chiamati in causa quali possibili agenti etiologici dell'a. r. Anche per essi, tuttavia, i dati clinici e sperimentali raccolti non hanno fornito risultati sicuramente orientativi o definitivi. In particolare, sono stati ricercati, con esiti negativi, virus cosiddetti «lenti», già coinvolti nell'etiologia di malattie croniche infiammatorie del S.N.C. (Gaydusek), e retrovirus del tipo HTLV (Galeazzi).

Un particolare interesse ha destato l'osservazione di Tan *et al.*, i quali hanno dimostrato che il siero dei pazienti con a. r. reagisce con un antigene detto RANA (*Rheumatoid Arthritis Nuclear Antigen*) estratto da una linea di linfociti B umani infettati da virus di Epstein-Barr (EBV). L'EBV è un potente attivatore policlonale, in grado di indurre una stimolazione blastica persistente su diversi stipiti cellulari, in particolare proprio sui linfociti B. La dimostrazione dell'anticorpo anti-RANA, detto RAP (*Rheumatoid Arthritis Precipitine*), insieme a quella di un'attiva e intensa sintesi di fattore reumatoide nei linfociti dei pazienti infettati dal virus, ha prepotentemente proposto questo microrganismo quale fattore etiologico della malattia. Ma anche in questo caso siamo ben lontani dall'avere inequivocabilmente dimostrato il diretto ruolo del virus nel determinismo dell'a. r. anche se la recente scoperta che esiste una sequenza aminoacidica comune a un antigene capsidico dell'EBV e al 3° dominio della catena $\beta 1$ dei sottotipi DW14, DW4 e DW15 del DR4 e al DR1 (Carson *et al.*), ha ulteriormente rinforzato l'ipotesi del ruolo svolto dall'EBV nel determinare la malattia.

Tali antigeni, appartenenti al sistema HLA (v. sotto) sono notoriamente presenti in alta percentuale nei malati di a. r. unitamente a un particolare recettore T-linfocitario geneticamente determinato e predisposto al riconoscimento del suddetto determinante antigenico.

In conclusione, possiamo affermare che non esiste, allo stato attuale delle ricerche, alcuna certezza sull'etiologia infettiva dell'a. r.: non, almeno, secondo i canoni classici con cui siamo abituati a considerare i fenomeni infettivi. È invece più verosimile che uno o più agenti infettivi, interagendo con antigeni della membrana cellulare, quali quelli del sistema HLA, possano alterare, in individui geneticamente predisposti, i sofisticati equilibri della risposta immunitaria, innescando meccanismi patogenetici in grado di automantenersi. Secondo le più recenti acquisizioni, non sarebbero estranei a questi meccanismi i recettori di membrana delle cellule T, che notoriamente svolgono un ruolo determinante nel riconoscimento dell'antigene, a sua volta presentato, da cellule macrofagiche, legato sulla superficie cellulare, agli antigeni di istocompatibilità di classe II. In quest'ottica l'a. r. può essere considerata una malattia a etiologia multifattoriale in cui risulta determinante il condizionamento immunogenetico dell'individuo.

È proprio in virtù dei grandi passi compiuti nello studio del sistema HLA, dei recettori T-linfocitari e del ruolo da essi svolto nel regolare la risposta immunitaria, che la *teoria genetica* ha ripreso importanza meritando una particolare attenzione. In questa sede ci limiteremo a fornire al lettore alcune semplici informazioni, rimandandolo a pubblicazioni specialistiche per maggiori e più approfondite notizie.

Studi familiari avevano già, in passato, ampiamente dimostrato l'aumentata frequenza dell'a. r. nei parenti di primo grado dei malati rispetto alla popolazione generale, così come nei gemelli monozigoti rispetto ai bicoriali. Più di recente si è ammessa l'esistenza di una *forma familiare*, caratterizzata dalla presenza di almeno 2 soggetti affetti nell'arco di 3 generazioni, e di una forma sporadica della malattia. Non mostrando essa, in alcun caso, una trasmissione di tipo mendeliano, si è tentato di correlare la sua comparsa con la presenza di *markers* genetici di vario tipo, quali quelli del sistema AB0, delle frazioni del complemento, dell'α_1-antitripsina, etc.; l'unica significativa associazione è stata dimostrata con l'antigene di istocompatibilità HLA DR4 (Stastny; Panay; Galeazzi, etc.).

L'HLA (*Human Leucocyte Antigens*) costituisce un sistema genetico complesso (v. HLA), situato sul braccio corto del cromosoma 6, che codifica la sintesi di glicoproteine di membrana coinvolte nei processi di regolazione della risposta immune. Tali proteine si dividono in 2 gruppi, denominati di classe I e di classe II. Gli antigeni di classe I, presenti su tutte le cellule nucleate dell'organismo, si dividono, a loro volta, nei sottogruppi A, B e C; la loro funzione è di regolare la risposta immune cellulomediata, e per tale motivo sono anche noti col nome di antigeni del trapianto (v. TRAPIANTI), essendo essi responsabili del fenomeno del rigetto allorché sussistano eccessive differenze tra il corredo antigenico del donatore e quello del ricevente. Gli antigeni di classe II, divisi nei sottogruppi DP, DQ, D/DR, DO, DZ e forse DY, sono presenti soltanto sulle cellule immunocompetenti, quali macrofagi, linfociti B e linfociti T attivati; la loro funzione è, in breve, quella di modulare, attraverso complesse interazioni tra i diversi stipiti cellulari, la risposta immune di tipo anticorpale.

Il legame che unisce antigeni di istocompatibilità e malattie autoimmuni è ancora, per molti versi, oscuro. È innegabile, tuttavia, che alcune associazioni (DR4 e a. r., DR3 e/o DR2 e LES, DR3 e sclerodermia, B27 e spondilite anchilosante, etc.) raggiungono una significatività statistica tale da far ritenere che esistano dirette correlazioni tra l'assetto genetico dell'individuo e determinate malattie. L'associazione geni HLA-malattia è dunque un'altra importante funzione (o disfunzione?) biologica di questo sistema.

Le due ipotesi più accreditate nel tentare di spiegare questo rapporto, ammettono, l'una la diretta responsabilità del gene HLA, l'altra la presenza di un gene associato, vero agente causale. La prima ritiene l'antigene HLA reale responsabile della malattia, o perché strutturalmente correlato con antigeni virali o batterici, o perché implicato nella formazione di determinanti antigenici *self* alterati, provvisti di attività immunogenica; la seconda obbietta che in nessun caso l'associazione malattia-HLA raggiunge il 100% e ipotizza pertanto che, strettamente legato all'antigene comunemente evidenziato, ne esista un altro, ancora sconosciuto, il quale sarebbe il vero responsabile dell'insorgenza della malattia.

Una terza teoria, del tutto recente e molto suggestiva, prevede che non l'antigene completo, ma una sua piccola porzione, un *epitopo*, debba ritenersi la causa della suscettibilità alla malattia (Silver); tale epitopo potrebbe essere reperito su differenti alleli HLA. La dimostrazione della esistenza di epitopi comuni al DR4 e al DR1 (Mazzilli) e l'evidenza che, nella nostra popolazione di malati, sia il DR1 che il DR4 sono significativamente aumentati, avvalorerebbe questa ipotesi.

Allo stato attuale delle conoscenze, l'unica affermazione possibile, date le informazioni in nostro possesso, è che ciò che si eredita non è la malattia in sé, bensì un terreno immunologico predisponente, insorgendo l'affezione solo se, nel corso della sua esistenza, il soggetto verrà a contatto con quello, o quei fattori esterni capaci di innescare meccanismi e reazioni autoimmunitarie automantenentisi.

È probabile, e auspicabile, che la risposta sull'etiologia e patogenesi dell'a. r. venga data, al più presto, dallo studio diretto del DNA e dei processi di interazione tra recettori di membrana linfocitari e antigeni estranei legati agli alleli HLA (Royer).

Patogenesi

Esistono oggi sufficienti osservazioni scientifiche a favore dell'ipotesi che l'a. r. sia effettivamente una malattia autoaggressiva caratterizzata da un difetto dell'immunoregolazione. Gli eventi immunologici che si attuano nel tessuto sinoviale reumatoide sono stati paragonati a quelli che distinguono l'ipersensibilità cellulomediata di tipo ritardato e le lesioni croniche indotte dalla prolungata persistenza di agenti infettivi nei tessuti. Il ruolo di elementi di tipo umorale, quali il fattore reumatoide (v. REUMATOIDE FATTORE), nel mantenimento dell'attività di malattia è ancora dubbio, potendo esso rappresentare un semplice epifenomeno, della cui trattazione ci occuperemo in seguito.

La tab. I schematizza gli eventi patogenetici probabilmente coinvolti nel processo flogistico reumatoide: l'ipotesi in essa descritta è una delle più recenti tra quelle che sono state proposte ed è sostenuta da un'ampia serie di dati sperimentali.

1) Il *primum movens* consisterebbe nell'attivazione della risposta immune dell'ospite contro antigeni propri e/o estranei. Un fattore di primaria importanza nel condizionare la sequenza degli eventi patologici è la direzione, geneticamente imposta, della risposta immune, che programma le modalità e l'intensità dei meccanismi di riconoscimento dell'antigene e il grado di amplificazione della risposta immune stessa.

2) In una prima fase, cosiddetta *essudativa*, perché clinicamente caratterizzata dalla formazione di un cospicuo versamento articolare, l'evento fisiopatologico fondamentale è costituito dalla presenza, nel liquido sinoviale, di considerevoli quantità di immunocomplessi. Il destino di questi è molteplice: alcuni rimangono in sospensione nel liquido, altri precipitano nella membrana sinoviale e nella cartilagine ialina, altri ancora vengono fagocitati dalle cellule a tale compito deputate (polimorfonucleati, macrofagi, monociti), attratte nel cavo sinoviale da fattori chemiotattici di varia natura prodotti nel corso del processo flogistico (C5a, leucotriene B4, etc.).

L'amplificazione dei fenomeni infiammatori avviene, come è noto, attraverso l'attivazione di differenti sistemi includenti il complemento, le kinine, le prostaglandine, i fattori della coagulazione e della fibrinolisi, i leucotrieni, i radicali dell'ossigeno. La fagocitosi leucocitaria è seguita, a sua volta, dalla liberazione di enzimi lisosomali (proteasi acide e neutre, collagenasi, elastasi, etc.) sufficienti a determinare un primo livello di danno tessutale.

3) Nella membrana sinoviale, intanto, i macrofagi, che esprimono alla loro superficie gli antigeni HLA di classe II, presentano il supposto antigene *self* o *non-self* ai linfociti a fenotipo CD4 (*helper-inducers*), i quali progressivamente si ammassano in prossimità dei piccoli vasi sinoviali e delle cellule dendritiche. Lo stretto legame che si stabilisce tra linfociti e macrofagi stimola questi ultimi a secernere interleuchina 1 (IL-1), la quale si lega a specifici recettori T-linfocitari e induce tali cellule a estrudere tutta una serie di fattori solubili, definite linfochine (MIF, MAF, γ-interferone, OAF, IL-2), alcune delle quali stimolano i linfociti B a produrre anticorpi. Il sistema immunitario del paziente reumatoide può a questo punto, per ragioni di predisposizione genetica, non essere in grado di regolare la proliferazione policlonale dei linfociti B indotta dai T-*helper*. La diretta conseguenza di questo fenomeno è la formazione di una sempre maggiore quantità di immunocomplessi all'interno della cavità articolare.

4) I mediatori prodotti dalle interazioni reciproche delle cellule mononucleate stimolano talune cellule bersaglio, in questo caso i sinoviociti e i fibroblasti, a proliferare e a produrre, le prime collagenasi e prostaglandine, le seconde una più abbondante matrice connettivale.

5) Anche le cellule endoteliali divengono bersaglio dell'azione di varie linfochine, tra cui il fattore angiogenetico; esse sono spinte a migrare e a proliferare, dando così inizio alla neoformazione di piccoli vasi capillari necessari alla successiva estensione del caratteristico «panno» sinoviale.

6) A questo punto il processo comincia ad acquisire i tipici connotati del quadro reumatoide. I fenomeni flogistici si amplificano e si perpetuano a opera della continua, massiva fagocitosi degli immunocomplessi, mentre a livello sinoviale è già in atto la risposta proliferativa della membrana che, a partenza dalla periferia dell'articolazione, si organizza in un fronte invasivo che gradualmente tende a sostituire sia la cartilagine ialina che l'osso subcondrale sfruttando l'azione di numerosi sistemi enzimatici, quali le proteasi neutre, la catepsina D, le solfatasi, le polisaccaridasi, le elastasi, le collagenasi, la catepsina B1 e altri enzimi catepsinici. I frammenti di collagene che vengono prodotti, a loro volta, posseggono spiccate proprietà chemiotattiche nei confronti dei monociti e dei fibroblasti. L'attivazione degli osteoclasti, indotta da prostaglandine e dall'OAF (*Osteoclasts-Activating Factor*), è la principale causa del processo di riassorbimento osseo a livello dei capi articolari, il cui *pendant* radiologico è l'osteoporosi iuxtarticolare, tipico reperto delle fasi iniziali della malattia reumatoide.

La componente genetica del processo patologico può identificarsi nel terreno immunologico determinato dal sistema HLA, su cui verrebbe ad agire l'ipotetico fattore scatenante, il quale potrebbe essere di natura infettiva o anche, come suggeriscono recenti ricerche, un autoantigene proteoglicanico o collagenico alterato nella propria struttura dall'unione con peptoglicani o polisaccaridi batterici (cfr. commento tab. I).

Un altro problema non ancora risolto è quello relativo al reale ruolo patogenetico svolto dal fattore reumatoide (v. anche: REUMATOIDE FATTORE). Talune osservazioni, tra le quali importanza risolutiva assume il possibile sviluppo della malattia in soggetti affetti da agammaglobulinemia congenita, escluderebbero un suo intervento di primaria importanza nell'etiopatogenesi dell'a. r. Tuttavia è innegabile, e di ciò esistono dimostrazioni inequivocabili, che il fattore reumatoide assuma importanza nel processo di amplificazione e perpetuazione degli eventi flogistici tipici della malattia.

1) Già Hollander *et al.* avevano dimostrato che, iniettando in un'articolazione indenne di un soggetto con fattore reumatoide IgG autologhe, si ha lo sviluppo di una tipica artrite, ciò che non si verifica ripetendo l'esperienza in un soggetto reumatoide sieronegativo.

2) I soggetti con più alti titoli di fattore reumatoide circolante vanno incontro a forme più gravi e invalidanti di malattia e più facilmente sviluppano complicanze extrarticolari.

3) Il fattore reumatoide IgM è in grado di fissare e attivare il complemento attraverso la via classica.

TAB. I. PATOGENESI DELL'ARTRITE REUMATOIDE

(da Edward D. Harris jr., in Kelley *et al.*, 1985, modificata)

Stimolo antigenico sconosciuto

«X» → Cellule accessorie

Esogeno
virus
batteri
micoplasmi
Endogeno*
collagene
proteoglicani

IgG

IL-2

In più predisposizione genetica dell'ospite
HLA-DR4
HLA-DR1
EPITOPO
RECETTORE T

Risposta immune

Fattori di crescita
Enzimi proteolitici
IL-1
Fattori angiogenetici

prodotti cellule mononucleate

Cellule accessorie
monociti-macrofagi**
«cellule dendritiche»
cellule endoteliali?

Presentazione dell'antigene

***

IL-1

Linfociti T attivati
(induttori/soppressori)

Proliferazione dei linfociti B

α-interferone
linfochine
γ-interferone

Fattore reumatoide
IgM, IgG, IgA, IgE → **Formazione di immunocomplessi (IC)**
? anticorpi contro «X»

Fattori angio-genetici → nuovi capillari → Aggregazione piastrinica → PDGF

Infiammazione acuta nel liquido sinoviale

Attivazione di: Cascata coagulazione
Sistema fibrinolitico
Sistema kinine
Complemento

Rilascio di: Leucotrieni
Prostaglandine
Radicali liberi di ossigeno
Enzimi idrolitici
Chemioattraenti → **Distruzione di cartilagine**

Fagocitosi da parte dei leucociti polimorfonucleati

IC nel liquido sinoviale
IC nei vasi extrarticolari
vasculite
Depositi di IC nella cartilagine

Proliferazione sinoviale

Infiammazione cronica

PDGF
IL-1
Proliferazione macrofagica cellule sinoviali A e B
altri fattori di crescita
IgG
fibronectina
collagene
IC

Formazione del «panno»
Collagenasi
Proteinasi
Proteoglicani
Prostaglandine
Leucotrieni

Distruzione di cartilagine

da: Panno
Leucociti polimorfonucleati
Condrociti
Fattori meccanici

Fattori attraenti per il panno

* La possibilità che l'autoantigene sia da identificarsi in una componente del tessuto cartilagineo è confortata dalla dimostrazione che, in corso di a. r., si sviluppano anticorpi anticollagene e dalla considerazione che la sinovite reumatoide si «spegne» spontaneamente, esitando in una anchilosi fibrosa dell'articolazione colpita, solo quando la cartilagine è stata completamente distrutta dal «panno».

** La dimostrazione che le cellule dendritiche, i sinoviociti e le stesse cellule endoteliali, in corso di sinovite reumatoide esprimono in modo anomalo, sulla loro superficie, che normalmente ne è sprovvista, antigeni di classe II, fa ritenere che tali cellule si trasformino di fatto in cellule immunocompetenti capaci di presentare l'antigene, con il risultato di innescare il meccanismo autoimmunitario, trattandosi, in questo caso, di un autoantigene (Bottazzo).

*** Nella membrana e nel liquido sinoviale reumatoide gli infiltrati T-linfocitari appartengono quasi per intero a cellule recanti il marcatore CD4-4B4, che identifica il sottotipo *helper-inducer*; mancano quasi completamente i fenotipi CD4-2H4 (induttori di soppressione). La quota di CD8 (soppressori-citotossici) è normale ma mostra un difetto di attività (Pitzalis *et al.*, 1987a). È dimostrato che i CD4-4B4 posseggono un grande tropismo per la membrana sinoviale e una spiccata capacità di aderire alle cellule endoteliali, specie in presenza di interleuchina 1 (IL-1) (Pitzalis *et al.*, 1987a). Sulla base di tali considerazioni si può ipotizzare che i T-*helpers* attivati, immessi nel circolo linfatico e/o ematico, possano andare a colonizzare altri distretti articolari causando la diffusione della malattia.

4) Gli immunocomplessi IgG-anti IgG sono essi stessi immunogeni e stimolano la sintesi di altre molecole anticorpali; si formano in tal modo immunocomplessi di grosse dimensioni, rivestiti di fattore reumatoide, che avviano la fissazione del complemento, il cui consumo è massimo proprio nelle sedi di attività di malattia, in specie nel cavo articolare.

5) Alti livelli di IgG-anti IgG sono associati con una più elevata incidenza di noduli reumatoidi, lesioni vasculitiche, aumento della VES, calo della complementemia e numero di articolazioni colpite.

6) La vera sieronegatività per il fattore reumatoide in realtà non esisterebbe. Anche nei soggetti definiti sieronegativi, in cui non risulta possibile svelare in circolo fattori di tipo IgM è possibile che siano invece presenti fattore reumatoide di tipo IgG o IgA, oppure mascherati sotto forma di autoaggregati. In tal senso molti studi confermerebbero l'ipotesi che l'a. r. veramente sieronegativa possa essere, in realtà, una malattia diversa da quella sieropositiva.

7) È stata descritta la presenza nel liquido sinoviale di fattore reumatoide di tipo IgE in grado di attivare, sotto forma di complesso immune IgG-IgE, le mastcellule e i basofili, accentuando i fenomeni flogistici sinoviali.

Terapia

Il primo atto che il medico deve mettere in pratica è la tempestiva informazione, al momento della diagnosi, del malato e dei suoi familiari, nell'intento di ottenere il massimo loro coinvolgimento e contributo nell'attuazione del programma terapeutico. Scopi principali della terapia sono: 1) alleviare il dolore; 2) ridurre e possibilmente sopprimere la flogosi; 3) ridurre al massimo gli eventuali effetti collaterali indesiderati; 4) conservare una buona funzionalità articolare e muscolare; 5) ricondurre il paziente e, se possibile, mantenerlo a un livello accettabile di autonomia e produttività.

Una volta stabilito lo stadio funzionale della malattia e il suo grado di attività (v. sotto) il cosiddetto approccio terapeutico a «piramide» fornisce una base molto utile per iniziare la terapia (fig. 1).

L'utilità del riposo, sia mentale che fisico, è indubbia, soprattutto quando la malattia mostri chiari segni di evoluzione e di attività. Tuttavia è necessario anche, non appena sia avviata la remissione clinica, intraprendere un programma di trattamento fisiocinesiterapico e occupazionale onde migliorare il tono muscolare e la mobilità articolare e aumentare le capacità funzionali del paziente.

Fig. 1. Schema di trattamento «a piramide» dell'a. r.

Terapia medicamentosa

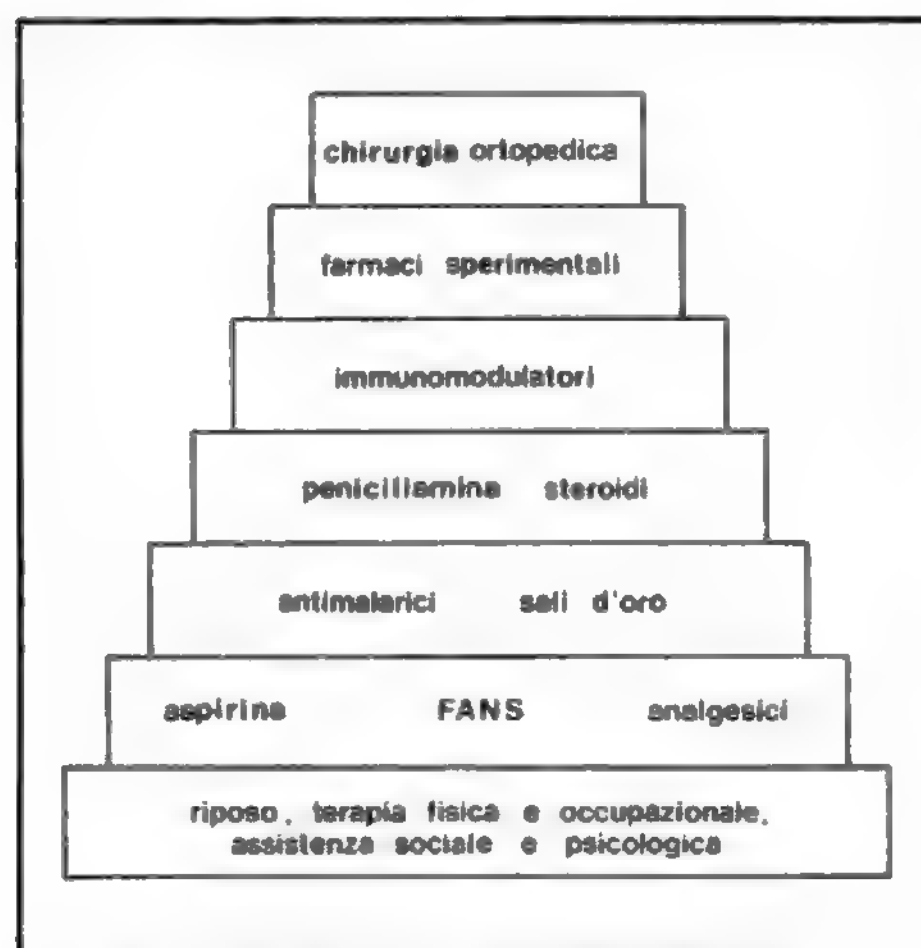
Quella farmacologica è la componente più importante dell'intero programma terapeutico dell'a. r. È opportuno tuttavia precisare che un'esatta valutazione dell'effetto dei farmaci nel trattamento della malattia risulta spesso difficoltosa, sia per la variabile, talvolta bizzarra, evoluzione dell'affezione, la quale presenta spontaneamente imprevedibili periodi, anche lunghi, di remissione clinica, sia per la differente suscettibilità al trattamento dei diversi pazienti, alcuni dei quali risultano essere sensibili a determinati farmaci, ma non ad altri teoricamente di pari efficacia. Recenti studi di farmacogenetica hanno dimostrato, ad es., che per ciò che concerne la comparsa di effetti collaterali, alcuni soggetti portatori dell'antigene di istocompatibilità DR3 vanno più facilmente incontro a incidenti nefrotossici da sali d'oro e D-penicillamina, e che, inoltre, i B27-positivi hanno minori benefici dal trattamento con questi farmaci. Val la pena sottolineare che il primo approccio farmacologico dovrebbe essere il meno rischioso per il paziente.

I FANS (farmaci antinfiammatori non steroidei) costituiscono una categoria eterogenea di sostanze, il cui numero è, nel corso degli ultimi anni, in costante aumento. Essi sono dotati di attività antiflogistica-antipiretica-analgesica e sono in grado di ridurre l'intensità della fenomenologia infiammatoria dell'a. r. che costituisce il substrato patogenetico della malattia (per la trattazione analitica dei FANS, v. ANTINFIAMMATORI NON STEROIDEI*).

È ancora utile la distinzione didattica tra FANS cosiddetti «maggiori», che sono l'aspirina, il fenilbutazone e l'indometacina, e «minori», rappresentati dai derivati indolici dell'ac. propionico, dagli arilacetici, dagli arilantranilici, dagli oxicam, etc. I primi hanno sicuramente una maggiore efficacia, ma anche una maggiore incidenza di effetti collaterali indesiderati, rappresentati soprattutto da intolleranza gastrica e, in minor misura, da epatotossicità, nefrotossicità, disturbi midollari e fenomeni allergici di variabile intensità a seconda della natura del farmaco.

L'associazione di due o più FANS è in genere da sconsigliare: il più delle volte, si realizza un'inibizione competitiva piuttosto che una sommazione di effetti terapeutici e, oltretutto, aumentano i rischi di fenomeni collaterali. Nel caso si renda necessario controllare il sintomo dolore è utile l'impiego di farmaci ad attività prettamente analgesica. L'uso dei FANS configura il cosiddetto *trattamento di prima istanza*, del quale il paziente deve usufruire al momento della prima osservazione da parte dello specialista. Ma, allorquando la diagnosi di a. r. sia posta con sicurezza, non ci si può esimere dall'iniziare il trattamento con i cosiddetti *farmaci di fondo*, o di *seconda istanza*, i soli in grado (ancor oggi però esistono opinioni contrastanti al riguardo) di modificare positivamente la storia naturale della malattia, inducendo talvolta remissioni complete e durature. Essi sono: gli antimalarici di sintesi, i sali d'oro, la penicillamina e gli immunoregolatori, siano essi immunodepressori o immunostimolanti.

Gli *antimalarici* di sintesi più usati sono la *clorochina* e l'*idrossiclorochina*, ai dosaggi giornalieri rispettivamente di 250-500 mg e di 200-600 mg. L'indicazione elettiva del trattamento con tali farmaci è l'a. r. di recente insorgenza, clinicamente attiva. Il meccanismo d'azione di tali sostanze, così come degli altri farmaci di fondo, non è completamente conosciuto. Si ritiene che essi debbano le loro pro-

prietà terapeutiche a plurime interferenze biochimiche nei confronti dei meccanismi della flogosi: stabilizzazione delle membrane lisosomali, inibizione di funzioni enzimatiche, inibizione, altresì, della chemiotassi e della fagocitosi e rallentamento della crescita e della maturazione fibroblastica, diminuzione del titolo sierico del fattore reumatoide, interazione, di natura ancor non ben definita, col metabolismo degli acidi nucleici.

Come per gli altri farmaci capaci d'indurre remissioni della malattia, anche nel caso degli antimalarici il benefico effetto terapeutico inizia a manifestarsi dopo circa 6 settimane di trattamento, per diventare evidente solo dopo almeno 3 mesi. La terapia, in caso di successo, va prolungata, con dosi di mantenimento variabili, anche per anni.

Gli effetti collaterali possono manifestarsi a livello di differenti organi e apparati. I sintomi gastroenterici sono i più frequenti, ma anche i meno preoccupanti, e raramente inducono alla sospensione della terapia. Potendo deprimere l'attività della muscolatura striata, gli antimalarici sono assolutamente controindicati nei pazienti affetti da miastenia grave. La preoccupazione per i danni oculari causati dal deposito del farmaco nella cornea e, soprattutto, nella retina, costituisce il principale deterrente per molti medici all'uso degli antimalarici.

I *sali d'oro* (v. ORO) sono somministrabili per via parenterale o per via orale; le loro proprietà terapeutiche e i loro meccanismi di azione sembrano del tutto simili a quelli già menzionati per gli antimalarici. La posologia per via i. m. è di 50 mg a settimana per 20 settimane, per poi passare, se la terapia si è dimostrata efficace, a 50 mg ogni 15 giorni per 8 volte, ogni 3 settimane per altre 8 volte, e infine a un mantenimento di 50 mg al mese per periodi molto lunghi, anche di anni. I rischi connessi con tale terapia sono sicuramente più alti di quelli che si corrono somministrando antimalarici: per questo i sali d'oro debbono essere somministrati dopo il provato fallimento degli antimalarici, o in caso di malattia altamente evolutiva.

Gli effetti collaterali indesiderati più gravi sono quelli a carico dei reni, del midollo, della cute e delle mucose.

La *D-penicillamina* va riservata al trattamento di casi particolarmente resistenti alla somministrazione di altri farmaci di fondo per l'alta frequenza di effetti collaterali gravi, soprattutto di tipo renale, midollare, cutaneo, muscolare; il farmaco può inoltre essere responsabile della comparsa di vere e proprie sindromi autoimmuni. Onde diminuire il rischio è consigliabile iniziare il trattamento con dosi di 150 mg al giorno, per incrementare poi il dosaggio molto lentamente fino a raggiungere, in 3-4 mesi, dosi massime di 750 mg. Anche in questo caso il controllo clinico e di laboratorio va eseguito, specie all'inizio, almeno 2 volte al mese.

In caso di insuccesso delle altre terapie, è previsto l'uso dei farmaci cosiddetti *immunomodulatori*; distinguiamo, tra questi, gli immunodepressori (azatioprina, metotrexate, ciclofosfamide e clorambucile tra i più usati) e gli *immunostimolanti* (levamisolo). Noi usiamo con discreto successo il metotrexate alle dosi di 7,5-12,5 mg settimanali o l'azatioprina a dosi di 100-150 mg al dì per lunghi periodi, talvolta per 2 o 3 anni, sorvegliando il paziente con periodici controlli clinici e di laboratorio onde prevenire i temibili effetti collaterali connessi col protratto uso di questi farmaci.

Un cenno a parte merita l'uso di *preparati corticosteroidei*. Un tempo salutati come farmaci miracolistici, sono stati poi abbandonati per i frequenti effetti collaterali, talora molto gravi, e per la constatazione che, almeno nelle modalità con cui sono stati somministrati, non influenzano significativamente la storia naturale dell'a. r.

Secondo la nostra opinione, che poi è anche quella di molti altri autorevoli ricercatori (Royer), tali convinzioni meritano oggi una revisione critica in considerazione delle più recenti acquisizioni in campo immunogenetico, immunologico e patogenetico. In particolare, l'evidenza che i linfociti attivati estratti da un'articolazione in preda a sinovite reumatoide, fatti ricircolare nel sistema linfatico mostrino uno spiccato tropismo per le altre articolazioni sinoviali; il fatto che la sottopopolazione *helper* dei T-linfociti a fenotipo CD4 abbia un'alta affinità per gli endoteli vascolari e rappresenti la stragrande maggioranza degli infiltrati T-linfocitari nella membrana sinoviale e nel liquido sinoviale reumatoide, dove giungerebbero attraversando gli endoteli favoriti dalla presenza di interleuchina 1 (IL-1), fornirebbero i presupposti razionali all'uso dei corticosteroidi, a tal punto che alcuni AA. (Panay) raccomandano la somministrazione di alte dosi di cortisonici, anche a boli mensili, proprio nelle fasi iniziali della malattia, ribaltando ogni precedente convincimento.

Al di là di tali approcci terapeutici, da considerarsi comunque ancora sperimentali, secondo gli schemi classici di trattamento esistono alcune situazioni in cui l'uso dello steroide è universalmente accettato; le dosi consigliate sono di 5-7,5 mg/*die* di prednisone. Trattasi di casi con malattia molto grave e ribelle al trattamento con farmaci di fondo; di forme, anche iniziali, ma con grave coinvolgimento dello stato generale; di forme con manifestazioni vasculitiche. Lo steroide è inoltre indicato per motivi di carattere sociale là dove il paziente non è in grado di trascorrere lunghi periodi in stato d'inabilità lavorativa, in attesa che la terapia di fondo dia i suoi effetti benefici.

Recentemente è stata introdotta, ancora a livello sperimentale, per il trattamento dell'a. r., una nuova molecola di sintesi, l'*amipriloso* (Riskin *et al.*, 1989). Trattasi di un carboidrato, esattamente di un glicofuranoso che potrebbe rappresentare il capostipite di un nuovo gruppo di farmaci provvisti a un tempo di effetti antiflogistici e immunomodulatori. I primi risultati sono ancora contraddittori: tutti gli AA. concordano però sulla sua sostanziale atossicità e sull'alto grado di tollerabilità.

Altri trattamenti

I trattamenti locali comprendono, oltre ai corticosteroidi, che però riconoscono indicazioni e controindicazioni molto precise, anche sinoviectomie chimiche con ac. osmico, oro colloidale radioattivo e ittrio-90. Tra i trattamenti locali includiamo gli interventi di chirurgia ortopedica (sinoviectomie, artrodesi, osteotomie, artroprotesi, etc.) e l'uso di mezzi contentivi per ridurre il dolore e prevenire le deformità.

Recentemente, effetti migliorativi sono stati attribuiti alle ripetute iniezioni locali di rifampicina SV (Caruso *et al.*, 1982) e, secondo la nostra stessa esperienza, di timopentina. Tali trattamenti sono tuttavia da ritenersi ancora nella fase di sperimentazione.

Bibliografia

Cappellacci S., Galeazzi M. *et al.*, *Clin. Exp. Rheum.*, 1987, **5**, 63.
Caruso I., Montrone F., Fumagalli M., *Ann. Rheum. Dis.*, 1982, **41**, 232.
27° Congr. Naz. Soc. Ital. Reumatol., Montecatini, 30 ott.-2 nov. 1986.
Galeazzi M., Cappellacci S. *et al.*, *Boll. Centro Reumatol., USL/RM 16*, 1984-1985, 7-11-14.
Galeazzi M., Tuzi T. *et al.*, *Arthritis Rheum.*, 1986, **29**, 1533.
Galeazzi M., Cappellacci S. *et al.*, *8th EULAR Workshop for Rheumatology Research, Corfù, 18-20 March, Clin. Rheum.*, Aprile 1988.
Goddard D., Butler R., *Rheumatoid Arthritis: the Treatment Controversy*, 1985, Macmillan, London.
Gospodinoff A., Afeltra A., Galeazzi M. *et al.*, *Immunoincontri CILAG*, London 6-11 nov. 1987.

Kelley W. N., Harris E. D., Ruddy S., Sledge C. B. eds., *Textbook of Rheumatology*, 1985, 2 ed., Saunders, Philadelphia.
Lulli P., Cappellacci S. *et al.*, *Arthritis Rheum.*, 1983, **26**, 1053.
Pitzalis C. *et al.*, *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 1987a, **45**, 252.
Pitzalis C. *et al.*, *Br. J. Rheumatol.*, 1987b, **26**, Suppl. 2, 127.
Primer on the Rheumatic Diseases, 1983, 8 ed., Arthritis Foundation, Atlanta.
Riskin W. G. *et al.*, *Ann. Intern. Med.*, 1989, **111**, 456.
Royer H. D., Reinherz E. L., *N. Engl. J. Med.*, 1987, **317**.

MAURO GALEAZZI

ARTRITI [v. vol. II, col. 1368]

Artriti in corso di enteropatie

Alcune infezioni intestinali acute (da *Entamoeba histolytica*, da batteri dei generi *Shigella*, *Yersinia* e *Salmonella*) sono seguite nel 5-15% dei casi da manifestazioni articolari, quali artralgie o poliartriti, che echeggiano sia la febbre reumatica che l'artrite reumatoide. Sono di preferenza impegnate le grandi articolazioni periferiche, ma il rachide non è risparmiato. Il decorso di queste forme di a. segue quello dell'infezione causale. In alcuni casi esso tende a cronicizzarsi e l'artropatia diventa irreversibile, specie se è centrale e se colpisce portatori dell'antigene HLA-B27.

Un'artropatia infiammatoria a decorso tendenzialmente cronico può anche complicare il morbo di Crohn e la colite ulcerosa. È da rilevare che la complicanza articolare di tipo similreumatoide segue generalmente il decorso dell'affezione intestinale, mentre la complicazione spondilitica, anche nella fase acuta e nei portatori del B27, si dissocia divenendo irreversibile.

Tra le affezioni croniche intestinali che si complicano con manifestazioni similreumatiche va ricordata la *lipodistrofia di Whipple* (v. WHIPPLE, MORBO DI), il cui quadro è appunto espresso dalla triade: steatorrea, linfoadenopatia, artropatia. L'artropatia è rappresentata da artralgie, sinovite aspecifica, poliartrite, spondilite anchilosante.

Per completare l'elenco delle artropatie che si osservano in corso di malattie o alterazioni intestinali va citata la frequente comparsa di artralgia o di una vera a. dopo interventi chirurgici di *bypass* digiunocolico o distomia digiunoileale.

Artrite in corso di sindrome di Behçet

Della sindrome di Behçet può far parte una poliartrite a evoluzione favorevole che colpisce prevalentemente le grandi articolazioni. Si associa ad aftosi orale e genitale e a manifestazioni infiammatorie a carico di varie strutture oculari e del nevrasse.

Tutte queste manifestazioni sarebbero secondarie alla risposta immune anomala all'agente causale della malattia, tutt'ora ignoto (virus?). Testimone significativo dell'alterata risposta immune è la vasculite da immunocomplessi che sembra essere caratteristica della malattia; sono state rilevate, inoltre, modificazioni dei livelli di C3 e difetti funzionali dei linfociti T. Gli studiosi giapponesi attribuiscono la responsabilità dello stimolo antigenico all'inquinamento ambientale più che a un virus. L'evoluzione della malattia può esaurirsi, ma le complicanze sistemiche, in particolare l'uveite che porta frequentemente alla cecità, rendono più grave la prognosi. Il trattamento si avvale di corticosteroidi (che vanno usati con prudenza) e degli immunosoppressori. Noi abbiamo avuto buoni risultati con la plasmaferesi.

V. anche: BEHÇET, MALATTIA DI*.

Artrite della sindrome di Reiter

Un'artropatia infiammatoria acuta interessante in modo asimmetrico gli arti inferiori (ginocchia, caviglie, articolazioni metatarsofalangee e interfalangee) fa parte integrante, con la congiuntivite e l'uretrite, del quadro sintomatologico della sindrome di Reiter (v. REITER, SINDROME DI).

In fase acuta, le articolazioni colpite si presentano arrossate, gonfie, dolenti e limitate nei movimenti. Tali manifestazioni durano in genere alcune settimane, risolvendosi poi spontaneamente. È peraltro notevole la tendenza alle recidive, specialmente in relazione all'eventuale ripetersi di episodi uretritici.

L'etiopatogenesi di queste forme di a., è come quella della sindrome di cui essa fa parte, tutt'ora sostanzialmente sconosciuta. Appare peraltro probabile che essa dipenda, in qualche misura, da fattori infettivi e/o genetici.

Il trattamento si basa essenzialmente sui farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS).

Artrite della malattia di Lyme

La malattia di Lyme (v. LYME, MALATTIA DI*; v. anche: SPIROCHETE) è una malattia infettiva, a diffusione sistemica, che ha inizio con una lesione cutanea (eritema cronico migrante), cui seguono, nel volgere di settimane o mesi, lesioni nervose, cardiache, articolari, linfonodali. Compare, senza preferenza di età e di sesso, generalmente in estate e a focolai epidemici (U.S.A., Europa occidentale, Australia). Responsabile ne è una spirocheta (*Borrelia burgdorferi*) trasmessa dalla puntura di una zecca, *Ixodes dammini*, alla quale sembrano particolarmente sensibili i portatori dell'antigene HLA-DR2. Nel 50% dei casi, all'eritema seguono le alterazioni articolari. Queste sono rappresentate da una poliartrite migrante variamente associata a lesioni cardiache, quali pericardite, miocardite, o neurologiche, come meningite, corea, atassia cerebrale, neuriti craniali. L'artropatia, che interessa le grandi articolazioni, tende a esaurirsi, ma può recidivare fino ad assumere forma cronica; in tal caso, le lesioni sono più marcate e si formano erosioni che ripetono quelle dell'artrite reumatoide. Negativa la ricerca del fattore reumatoide e degli anticorpi antinucleo; presenti, invece, immunocomplessi circolanti e crioglobuline IgM. Per quanto riguarda la terapia, possono riuscire utili gli antibiotici (tetraciclina, penicillina, eritromicina) più specifici nei confronti dell'artropatia, l'ac. acetilsalicilico o altri farmaci antinfiammatori non steroidei.

Artrite in corso di sarcoidosi

La sarcoidosi (v.) è una granulomatosi sistemica interessante vari organi, quali polmoni, linfonodi, cute, occhio, fegato, milza, scheletro; la sua diffusione dall'osso all'articolazione può dar luogo all'a. sarcoidea. Questa evenienza non spiega da sola il rapporto tra sarcoidosi e strutture articolari; infatti, una poliartrite acuta con un quadro che ricorda la febbre reumatica e con il reperto istologico di una sinovite aspecifica, può costituire la manifestazione d'apertura della sarcoidosi. Più rara, nel decorso evolutivo della sarcoidosi, è una poliartrite con segni discreti di flogosi ai ginocchi, alle caviglie, ai polsi, con decorso subcronico recidivante. Più spesso la poliartrite sarcoidosica accompagna la fase cronica della malattia con gli stessi (sebbene più tenui) segni della forma precedente. L'artropatia sarcoidosica può assumere talora un quadro di sofferenza pelvirachidea o di pseudopoliartrite acromegalica. I vari antinfiammatori non steroidei, ma soprattutto il cortisone, hanno effetti sintomatici favorevoli.

Artropatia psoriasica

Spesso la psoriasi si associa con un'artropatia infiammatoria che viene considerata per ragioni, sia cliniche, sia sierologiche, sia epidemiologiche, strettamente correlata alla

psoriasi. L'artropatia si localizza elettivamente alle piccole articolazioni della mano e del piede, alle sacroiliache e alle articolazioni della colonna vertebrale.

Tale associazione era stata già descritta nel 1822, ma la sua esatta interpretazione nosografica è ben più recente. Infatti, solamente dopo l'affermarsi dei test sierologici per il riconoscimento dell'a. reumatoide e gli studi di Wright si è potuto differenziare la vera psoriasi artropatica (sieronegativa) dalle casuali, ma non infrequenti, associazioni fra psoriasi e a. reumatoide.

Attualmente si riconoscono 3 principali varianti dell'interessamento articolare presente nelle psoriasi artropatiche: a. similreumatoide, a. periferica distale e a. mutilante o deformante. Una classificazione più articolata, comprendente 5 gruppi, è quella di Moll e Wright del 1977 (v. PSORIASI [XII, 1979]). Segnalati ma non ancora definiti sono i rapporti con il sistema HLA.

Bibliografia

Bonomo L., *Le malattie reumatiche*, 1986, UTET, Torino.
De Merioeux P. *et al.*, *Arthritis Rheum.*, 1981, **24**, 64.
Muftuonglu A., *Hematologica*, 1980, **65**, 374.
Soc. Ital. Alergol. Immunol. Clin., *Fed. Proc.*, 1987, **40**, 697.
Vischer Th., *Eular Bull.*, 1987, **16**, 4.
Yu D. T. Y. (moderator), UCLA Conference, *Ann. Intern. Med.*, 1989, **111**, 581-591.

LUIGI SCHIAVETTI

ARTROPROTESI TOTALI

F. *arthroplasties totales*. - I. *total arthroplasties; total prosthesis*. - T. *Totalgelenkplastik*. - S. *artroplastias totales*.

SOMMARIO

Definizione e introduzione

Per artroprotesi totale [a.] si intende una struttura di materiale vario, posta a sostituire una articolazione e più precisamente i capi articolari che la formano. Lo scopo dell'impianto è quello di ottenere una articolazione capace di svolgere in modo efficace un lavoro simile a quello di una vera articolazione, dal punto di vista delle prestazioni (motilità), e che sia caratterizzata dall'assenza di dolore e dalla durata nel tempo.

Le a. dell'arto inferiore presentano un problema aggiuntivo, quello di dover sorreggere anche il peso corporeo, sia nella stazione eretta che durante la marcia.

I tentativi di sostituire con un atto chirurgico una articolazione iniziarono nel secolo scorso: nel 1894, infatti, Jules Emile Péan impiantò per primo una protesi di spalla in platino iridescente e gomma indurita, da lui stesso disegnata e realizzata da un artigiano. Negli anni successivi furono tentati interventi simili per quasi tutte le articolazioni, ma solo negli anni '30 si cominciarono a progettare delle vere e proprie protesi articolari che, a partire dagli anni '60, sono entrate nell'uso comune dei maggiori centri ortopedici.

Protesi di anca

Negli anni '40 Smith Petersen realizzò una cupola di rivestimento della testa femorale in metallo. Successivamente comparvero le prime protesi cefaliche nelle quali veniva sostituita l'intera testa femorale, ma non l'acetabolo. Tra i primi esempi di a. dell'anca si deve ricordare la protesi di Judet, che consisteva in una sfera di materiale acrilico solidale con un fittone che veniva infisso nel collo femorale, o quella di Zanoli, con testa metallica. I materiali usati e i problemi di una inadeguata fissazione della protesi all'osso limitarono molto i successi di tali esperienze.

Solo negli anni fra il '50 e il '60 furono realizzate le prime protesi totali: la prima protesi di anca entrata nell'uso comune fu quella di McKee-Farrar, formata da due componenti in metallo (una lega cromo-cobalto-molibdeno) e fissata all'osso con una sostanza polimerizzante, il «cemento» (polimetilmetacrilato). Quasi parallelamente fu realizzata la protesi di Ring, anch'essa costituita da due componenti metalliche, che non richiedevano l'uso del cemento.

Charnley realizzò per primo l'accoppiamento metallo-polietilene ad alta densità fissando le componenti con cemento acrilico.

Negli ultimi venti anni il numero dei modelli di protesi è considerevolmente aumentato; comunque i criteri cui essi si sono ispirati si indirizzano alla soluzione di due problemi fondamentali: la necessità di riprodurre correttamente l'anatomia e la biomeccanica dell'anca e la prevenzione dei problemi connessi alla durata della protesi, cioè l'usura, e la mobilizzazione.

Si distinguono due gruppi fondamentali di protesi di anca, quelle cementate e quelle non cementate.

Le *protesi non cementate* si ispirano a due concetti diversi, cioè quello della fissazione per crescita ossea (*bone ingrowth*) nell'interfaccia osso-protesi, e quello della fissazione a pressione (*press fit*).

Nel primo caso per ottimizzare il rapporto osso-protesi sono stati realizzati modelli nei quali la superficie della protesi non è liscia, ma irregolare, porosa. Per rendere porosa la superficie, vengono applicate delle sfere in cromo-cobalto o in titanio, con lo scopo di aumentare la superficie di contatto della protesi con l'osso e favorirne perciò la fissazione; anche la dimensione dei pori è importante: infatti al di sotto dei 50 μm e sopra i 600 μm si può non avere proliferazione interna di tessuto osseo. Il diametro delle sfere considerato ottimale varia fra i 100 e i 400 μm (Piliari, 1981) e l'estensione della porosità deve essere almeno il 30% della protesi (Bobyn *et al.*, 1980). Esempi di protesi siffatte sono quella di Harris-Galante, che sul gambo femorale ha un rivestimento multistrato di fibre in titanio, testa femorale in cobalto-cromo che si adatta al gambo, cotile in polietilene con rivestimento in titanio poroso, fissato con viti per assicurare l'iniziale stabilità, e la PCA con componente femorale in cromo-cobalto-molibdeno porosa al terzo prossimale e coppa acetabolare in polietilene che si fissa su una struttura metallica porosa della stessa lega.

Per *press fit* si intende invece la fissazione istantanea a pressione in base ai rapporti dimensionali intercorrenti fra osso e protesi. Usano tale sistema di fissazione la protesi di Judet (che però presenta sulla superficie del gambo femorale anche delle porosità da 200 μm a 1 mm di diametro) per la quale Judet *et al.* (1982) riportano l'87% di buoni risultati in pazienti seguiti da 5 a 9 anni, e la protesi di Lord (Lord e Bancel, 1983) con sfere di diametro da 1 a 2 mm. Lo stesso Lord ha successivamente modificato la componente femorale che, essendo «madreporica» su tutta la sua superficie, causava problemi di *stress shielding* (ossia di atrofia ossea da non uso) della parte prossimale del femore. Il modello attuale ha solamente delle scanalature verticali nella componente femorale.

La fissazione della componente acetabolare può avvenire avvitando una coppa metallica filettata, al cui interno viene incastrato l'elemento in polietilene, oppure, in altri modelli, la componente esterna metallica viene fissata al cotile facendo uso di più viti. Anche in questi casi la superficie esterna può essere porosa per assicurare una fissazione per crescita ossea. Prototipi di protesi siffatte sono la protesi di Lord, la protesi di Harris-Galante e la protesi PM (Parhofer Mönch). Questa ultima presenta uno stelo femorale in lega di titanio e cotile di forma troncoconica filettato. La testa è una sfera in sostanza ceramica, che si adatta allo stelo femorale. L'interno del cotile è in polietilene.

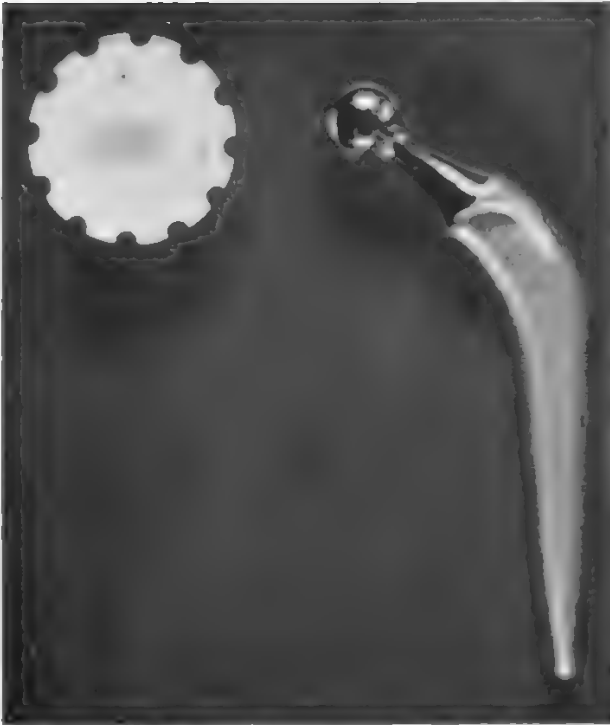



Fig. 1. Protesi di Charnley. La componente femorale è in acciaio inox con testa emisferica di 22,22 mm di diametro. La componente acetabolare è in polietilene ad alta densità.

La più diffusa *protesi cementata* è quella di Charnley (fig. 1), costituita da uno stelo metallico in acciaio inox, con testa femorale di 22,22 mm di diametro, e da una componente acetabolare a forma di coppa in polietilene ad alta densità.

Questa protesi risponde al principio della bassa frizione, sulla base dell'accoppiamento dei materiali e delle dimensioni della testa femorale. La combinazione di una testa femorale piccola con un cotile di diametro esterno massimo permette di ottenere una migliore distribuzione dei carichi. Con teste di diametro maggiore i carichi sono distribuiti in modo non omogeneo e sono superiori di circa 1,5 volte (Charnley, 1979).

Per quanto riguarda la fissazione, il ruolo del cemento è oggi criticamente rivisto, ma è indubbio il suo ruolo nell'aver aperto la strada alla realizzazione delle protesi di anca in particolare e di tutte le protesi in generale.

Il problema dell'allentamento di un impianto protesico è una evenienza sempre più frequente per il numero crescente di anche protesizzate e per l'allungamento dei periodi di osservazione. Protesi come quella di Charnley sono impiantate da oltre 20 anni, per cui si conoscono molti dati sulla sua riuscita e sulla sua durata nel tempo.

Il cemento permette una fissazione stabile immediata, e i problemi inerenti alla tenuta meccanica dell'interfaccia osso-cemento, per effetto degli stress che proprio qui si scaricano, oggi sono stati in gran parte risolti, grazie al miglioramento delle tecniche di cementazione. La penetrazione sotto pressione permette di ottenere una interfaccia meccanicamente superiore a quella ottenibile con la tecnica tradizionale manuale; inoltre la cura nel rimuovere l'aria dall'interno del cemento e il microlavaggio consentono di disporre di una struttura nella quale ci sia una microinterdigitazione fra osso e cemento.

Mentre esistono studi a lungo termine che valutano l'affidabilità delle protesi cementate (Charnley, 1973; Wroblewsky, 1985; Salvati *et al.*, 1988) e che dimostrano buoni risultati a più di 15 anni di *follow-up*, ancora non sono disponibili risultati analoghi per quanto concerne le protesi non cementate, per le quali si può solo dire che danno buoni risultati a breve termine. Il vantaggio che presentano le protesi non cementate risiede nella maggiore facilità della loro rimozione nel caso di una revisione, mentre nelle protesi cementate occorre ripulire tutta la cavità endomidollare dai residui del cemento.

Problema frequente e comune ai diversi impianti non cementati è la presenza di un dolore persistente alla coscia che incide in percentuale dal 5 al 30%, imputabile a mancata fissazione dello stelo.

Le vie di accesso nella chirurgia dell'anca sono sostanzialmente due, la laterale, con o senza distacco del grande trocantere, e la postero-laterale.

Nella *via laterale*, con paziente in posizione supina, si esegue una incisione laterale. Giunti alla fascia e apertala longitudinalmente, nel caso in cui non si distacchi il gran trocantere, si passa attraverso le fibre del muscolo medio gluteo e del vasto laterale (distacco muscolo-aponeurotico di Hardinge, via laterale diretta) oppure si giunge sull'articolazione con un distacco parziale e trasversale delle fibre del piccolo e medio gluteo. Nel caso si distacchi il grande trocantere (questo si fa in genere quando l'anatomia della zona è particolarmente alterata, come nella displasia congenita o nelle revisioni di protesi di anca), vengono ribaltati cranialmente i muscoli medio e piccolo gluteo con la loro inserzione ossea (il

Fig. 2. Anca sinistra artrosica. Si evidenzia la scomparsa dello spazio articolare e la presenza di osteofiti e di cisti ossee.

grande trocantere). Aperta la capsula si espone l'articolazione e si lussa la testa femorale in extrarotazione e adduzione.

La *via postero-laterale* invece prevede che il paziente sia posto in decubito laterale; si esegue una incisione sulla linea che congiunge la spina iliaca postero-superiore e il gran trocantere e che poi curva distalmente lungo la diafisi femorale. Si evidenzia e si incide distalmente la fascia, mentre prossimalmente si separano le fibre del grande gluteo. Intrarotando l'anca si isolano il tendine congiunto (gemelli e otturatore interno) e quello del piriforme. Si incide la capsula posteriormente e si lussa l'anca in rotazione interna.

Una volta lussata la testa si evidenzia il cotile. Con strumenti adatti si esegue alesaggio del cotile per rimuovere la cartilagine ed adattarvi la protesi acetabolare. Allo stesso modo si fresa il canale femorale per impiantare lo stelo.

Dopo l'intervento il paziente deve iniziare precocemente esercizi di flesso-estensione dell'anca e può cominciare a deambulare con l'ausilio di due bastoni canadesi 3-4 giorni dopo l'intervento.

Nel caso di un intervento per via postero-laterale viene mantenuto fra gli arti un cuscino per evitare l'adduzione delle anche, che potrebbe causare una lussazione. La posizione semiseduta è concessa dopo alcuni giorni, mentre al paziente viene proibito di stare seduto con il femore a 90° rispetto al bacino perché anche questa posizione potrebbe causare una lussazione. Dopo circa 2 settimane dall'intervento il paziente può lasciare l'ospedale con la raccomandazione di continuare a casa gli esercizi di flesso-estensione dell'anca e la deambulazione assistita. A casa gradualmente il paziente incrementa l'arco di movimento, ma può giungere alla posizione seduta solo dopo circa 1 mese e mezzo; dopo 2 mesi può abbandonare il primo bastone e successivamente l'altro.

L'*indicazione* all'intervento di protesi di anca è andata modificandosi con il passare del tempo. All'inizio erano preferiti pazienti di età intorno ai 70 anni, in buone condizioni generali, con grave artrosi dell'anca.

Ancora oggi la selezione deve tenere conto di tre fattori: età del paziente, tipo e gravità della patologia. Spesso si usa come limite inferiore di età quello dei 60-65 anni, ma questo ha un valore puramente indicativo.

La forma patologica per la quale si esegue il maggior numero di interventi di protesi di anca è la osteoartrosi (figg. 2-5), sia essenziale che secondaria a displasia congenita, *coxa* vara, epifisiolisi della testa.

Nell'artrite reumatoide e nella spondilite anchilosante la protesi è spesso l'unica soluzione in pazienti giovani (possono essere operati malati di 20-30 anni). In questi casi la selezione riguarda non tanto l'età quanto la gravità dell'interessamento sistemico e poliarticolare della malattia.

Negli esiti delle lesioni traumatiche dell'anca, il problema dell'indicazione chirurgica è assimilabile a quello dell'artrosi.

Lo stesso problema della giovane età si pone per la osteonecrosi idiopatica della testa del femore, affezione che determina in tempi brevi gravi alterazioni della superficie dell'epifisi femorale.

Altra indicazione è infine la frattura del collo femorale in pazienti anziani ancora molto attivi.

Controindicazione all'intervento è invece una infezione in atto o recente, per il rischio di una riaccensione del focolaio e susseguente fallimento dell'impianto.

Le *complicanze* più importanti sono rappresentate dall'allentamento e dalla infezione. Raramente si osservano

Fig. 3. Lo stesso caso della fig. 2 dopo impianto di una protesi di anca di Charnley.

Fig. 4. Anca destra con notevoli segni di artrosi e scomparsa quasi completa dello spazio articolare.

Fig. 5. Lo stesso caso della fig. 4 dopo impianto di una protesi di Charnley. Lo spazio presente fra le componenti femorale e acetabolare è dovuto alla presenza del polietilene radiotrasparente.

fratture del femore e rotture dello stelo femorale (1 caso su oltre 500 protesi controllate nella I Clinica Ortopedica di Firenze, 1986).

Le principali complicanze immediate sono rappresentate dalla malattia tromboembolica e dalle infezioni precoci. La prima può essere controllata con l'uso di una adeguata profilassi farmacologica e con la mobilizzazione precoce; le seconde sono molto diminuite con l'uso sistematico della profilassi antibiotica, le migliorate norme di asepsi delle sale operatorie (includendo i sistemi a flusso laminare, gli scafandri, etc.), e le tecniche di preparazione e disinfezione della cute. L'incidenza delle infezioni varia a seconda degli AA. dal 7-8% delle prime esperienze a meno dell'1% delle casistiche attuali degli AA. americani.

Con il progressivo aumentare dei tempi di osservazione, sempre maggiore importanza sta rivestendo il problema dell'usura delle componenti, per la continua frizione delle superfici protesiche, l'una contro l'altra.

Protesi di ginocchio

Nel 1944 Campbell rese noti i risultati ottenuti con l'impianto di una componente femorale metallica. Una a. simile fu sviluppata in seguito dal Massachusetts General Hospital, ma i risultati non furono molto incoraggianti (Speed e Trout, 1949). Nel 1958 McIntosh descrisse un emipiatto acrilico tibiale nei casi di deformità dolorose in varismo e valgismo; successive versioni furono allestite in metallo.

Alla fine degli anni '60 Gunston ideò due superfici metalliche convesse da incastonare sui condili femorali e due componenti tibiali in polietilene; per il fissaggio fece uso di cemento acrilico. In seguito comparvero le protesi Geometric (Coventry *et al.*, 1973) e Duocondilar. Quest'ultima era di concezione anatomica e manteneva entrambi i legamenti crociati. I maggiori problemi che presentava erano l'affondamento e l'allentamento della componente tibiale.

Nello stesso anno Freeman e Swanson enunciarono i principi generali cui attenersi nella realizzazione di una protesi di ginocchio:

a) le modalità d'impianto dovrebbero essere standardizzate;

b) la protesi dovrebbe consentire una escursione tra 5° in iperestensione e 90° in flessione;

c) impiego di protesi compatte, con spazi morti ridotti per minimizzare il rischio di infezioni;

d) superfici in metallo-plastica più ampie possibili per ridurre le sollecitazioni;

e) l'ipermobilità dell'articolazione deve essere contrastata dai tessuti molli (legamenti collaterali).

Oggi a questi principi generali si deve aggiungere la necessità di ristabilire l'articolazione femororotulea e di tener conto dei legamenti crociati.

Parallelamente allo sviluppo di tali protesi di interposizione e di superficie, nel 1951 Walldius realizzò il tipo a

Fig. 6. Esempio di protesi di ginocchio a cerniera (vincolata): è formata da due parti, quella tibiale e quella femorale che si immettono nell'osso mediante i due lunghi fittoni. Al centro visibile il perno che le unisce.

cerniera, nel quale le due componenti sono fissate l'una all'altra da un perno centrale. Tecnicamente più facili da installare rispetto ai tipi precedenti, tali a. (fig. 6) sono autostabilizzate, con il vantaggio perciò di poter sacrificare i tessuti molli. La a. di Walldius era «non cementata»; successivamente comparvero quelle «cementate», come la Guepar. Tali protesi hanno però evidenziato molti problemi. Alcuni AA. riportano l'11,7% di infezioni (Hui e Fitzgerald, 1980), altri il 34% di insuccessi (Deburge, 1976) e lo stesso Walldius riporta il 20% di insuccessi.

Negli anni '70 comparvero anche le protesi monocondiloidee, concepite per ricostituire solo la superficie articolare del compartimento femorotibiale interessato. Anche esse comunque non ottennero grandi successi, anche per le difficoltà dell'impianto e l'elevata incidenza di scollamento (Insall e Aglietti, 1980).

Nel 1973 Insall disegnò la protesi Total Condylar, nella quale era prevista anche la sostituzione dell'articolazione femororotulea. Essa è costituita da una componente femorale in lega di cobalto-cromo, con due strutture condiloidee simmetriche, da una componente tibiale in polietilene ad alta densità, costituita da due emipiatti concavi congruenti con i condili femorali; da una componente rotulea in polietilene che si adatta ai condili femorali.

Tale a. prevede l'asportazione dei legamenti crociati. Il crociato anteriore è spesso assente in ginocchia artrosiche, mentre il posteriore anche se ipovalido è in genere presente. Quest'ultimo condiziona lo scivolamento posteriore dei condili femorali sulla tibia, durante la flessione. Nel ginocchio normale la forma del piatto tibiale non limita il movimento di rotolamento e la lassità delle inserzioni meniscali permette ai menischi stessi di seguire lo spostamento posteriore del femore (*roll back*). La conoscenza di questi meccanismi è fondamentale ai fini del corretto funzionamento della protesi. Con la protesi Total Condylar, asportando il legamento crociato posteriore, si ha un aumento delle sollecitazioni sulla interfaccia osso-cemento.

La protesi duopatellare, analoga alla precedente, ma con superficie tibiale piatta, permette di conservare il legamento crociato posteriore, ma è sottoposta a stress (effetto «altalena») che a lungo andare può compromettere la fissazione tibiale. Inoltre l'area di contatto fra superficie femorale (convessa) e tibiale (piatta) è ridotta, con maggiore usura del polietilene.

Dal bilancio di questi elementi nel 1978 Insall e Burstein progettarono la protesi Total Condylar a stabilità posteriore, nella quale fra i due condili femorali era prevista una camma che sostituiva la funzione del legamento crociato posteriore, imponendo nella flessione un rotolamento all'indietro dei condili (fig. 7).

Il successo di una protesi di ginocchio dipende da 4 fattori: tipo della protesi, materiali protesici impiegati, scelta del paziente e tecnica chirurgica.

La scelta del paziente comporta l'individuazione della corretta indicazione all'intervento (figg. 8-11); in presenza di una grave sintomatologia non dominabile, l'a. di ginocchio va proposta nei seguenti casi:

1. artrite reumatoide, indipendentemente dall'età;
2. gonartrosi, considerando l'età del paziente, grado di attività, sesso e peso. Non dovrebbero essere sottoposti a intervento pazienti sotto i 60 anni, dediti ad attività manuali pesanti e in sovrappeso;
3. artrosi post-traumatiche, talora presenti nei giovani che abbiano avuto fratture intrarticolari;
4. insuccesso di una osteotomia tibiale alta, che non abbia risolto la sintomatologia dolorosa, o per ulteriore evoluzione dell'artrosi;
5. artrosi femororotulea assai grave in pazienti anziani.

Viceversa non si dovrebbe tentare una a. nel caso di una artrodesi solida e non dolente, perché, nel caso di fallimento, potrebbe essere anche impossibile realizzare una nuova artrodesi. Controindicazioni all'impianto sono costituite anche dalla presenza di infezione in atto che non possa essere dominata adeguatamente, da una grave ipovalidità del quadricipite, da un ginocchio recurvato con grave instabilità.

Per quanto riguarda la tecnica chirurgica, si esegue una incisione longitudinale mediana, si effettua l'artrotomia e si giunge sulla articolazione del ginocchio. A questo punto si eseguono i «tagli» ossei per adattarvi le componenti della protesi; è necessaria estrema precisione per avere un corretto posizionamento e deve essere attentamente valutata la tensione delle parti molli. Per ovviare a tali difficoltà ogni tipo di protesi ha un suo particolare strumentario che permette di standardizzare il procedimento e ridurre le possibilità di errore.

Due aspetti fondamentali di tecnica chirurgica riguardano lo spazio articolare in flessione e in estensione: il primo è determinato dalla rimozione della parte posteriore dei condili femorali e dalla superficie del piatto tibiale, il secondo dalla resezione della parte distale dei condili e dalla stessa superficie tibiale. Se lo spazio è troppo esiguo le componenti non possono essere inserite, se è eccessivo si instaurerà una lassità.

Fig. 7. Protesi di ginocchio di Insall-Burstein a stabilità posteriore. Composta di tre parti: componente rotulea in polietilene ad alta densità con superficie articolare convessa; protesi femorale con camma posteriore che sostituisce il crociato posteriore; protesi tibiale con parte articolare in polietilene rinforzato da un supporto in metallo.

Fig. 8. Ginocchio destro con marcata artrosi del compartimento mediale. Si notano osteofiti e addensamento osseo.

Fig. 9. Lo stesso caso della fig. 8 dopo impianto di una protesi di ginocchio di Insall-Brustein a stabilità posteriore.

Molto importante è anche valutare l'asse dell'arto inferiore; nelle prime a. di ginocchio si considerava sufficiente che l'arto fosse all'apparenza diritto; oggi si sa che l'allineamento è fondamentale per la buona riuscita dell'intervento e per la durata nel tempo della protesi. È considerato ideale il ripristino dell'asse meccanico (una linea condotta dal centro della testa femorale, attraverso il centro del ginocchio, al centro dell'astragalo) uguale a 0°, al quale corrisponde un asse anatomico (asse del femore e della tibia) di 7° in valgismo. Lotke e Ecker considerano perfetto un allineamento di 3-7° in valgismo (1979), altri AA. ampliano l'intervallo a 6-9° (Insall, 1984). Riteniamo che si possa considerare buono un allineamento generale di 5-10° in valgismo. Tale intervallo si è dimostrato accettabile in quanto ha dato una percentuale di successo a 10 anni del 97%, mentre nelle protesi impiantate con asse inferiore a 5° e superiore a 14° in valgismo tale percentuale scende al 50-60% (Aglietti, 1988).

La *fissazione* delle protesi riveste particolare importanza. L'uso del cemento acrilico come fissatore delle componenti è stato sottoposto ad accurate valutazioni e controlli. La tecnica di cementazione tradizionale ha subito nel tempo alcune modifiche: attualmente si usa cemento a bassa viscosità introdotto a pressione nell'osso per ottenere una sua penetrazione di 3-6 mm.

Esistono anche «protesi non cementate»: tali erano, del resto, i modelli meno recenti progettati oltre 25 anni fa (Shiers, 1954; McIntosh, 1958; Walldius, 1973). Nel 1977 Freeman ha disegnato una protesi non cementata, nella quale la componente tibiale era munita di due perni in polietilene muniti a loro volta di flange protrundenti. Al momento dell'introduzione nel foro osseo, tali lamine si deformano e poi si incastrano nelle trabecole ossee. Lo stesso A. ha riportato buoni risultati con l'impiego di tale tecnica (Freeman *et al.*, 1982).

Altri AA. hanno invece sviluppato il concetto di fissazione per proliferazione del tessuto osseo all'interno di superfici porose (Hungerford *et al.*, 1982). La protesi PCA è costituita da una componente femorale in cromo-cobalto, porosa su tutta la superficie non articolare, e una componente tibiale in polietilene con supporto poroso. Il diametro dei pori è di 425 μm. Hungerford *et al.* (1982) riportano, con *follow-up* fra 2 e 5 anni, il 91% di buoni risultati (2% infezioni, 1% allentamento).

L'*allentamento* (v. sotto) è un problema reale dell'a. di ginocchio e potrà diventare ancora più importante con l'aumentare del periodo di *follow-up*. I miglioramenti delle tecniche di cementazione offrono vantaggi significativi. La penetrazione sotto pressione consente di ottenere una interfaccia meccanicamente superiore rispetto a quella ottenibile manualmente. La fissazione senza cemento proposta da Freeman presenta il vantaggio della semplicità, anche se persistono dubbi per la mancanza di una fissazione rigida.

Per quanto riguarda la fissazione con superfici porose, si sa che occorre una notevole precisione tecnica e che errori minimi possono causare il fallimento dell'a. Inoltre la percentuale degli allentamenti non è ancora nota per la mancanza di studi a lungo termine.

Fig. 10. Grave caso di artrosi del ginocchio con scomparsa della rima articolare, presenza di grossolani osteofiti e addensamento osseo. Grave alterazione dell'asse dell'arto inferiore (oltre 35° in varismo). Presenza di grosso difetto osseo mediale.

Fig. 11. Lo stesso caso della fig. 10 a 7 anni di distanza dall'intervento. L'asse è stato riportato alla normalità. È stato necessario un trapianto osseo fissato con una vite per compensare il grave difetto osseo preesistente.

La *riabilitazione* dopo un intervento di protesi di ginocchio prevede una precoce mobilizzazione. Il paziente inizia subito esercizi di contrazione del quadricipite e di elevazione dell'arto inferiore esteso. Nelle prime settimane il lavoro consiste nel giungere a un arco di movimento che va da 0° in estensione a 90° in flessione. Tale intervallo è il minimo perché il paziente possa lasciare l'ospedale.

Il paziente può cominciare a camminare 4-5 giorni dopo l'intervento con l'aiuto di due bastoni canadesi. I bastoni vengono mantenuti per circa 2 mesi, quindi ne viene abbandonato uno e dopo circa 3 mesi dall'intervento il paziente può camminare liberamente. Durante tale periodo il paziente deve continuare gli esercizi di potenziamento muscolare e di incremento della flessione, che teoricamente con le protesi attuali può giungere a 120°.

Qualora la flessione non sia soddisfacente a 3 settimane, può essere eseguita una delicata mobilizzazione in narcosi.

Le *complicanze* dell'intervento di protesi di ginocchio possono essere divise in generali e locali. Le prime sono relativamente rare e sono rappresentate da embolia polmonare (0,2%) e da infezioni del tratto urinario.

Le complicanze locali sono rappresentate da una ritardata guarigione della ferita (15%) che può essere evitata con alcuni accorgimenti quali il drenaggio postoperatorio per 24 h e il differimento della flessione del ginocchio per alcuni giorni.

Possono verificarsi complicanze di tipo tromboflebitico, che sono però prevenibili con terapia anticoagulante e con la pratica di esercizi attivi.

Da considerare sono le fratture, traumatiche o da stress (fatica) che si verificano nell'osso adiacente alle componenti della protesi. Queste si possono verificare a livello di ognuno dei componenti, ma sono più frequenti nella rotula. Possono essere orizzontali, verticali e comminute, e sono dovute a un alterato scorrimento, alla fragilità e all'insufficiente spessore della rotula.

La rottura di una componente protesica è invece evenienza molto rara, e si osserva quasi esclusivamente nei tipi a cerniera, come nella Guepar, nella quale può verificarsi a livello dello stelo femorale. Sempre maggiore importanza invece sta assumendo il fenomeno di usura delle componenti protesiche. Nelle protesi metallo-metallo questo era ancora più evidente, con presenza di frustoli metallici nel ginocchio dovuti allo sfregamento delle superfici.

Anche nel caso di protesi metalloplastiche però si ritrova nella membrana sinoviale la presenza di particelle di polietilene (Campbell, 1940). Nel caso di revisione, spesso si osservano componenti femorali graffiate (in oltre il 50% delle revisioni). Per ovviare a tali problemi si fa uso oggi di polietilene ad alta densità (con peso molecolare più elevato per diminuire l'usura) e di piatti metallici nella componente tibiale per fornire al polietilene un miglior supporto.

Le cause che più frequentemente determinano un fallimento di una protesi di ginocchio sono l'allentamento e l'infezione.

L'*allentamento* (v. sopra) è una complicanza tardiva, annunciata a livello radiografico dalla comparsa di una linea radiotrasparente a livello dell'interfaccia osso-cemento. Deburge riporta il 2% di allentamenti di protesi Guepar a 2 anni, mentre a 5 anni tale percentuale sale al 15%. Presso l'Hospital for Special Surgery (H. S. S.) di New York sono state seguite 220 protesi condiloidee per 3-5 anni senza osservare allentamenti.

L'allentamento è più frequente in ginocchia artrosiche (Williams, 1979; Aglietti, 1988) forse per la maggiore attività che i pazienti artrosici riescono a svolgere rispetto a quelli affetti da artrite reumatoide.

L'*infezione* si manifesta più frequentemente in pazienti affetti da artrite reumatoide (3% contro lo 0,5% degli artrosici, secondo le statistiche dell'H. S. S. di New York). Con le protesi vincolate metallo-metallo si raggiunge una percentuale del 15%, verosimilmente legata alla presenza di grandi quantità di detriti di metallo. L'infezione profonda si definisce precoce se si verifica entro i 3 mesi, tardiva dopo questo tempo. La seconda è la più frequente; l'esordio comune è costituito da dolore, tumefazione, a volte da febbre.

La condotta di fronte all'infezione prevede un'accurata ricerca microbiologica per individuare il microrganismo responsabile. In genere però la sola terapia antibiotica non è sufficiente per risolvere radicalmente il processo infettivo, e quasi sempre si deve ricorrere alla rimozione della protesi e alla pulizia chirurgica dei tessuti cicatriziali e infiammati. La rimozione di una protesi infetta in genere è seguita dalla artrodesi dell'articolazione, con l'ausilio di un fissatore esterno. Se il microrganismo responsabile della infezione è sensibile all'antibioticoterapia per via endovenosa e se il paziente ha un decorso postoperatorio (dopo la rimozione) regolare, dopo circa 6 settimane si può prendere in considerazione l'impianto di una nuova protesi. Presso l'H. S. S. sono state impiantate 18 protesi su 24 casi infetti (Insall, 1982) e l'infezione risulta eradicata in tutti i casi dopo 2-5 anni dall'intervento. Spesso per il reimpianto dopo una revisione sono necessarie protesi particolari, appositamente costruite per i difetti che si devono colmare (protesi *custom*) ed eventualmente dotate di fittone endomidollare, oppure si deve far ricorso a tecniche particolari, quali il trapianto osseo (fig. 11).

Valutando i risultati delle protesi di ginocchio a distanza si può dire che le protesi a cerniera hanno una maggiore frequenza di complicazioni, danno risultati buoni a breve termine, ma si deteriorano con il passare del tempo, presentando elevata incidenza di infezioni e allentamenti. Le protesi di superficie hanno dato risultati eccellenti (Aglietti e Buzzi, 1988; Scott e Santore, 1981), mentre non sono ancora valutabili i risultati delle protesi non cementate.

Protesi di spalla

A parte il primo intervento effettuato da Péan nel 1894, soltanto negli ultimi anni la protesi di spalla è entrata a far parte del bagaglio degli interventi dei centri ortopedici. L'*indicazione* primaria alla protesi totale di spalla è rappresentata dal dolore associato alla scomparsa della cartilagine articolare gleno-omerale. Il dolore è accompagnato usualmente dalla diminuzione della mobilità e delle funzioni della spalla, che dipendono anche dalla integrità dei tessuti molli, per cui una ricostruzione dovrebbe essere presa in considerazione prima che questi abbiano sviluppato una grave contrattura.

Le cause del dolore di spalla sono molteplici: l'osteoartrosi e l'artrite reumatoide sono le forme più frequenti ma si devono considerare anche le fratture, le fratture-lussazioni della testa dell'omero, le artropatie della cuffia dei rotatori, la necrosi avascolare della testa dell'omero.

Esistono peraltro *controindicazioni* all'impianto della protesi di spalla: sono le infezioni in atto o recenti dell'articolazione della spalla o di una articolazione contigua, l'«articolazione di Charcot», la paralisi dell'estremità superiore riguardante sia il deltoide che la cuffia dei rotatori, l'inadeguatezza dell'osso a livello glenoideo (spesso presente nell'artrite reumatoide), le inadeguate strutture neuromuscolari.

Controindicazione relativa è anche una eccessiva richiesta fisica del paziente nei confronti della protesi, considerando che questa è una operazione di salvataggio.

Le protesi di spalla possono essere classificate in tre tipi: non vincolate (*nonconstrained*), semivincolate (*semiconstrained*) e vincolate (*constrained*).

Le prime prevedono l'impianto di una parte omerale e di una articolazione glenoidea; la loro stabilità è affidata interamente ai tessuti molli; il prototipo è rappresentato dalla protesi tipo Neer II formata da una parte glenoidea in polietilene ad alta densità, sulla quale si appoggia una struttura omerale in metallo, fissata con cemento acrilico nel canale midollare dell'omero debitamente preparato.

Le seconde (*semiconstrained*) sono simili, ma la parte glenoidea si presenta più chiusa e tende a contenere maggiormente la testa omerale protesica, per cui la stabilità è affidata a tale meccanismo oltre che ai tessuti molli. In assenza della completa funzionalità della cuffia dei rotatori questa soluzione impedisce la lussazione superiore della testa durante la abduzione della spalla.

Le protesi *constrained* prevedono una articolazione protesica fissa, rappresentata da una testa omerale sferica che è contenuta completamente nell'incavo glenoideo, che impedisce la lussazione. Prototipo è la protesi di Michael Reese; tale tipo è molto stabile ma questo aumenta di molto l'usura all'interfaccia osso-cemento.

Le protesi *nonconstrained* e *semiconstrained* hanno comportato la scomparsa del dolore in una percentuale variabile dal 70 al 90%; la motilità ottenuta variava dal 50 al 90% rispetto alla spalla controlaterale. Leggermente inferiori i risultati delle protesi *constrained*, per le quali si deve notare come queste siano state però generalmente impiantate in pazienti nei quali la cuffia dei rotatori era gravemente compromessa.

La valutazione radiografica a distanza delle protesi di spalla può mettere in evidenza la presenza di linee radiotrasparenti (scollamento fra osso e cemento) a livello glenoideo variabile dallo 0% (Neer, 1982), al 4% (Bade, 1984), al 10% (Barret, 1986). Le *constrained* hanno mostrato una maggiore incidenza di linee radiotrasparenti: Lettin parla del 16% dei casi, Post addirittura del 34%.

Neer riporta il 12% di complicazioni, rappresentate dalle infezioni (1%), lussazioni (3%), fratture omerali, rottura della cuffia dei rotatori (3%), etc.

Attualmente l'orientamento per le protesi di spalla prevede una estrema prudenza nell'impianto. Sembra generalmente accettato che le protesi *semiconstrained* siano ideali per prevenire il trasferimento delle forze all'interfaccia osso-cemento; questo però prevede una cuffia dei rotatori intatta o riparabile e una sufficiente funzione delle strutture neuromuscolari.

Esiste una correlazione diretta fra la funzione, la forza e la motilità della spalla protesizzata e la probabilità della lussazione; questa in genere non avviene quando tali parametri sono sufficienti. Negli anni '70 sono stati compiuti

molti progressi nella comprensione della biomeccanica e della cinematica della spalla e nel disegno della protesi. I problemi maggiori da risolvere sono quelli di migliorare la fissazione della componente glenoidea e la ricostruzione dei tessuti molli, per evitare per quanto possibile l'uso di una protesi *constrained*.

La *riabilitazione* prevede una precoce mobilizzazione, come del resto per tutte le protesi articolari. Questo è il procedimento universalmente accettato: esercizi di pendolo con l'arto operato sono iniziati fin dal primo giorno postoperatorio; nella prima settimana il paziente inizia la elevazione attiva della spalla con assistenza. Viene data particolare importanza al potenziamento muscolare del deltoide e dei muscoli rotatori. Si impiega un tutore per sostenere la spalla che viene rimosso durante gli esercizi. Tale programma viene portato avanti per 6 settimane, alla fine delle quali il tutore è abbandonato completamente e il paziente può iniziare ad attendere ai lavori della vita quotidiana.

Altre protesi

A parte le a. precedentemente descritte, soltanto le *protesi della mano* rivestono una notevole importanza, vista la frequenza con la quale vengono impiantate nei pazienti affetti da artrite reumatoide. Quando si parla di a. di mano si intende protesi delle articolazioni metacarpofalangea, trapeziometacarpale del I dito e interfalangee prossimali. Per quanto riguarda il polso, nei giovani si preferisce l'artrodesi, che offre comunque al paziente una buona funzione.

Dopo le prime protesi sperimentali, nel 1959 Braunou e Klein progettarono una protesi interamente metallica per l'articolazione metacarpofalangea. Negli anni '60 Swanson e Niebauer crearono le protesi di silicone, nelle quali l'effetto del movimento era dato dalla elasticità del materiale.

Alla metà degli anni '70 Steffee progettò una protesi composta da una parte prossimale in polietilene e una distale in metallo, che scorrono una sull'altra e che sono fissate con cemento acrilico. Ultimamente sono comparse protesi non cementate che sfruttano il principio della ricrescita ossea (*bone ingrowth*).

Nonostante i loro limiti, ancora oggi le protesi di Swanson sono le più usate perchè maggiormente affidabili, e per la semplicità della tecnica di impianto. Permettono di mantenere tra le due superfici ossee uno spazio adeguato e danno risultati a distanza abbastanza buoni.

Le protesi di mano sono indicate nelle artropatie degenerative, nelle forme post-traumatiche e reumatoidi del pollice, caratterizzate da dolore locale, crepitio, sublussazione, etc. Le più usate sono a livello della articolazione trapeziometacarpale del pollice e metacarpofalangee delle altre dita.

La tecnica prevede la resezione dei due capi articolari (nel caso del pollice si asporta tutto il trapezio, lasciando solo una sottile parete posteriore, eseguendo poi una stabilizzazione legamentosa con porzione del tendine) e del flessore radiale del carpo; si fresa il canale e si adatta a questo il gambo della protesi. Dopo l'intervento si immobilizza la mano con il pollice in abduzione ed estensione per 3 settimane, poi iniziano gli esercizi di mobilizzazione.

Per quanto riguarda le *protesi di gomito* si possono distinguere tre periodi, uno che va dal 1947 al '70 nel quale si usarono le protesi metallo-metallo vincolate senza fissazione; uno che va dal '70 al '75 nel quale si cominciò a usare il cemento; l'ultimo periodo ha visto l'utilizzazione di protesi semivincolate o non vincolate con componenti in metallo e polietilene.

Coonrad (1979) riporta che l'indicazione principale all'intervento di protesi di gomito è il dolore, l'instabilità e l'anchilosi bilaterale e i casi di artrite reumatoide con dimostrazione radiologica di distruzione dell'articolazione e anche nei casi di perdita di sostanza ossea per traumi, infezioni e tumori.

L'a. di gomito è controindicata nelle infezioni in atto o recenti, oppure nei casi di artrite reumatoide con grossolane cisti ossee che non danno sufficiente appoggio osseo.

La selezione del tipo di protesi (vincolate o non vincolate) dipende dalla integrità o meno delle strutture legamentose.

I risultati sono buoni nella abolizione del dolore e nel ripristinare la motilità del gomito. Molto elevate sono però le complicanze; Morrey parla del 14% di infezioni (1982), altri della necessità di revisioni nel 36% dei casi.

Un uso molto limitato invece hanno le *protesi di caviglia*. Waring (1971) afferma infatti che l'artrodesi di caviglia determina in un'alta percentuale l'abolizione del dolore, assicurando una caviglia solida e funzionalmente affidabile. Non esiste di fatto una indicazione per la protesi di caviglia se non nel caso di artrite reumatoide o di emofilia, che abbiano determinato distruzione multiarticolare del piede (in questo caso possono essere impiantate protesi vincolate o semivincolate).

Le complicazioni sono molto alte: infezioni (2-5%); fratture e instabilità (10%); allentamento (dal 10 al 25%); inoltre sono osservabili linee radiotrasparenti in oltre il 70% dei casi dopo solo 2 anni (Newton, 1977).

Bibliografia

Aglietti P., Buzzi R., *J. Bone Joint Surg.*, 1988, **70B**, 211.
Aglietti B., Scrobe F. *et al.*, *G.I.O.T.*, 1988, **14**, 427.
Bade H. A., *Surgery of the Shoulder*, 1984, Mosby, St. Louis.
Barret W. P., *2° Meeting of the Surgery of the Shoulder, New Orleans, 1986.*
Bobyn D., Piliar R. M., Cameron H. U., Weatherly G. C., *Clin. Orthop.*, 1980, **163**, 150.
Boni M., Castelli C., *Fed. Med.*, 1987, **55**, 183.
Charnley J., in *Low Friction Arthroplasty of the Hip. Theory and Practice*, 1979, Springer, Berlin, Heidelberg, New York.
Charnley J., *Acrilic Cement in Arthropaedic Surgery*, 1970, Livingstone, Edinburgh.
Charnley J., *Br. Med. J.*, 1960, **821**, 827.
Congresso LIX Società Italiana Ortopedia e Traumatologia, Cagliari, 1974, Le artroprotesi.
Coonrad R. W., *Seven Years Follow-up of Coonrad Total Elbow Replacement*, in Inglis A. E. ed. *Upper Extremity Joint Replacement (Symposium of Total Joint Replacement of the Upper Extremity, 1979)*, 1982, Mosby, St. Louis.
Ducheyne P., Martens M., de Meester P., Mulier J. C., *Titanium and Titanium Alloy Prosthesis with Porous Fiber Metal Coatings*, in Morscher E. ed., *The Cementless Fixation of Hip Endoprosthesis*, 1984, Springer, Berlin.
Freeman M. A. R., Swanson S. A. V., Todd R. C., *Clin. Orthop.*, 1973, **94**, 153.
Hui F. C., Fitzgerald R. M. jr., *J. Bone Joint Surg.*, 1980, **62A**, 513.
Hungerford D. S., Kenna R. V., Krackow K. A., *Clin. Orthop. North Am.*, 1982, **13** (1), 103.
Hungerford D. S., Krackow K. A., *Clin. Orthop.*, 1985, **192**, 23.
Insall J. N., *Total Knee Replacement*, in *Surgery of the Knee*, 1984, Churchill Livingstone, New York.
Insall J. N., Ranawat C. S., Aglietti P., Shine J., *J. Bone Joint Surg.*, 1976, **58A**, 754.
Insall J. N., Aglietti P., *J. Bone Joint Surg.*, 1980, **62A**, 1329.
Insall J. N., Kelly M., *Clin. Orthop.*, 1986, **205**, 43.
Judet R. *et al.*, *Clin. Orthop.*, 1978, **137**, 76.
Linscheid R. L., Beckenbaugh R. D., *Hand Arthroplasty*, in Green D. P. ed., *Operative Hand Surgery*, 1988, Churchill Livingstone, New York.
Lord G., Bancel P., *Clin. Orthop.*, 1983, **176**, 67.
Lotke P. A., Ecker M. L., *J. Bone Joint Surg.*, 1977, **59A**, 77.
Newton S. E. III, *Orthop. Trans.*, 1977, **1**, 86.
Rowe C. R. ed., *The Shoulder*, 1988, Churchill Livingstone, New York.
Salvati C. A., Ranawat C. S., Wilson P. D., *Risultati a lungo termine di protesi di Charnley*, 1988, *Archivio Putti*.
Tew M., Waugh W., *J. Bone Joint Surg.*, 1982, **64B**, 579.

Thornhill T. S., Barret W. P., *Total Shoulders Arthroplasty*, in Rowe C. R. ed., *The Shoulder*, 1988, Churchill Livingstone, New York.
Tsuge K., *Atlante di chirurgia della mano*, 1988, McGraw-Hill, Milano.
Waring T. L., *Arthroplasty of the Ankle*, in Crensham A. M. ed., *Campbell's Operative Arthropaedics*, 1971, Mosby, St. Louis.

PAOLO AGLIETTI E FABIO SCROBE

ARTROSCOPIA

F. *arthroscopie*. - I. *arthroscopy*. - T. *Arthroscopie*. - S. *artroscopia*.

SOMMARIO

Generalità

L'*artroscopia*, tecnica endoscopica mediante la quale si visualizza e si studia un'articolazione, è una disciplina, relativamente nuova, che è particolarmente progredita grazie al contributo di ortopedici giapponesi, inglesi, nordamericani e svedesi.

Al chirurgo giapponese Masaki Watanabe si deve il primo studio dell'articolazione del ginocchio eseguito con un endoscopio di grande diametro e con un'unica incisione. La metodica risultava, però, particolarmente indaginosa per le dimensioni dello strumento, che consentiva solo l'esplorazione delle porzioni anteriori dell'articolazione.

A Ian Macnab, Robert W. Jackson, John B. McGinty e Richard L. O'Connor si deve l'impiego, in epoca successiva, dell'esperienza di Watanabe, con endoscopi più moderni e perfezionati e di calibro minore.

Robert W. Metcalf e Lanny L. Johnson, nel 1972, migliorarono ancor più la tecnica artroscopica, che da diagnostica si trasformò successivamente in chirurgica, eseguendo le prime meniscectomie per via artroscopica.

Da allora, grazie a ulteriori modifiche dello strumentario, si è giunti all'impiego di un endoscopio di piccolo diametro, *needle scope*, dotato di una capacità di visualizzazione pari a quella dei più grandi endoscopi. Del tutto recentemente, i progressi compiuti negli studi riguardanti lenti e apparecchiature ottiche hanno portato all'introduzione in ambito ortopedico di endoscopi di calibro ridotto, flessibili, *Flexiscope*®, che hanno aperto nuovi orizzonti nello studio di grandi e piccole articolazioni (ginocchio, spalla, anca, caviglia, gomito, polso) (fig. 1).

Lo sviluppo di strumenti ottici, assieme alla disponibilità di sempre più sofisticati ferri chirurgici (taglienti manuali, pinze microchirurgiche, strumenti elettrici motorizzati), consente oggi una gamma di interventi diagnostici e/o terapeutici a cielo chiuso che vanno dalle meniscectomie endoscopiche all'asportazione dei corpi liberi, alle sinoviectomie parziali, alle revisioni articolari, alla ricostruzione di formazioni legamentose endoarticolari.

Strumentario

Lo strumentario consiste essenzialmente del sistema ottico e di strumenti chirurgici manuali ed elettrici motorizzati.

Il *sistema ottico*, che permette la visione diretta dell'articolazione e offre la possibilità di riprese fotografiche e televisive, è costituito da una sorgente di luce e dagli artroscopi veri e propri, o «ottiche» (tubi rigidi il cui diametro varia, a seconda dei casi, da 2 a 5 mm), od «operatori» di più largo diametro (attualmente poco usati). L'estremità distale dello strumento è a varia inclinazione, con angolo di visione di 170° e 155°; la parte centrale dello strumento è costituita da un sistema di lenti che consente la trasmissione dell'immagine ingrandita dall'oculare posto all'estremità prossimale a contatto con l'occhio dell'operatore.

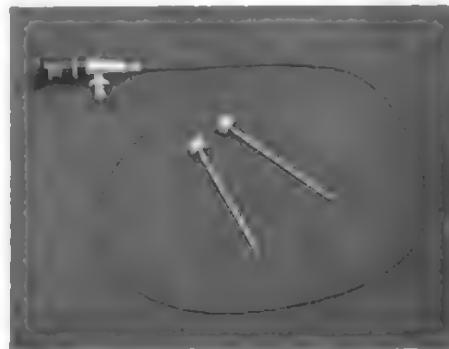
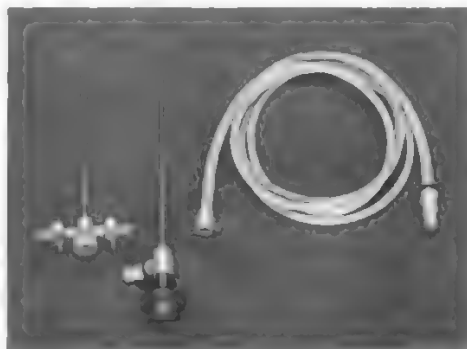
Ciascuno di questi artroscopi è munito di una camicia metallica esterna di protezione e delle relative guide o mandrini o *trocarts* (puntali aguzzi e smussi) per l'introduzione in articolazione. La camicia può essere collegata, mediante rubinetti a una o a due vie, a tubi di plastica che consentono l'introduzione o l'evacuazione (anche alternata) dei liquidi di lavaggio.

Lo *strumentario manuale* comprende uncini o *probes* per saggiare le formazioni anatomiche intrarticolari (menischi, legamenti, superfici cartilaginee, pliche sinoviali, etc.); taglienti per meniscectomia (meniscotomi), che riproducono nelle varie fogge, miniaturizzandolo, il classico strumento descritto da Smillie, e altri strumenti, come pinze, forbici da presa e da biopsia, pinze a canestro, pinze afferramenisco, pinze per corpi estranei, etc.

Gli *strumenti elettrici* sono costituiti da un sistema motorizzato e da apparecchiature per la coagulazione o il taglio con elettrocauterio all'interno dell'articolazione, anche in mezzo liquido. La loro alimentazione può essere a batteria o collegata direttamente all'impianto elettrico della sala operatoria.

L'accurata pulizia e manutenzione degli strumenti a opera di personale specializzato è uno dei requisiti per il successo degli interventi artroscopici.

Il sistema ideale per la sterilizzazione dello strumentario deve essere rapido, efficace e tale da non danneggiare le componenti ottiche e plastiche con alte temperature. Le ottiche vengono comunemente sterilizzate mediante immersione per 30/40 min in una soluzione di aldeide attivata (Cydex®) e più volte lavate in acqua bidistillata sterile, mentre gli altri componenti e lo strumentario in metallo possono tranquillamente essere sterilizzati in autoclave. Tra un intervento e l'altro, lo strumentario può essere deterso con acqua, preferibilmente povera di componenti ferrosi o calcarei (ottimale l'acqua bidistillata), quindi immerso in soluzione di glutaraldeide per almeno 30 min e, dopo lavaggi in acqua distillata, asciugato sul tavolo operatorio. I moderni strumenti, e anche gli endoscopi dell'ultima generazione, vengono oggi garantiti anche per una sterilizzazione mediante ebollizione e sono già in commercio ottiche che, grazie all'uso di cementi sintetici, sono interamente sterilizzabili anche in autoclave. Tuttavia l'esperienza ha dimostrato che, a lungo andare, la sterilizzazione in autoclave di parti delicate, come le ottiche, può causare un loro progressivo deterioramento.

Fig. 1. Artroscopi di piccolo diametro. *A sinistra*: artroscopio rigido di 2,3 mm di diametro (*needle scope*); *a destra*: artroscopio flessibile (*Flexiscope*®).

Artroscopia diagnostica e chirurgica

Nel panorama ortopedico e reumatologico, l'a. consente di formulare diagnosi particolarmente precise, e tra le tecniche strumentali di indagine invasiva costituisce una metodica complementare e non sostitutiva dell'artrografia, della pneumo-TC e della risonanza magnetica.

Generalmente, l'esame artroscopico viene eseguito in anestesia generale o di plesso, anche se alcuni AA. la praticano in anestesia locale.

Artroscopia della spalla

Nella spalla, l'esame artroscopico (fig. 2) è in grado di evidenziare lesioni della cuffia dei rotatori, calcificazioni capsulari, corpi mobili, rotture o slaminamenti del cercine glenoideo e recessi capsulari anomali.

Sempre in a. si possono evidenziare quadri anatomopatologici specifici della cosiddetta spalla congelata (v. PERIARTRITI, XI, 1544) o lievi stati di sublussazione scapolo-omerale (v. SPALLA, XIV, 586) misconosciuti alle prove semeiologiche cliniche tradizionali.

La tecnica richiede l'anestesia generale, con paziente in decubito laterale e la spalla sospesa in abduzione e in trazione.

La via di accesso migliore sembra essere l'approccio posteriore, che consente una buona visualizzazione dell'articolazione. Si usa, normalmente, un artroscopio di 4-5 mm o artroscopi più sottili.

Attraverso un secondo accesso è possibile saggiare con l'uncino palpatore (*probe*) la porzione intrarticolare del tendine del bicipite e, seguendo il suo decorso, la parte superiore del glenoide, il legamento glenoideo medio, la cuffia dei rotatori. Impiegando un'ottica a 30° e 70°, si possono ispezionare i recessi capsulari, la borsa del sottoscapolare e, con l'impiego di strumenti manuali o motorizzati, eseguire dei veri e propri tempi operatori, quali, ad es., reinserzione del cercine. Altri tempi operatori sulla spalla possono consistere nell'asportazione di frammenti calcifici, di corpi mobili, biopsie sinoviali e, infine, lisi capsulari.

Artroscopia del gomito

Solo recentemente si sono poste indicazioni artroscopiche anche per l'articolazione del gomito (fig. 3).

La parte anteriore del gomito può essere esaminata con un artroscopio di 4 mm, mentre la porzione posteriore può essere indagata solo disponendo di artroscopi di calibro ridotto e in particolare del modulo definito *Flexiscope*®. La distensione di quest'articolazione è più difficile da ottenersi.

Fig. 2. A. della spalla: via di accesso.

Fig. 3. A. del gomito: via di accesso

Le indicazioni principali all'esame artroscopico sono soprattutto la localizzazione e la rimozione di corpi liberi endoarticolari. La via di accesso è comunque quella laterale o radiale, con l'artroscopio inserito al di sotto della testa del radio, che consente una discreta visualizzazione della parte anteriore dell'articolazione. I punti di repere sono il capitello e la testa del radio. In detta area è possibile introdurre un *trocart* sottile ed eseguire una prima distensione dell'articolazione ponendo attenzione particolare a non ledere il ramo motorio del nervo radiale.

L'avambraccio, per consentire una buona visibilità, deve essere trazionato, cosicché, mediante movimenti di pronazione e supinazione, possono essere evidenziati i recessi articolari dove più frequentemente si annidano corpi mobili. Un'ipertrofia sinoviale, considerata l'entità degli spazi articolari del gomito, può essere causa di un'insufficiente visualizzazione del cavo articolare. La presenza di corpi mobili nella fossa olecranica, o comunque nella parte posteriore dell'articolazione, richiede un approccio posterolaterale con il *Flexiscope*® e solo dopo aver ottenuto una buona distensione articolare.

Artroscopia dell'anca

Le indicazioni all'a. diagnostica e/o chirurgica dell'anca non sono ancora ben definite. Secondo alcuni AA. l'indagine artroscopica è indicata per la localizzazione e rimozione di corpi liberi endoarticolari, per lo studio del *limbus*, per la precisazione di quadri anatomopatologici del Perthes (v. OSTEOCONDRITI E OSTEOCONDROSI, XI, 215) e della displasia congenita dell'anca (v. ANCA, I, 1721). Il paziente è posto in anestesia generale con l'anca in trazione. L'approccio è anteriore, mediante una via di accesso esterna al fascio neurovascolare.

Ai fini di ottenere migliori risultati è necessaria una buona distensione dell'articolazione e con lievi manovre di rotazione è possibile osservare le superfici articolari, in particolare la testa del femore, la sinoviale, il *limbus*.

A nostro avviso, l'a. diagnostica e chirurgica della coxo-femorale presenta alcune difficoltà tecniche correlate alla anatomia dell'articolazione stessa, motivo per cui la metodica è poco usata.

Artroscopia dell'articolazione tibiotarsica

La tibiotarsica si presta ad un'indagine endoscopica per la

Fig. 4. A. dell'articolazione tibiotarsica: vie di accesso anterolaterale (*a sinistra*) e anteromediale (*a destra*).

relativa superficialità dell'articolazione e la buona disponibilità di vie di accesso (fig. 4).

Le indicazioni principali, soprattutto negli sportivi, sono lo studio e il trattamento dell'osteocondrite tibiale e dell'astragalo, la localizzazione e l'asportazione di piccoli corpi mobili, e, infine, le biopsie sinoviali.

L'approccio è quello anteromediale o quello anterolaterale, rispettivamente davanti al malleolo mediale e al malleolo laterale, avendo come punto di repere endoscopico l'interlinea articolare.

La via di accesso laterale consente di visualizzare la porzione laterale della tibioastragalica, il malleolo laterale e la porzione sinoviale di questa zona, mentre con un approccio posterolaterale si visualizza la parte posteriore dell'astragalo.

La tecnica è, anche qui, quella dell'introduzione di un ago calibro 18, previa distensione articolare con soluzione fisiologica, cui segue l'introduzione di un *needle scope* (2,8 mm) o, meglio ancora, un *Flexiscope*®, anche se l'ago più usato è quello da 4 mm, per una migliore visione panoramica.

Artroscopia di altre articolazioni

Recentemente Patel e altri AA. hanno cominciato a utilizzare l'a. nello studio delle articolazioni del polso e della mano con l'impiego di artroscopi di calibri ridottissimi, per prelievi di frammenti di membrane sinoviali ai fini di studi anatomopatologici. Sono queste, però, metodiche che necessitano ancora di precisazioni più accurate.

Artroscopia del ginocchio

È l'articolazione che si presta meglio all'indagine artroscopica (figg. 5 e 6).

Va comunque sottolineato che l'a. diagnostica del ginocchio non sostituisce la semeiotica classica e strumentale, ma si affianca a queste per un più completo accertamento diagnostico, senza nulla togliere all'esame obiettivo che rimane di fondamentale importanza. Con l'a. diagnostica si esaminano in successione le strutture intrarticolari del ginocchio (i legamenti crociati, i menischi, la superficie cartilaginea femorotibiale e femororotulea, etc.), si evidenziano corpi mobili, alterazioni sinoviali, pliche sinoviali patologiche e, ove richiesto, è possibile completare la diagnosi mediante biopsia mirata della sinoviale o della cartilagine articolare.

Si esegue normalmente mediante 3 vie di accesso (tecnica della «triangolazione»: fig. 5): la via superolaterale, nella sede ove si svolge la normale artrocentesi (via superoesterna), e le due vie paratendinee rotulee, mediale e laterale; di queste ultime due, la prima permette la visione del compartimento laterale, la seconda di quello mediale. La via di Patel (o mediopatellare), ed eventuali approcci posteriori, sono utili per visualizzare i corni posteriori dei menischi.

Tutti gli AA. e Metcalf per primo, consigliano di eseguire l'esame delle varie componenti del ginocchio usando sempre la stessa procedura. Si inizia generalmente dallo studio della zona sovrapatellare, si passa poi allo studio dell'articolazione femororotulea, del compartimento mediale (menisco e superficie cartilaginea femorotibiale) e, retraendo e spostando leggermente l'artroscopio, del legamento crociato anteriore. Per l'esame del compartimento laterale, occorre invertire la posizione dell'artroscopio e del *probe*: si inserisce, il primo nella via paratendinea mediale, il secondo in quella paratendinea laterale con il ginocchio nella posizione «catalana» o «a 4» o «a sarto».

L'affinamento della tecnica e della manualità chirurgica con la sempre maggiore disponibilità di strumenti sofisticati rende possibile, oggi, effettuare interventi di chirurgia prima impensabili, quali: biopsie sinoviali e osteocartilaginee, meniscectomia mediale e/o laterale, rimozione di corpi liberi, abrasioni di superfici articolari condromalaciche, sinoviectomie parziali, rimozione di pliche, ricostruzioni legamentose.

La principale indicazione all'esame artroscopico del ginocchio è rappresentata dalla patologia meniscale, che, nella nostra casistica, rappresenta il 70,1% di tutte le artroscopie effettuate, mentre il 22,3% è costituito dalla patologia cartilaginea e il rimanente 7,6% dalla patologia legamentosa e sinoviale.

Di tutti i casi di patologia meniscale, il 67% è correlato a lesioni del menisco mediale, il 30% a patologia meniscale esterna e il 3% è rappresentato da lesioni del menisco mediale e laterale. Sempre considerando la patologia meniscale, il 64% è rappresentato da lesioni meniscali isolate e il 26% da lesioni meniscali associate a patologia sinoviale, condrale, legamentosa.

Fig. 5. Disegno schematico dell'a. del ginocchio a tre vie di accesso (tecnica della triangolazione).

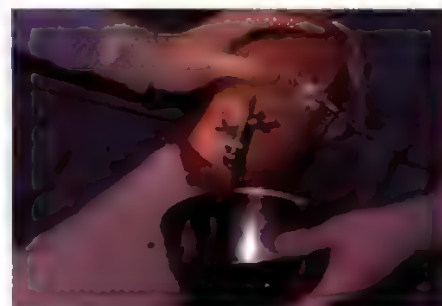
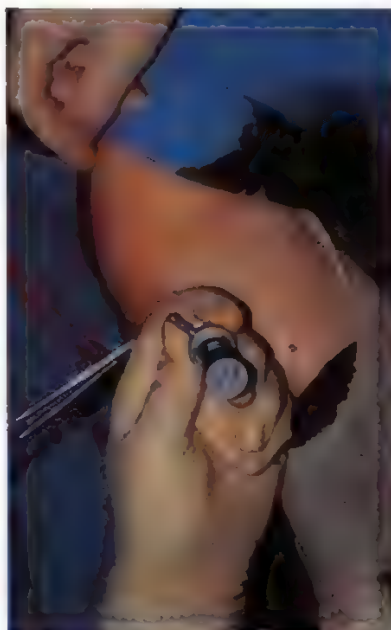
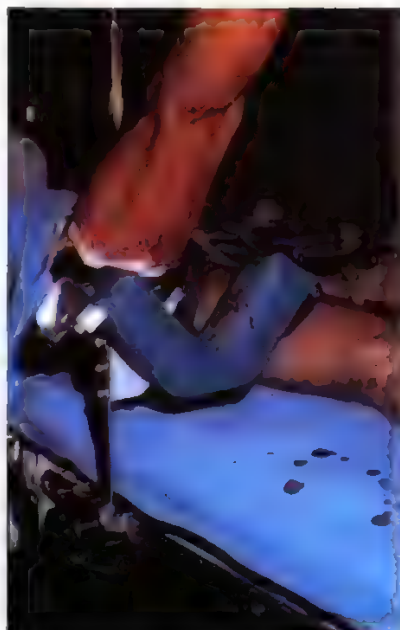



Fig. 6. A. del ginocchio sterile su apposito sostegno e lavaggio con cannula superolaterale (afflusso) e paratendinea laterale (efflusso) per l'evacuazione dell'emartro.

La *patologia del menisco interno* o *mediale* rappresenta da sola, secondo la nostra esperienza, circa i 2/3 degli interventi di chirurgia endoscopica. Con adatta strumentazione e con una tecnica precisa detta «triangolazione» (3 punti di accesso), che richiede notevole bagaglio tecnico e manualità sicura, si agisce sul margine libero, concavo, del menisco, asportando, qualora necessario, frammenti meniscali fratturati o regolarizzando, nelle lesioni parziali, il margine libero meniscale, conservando in tal guisa la porzione murale integra del menisco (meniscectomia parziale economica) a vantaggio della biomeccanica e della stabilità articolare.

Si penetra in cavità articolare mediante 3 punti di accesso. Nel punto soprapatellare (1° punto della triangolazione), generalmente esterno, si applica una cannula di plastica per favorire il drenaggio articolare; una seconda piccola incisione viene praticata lateralmente al tendine rotuleo, 1,5 cm circa al di sopra dell'interlinea articolare femorotibiale (2° punto della triangolazione) e infine si effettua la terza incisione (3° punto) giusto medialmente al tendine rotuleo, alla stessa altezza del 2° punto. La canna di plastica, flessibile, viene collegata a 2 sacche di soluzione salina sterile per praticare un lavaggio articolare continuo a pressione per caduta, per evitare la formazione di coaguli, per migliorare la visione nel cavo articolare e, soprattutto, per mantenere costante la distensione dell'articolazione.

Nell'incisione pararotulea esterna viene inserita la «crociera» munita di *trocart* a punta per penetrare sino al piano sinoviale, quindi si sostituisce il *trocart* a punta con uno smusso per penetrare nel cavo articolare. Si collega quindi alla crociera il tubo di aspirazione per evitare la formazione di vortici nel liquido di lavaggio. Rimosso il *trocart* smusso, viene inserito nella crociera l'artroscopio a fibre ottiche e si inizia l'esame delle strutture articolari.

Nelle rotture meniscali (fig. 7) definite «a manico di secchio» (la lesione interessa la parte interna del menisco e si estende dal corno anteriore a quello posteriore, con frammento lussato all'interno della gola intercondiloidea), l'esame artroscopico evidenzia la lesione sotto forma di una striscia biancastra che si distacca nella parte centrale dal corpo meniscale, che ben si lascia agganciare dall'uncino operatorio (*probe*) (fig. 8).

Si seziona il corno anteriore con un meniscotomo o for-

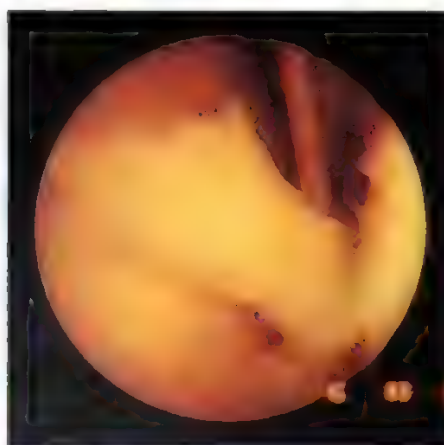
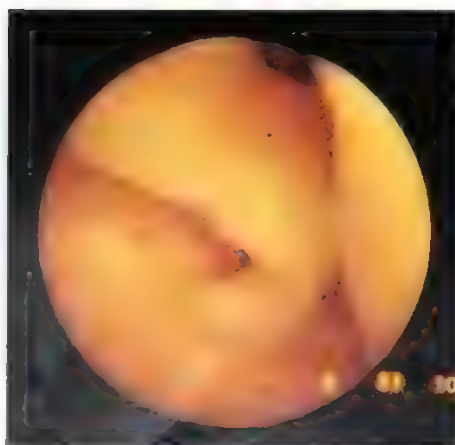



Fig. 7. A. del ginocchio: rotture meniscali mediali.

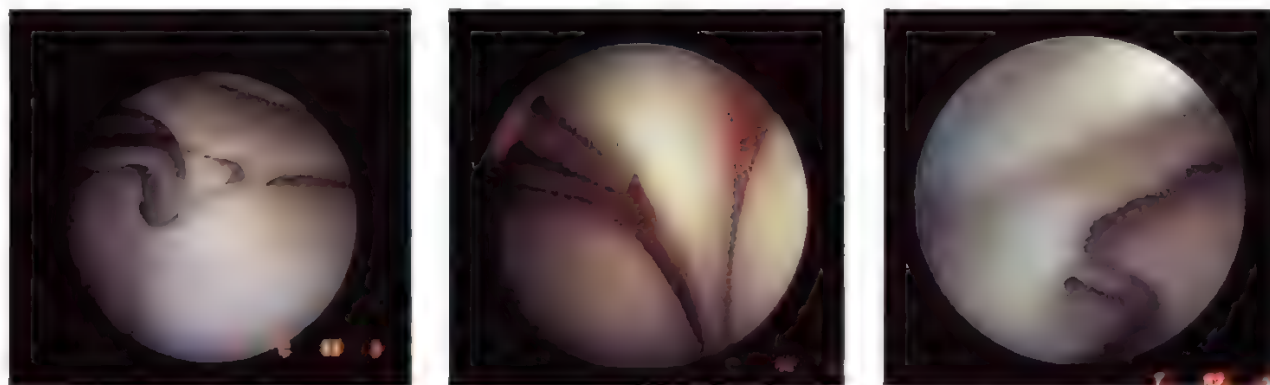



Fig. 8. A. del ginocchio. Il «probe» o uncino palpatore è strumento diagnostico fondamentale in a. (per «tastare» oltre che vedere).

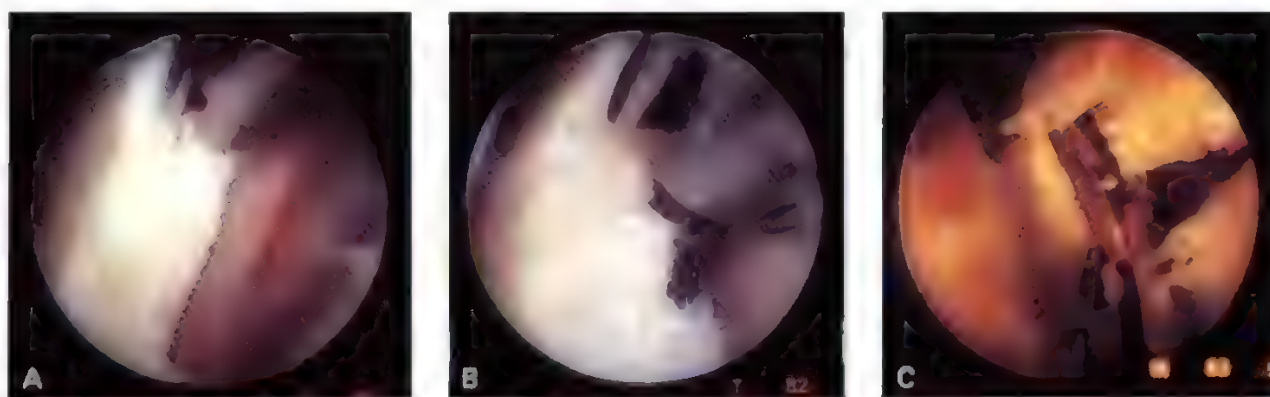



Fig. 9. Regolarizzazione del muro meniscale. *A-B*: con strumenti motorizzati (*shaver* o *edger*); *C*: con strumenti manuali (pinza tipo basket).

bice da a.; si afferra il menisco nella porzione libera e si introduce, al fianco della pinza stessa, nel medesimo foro di entrata, l'apposita forbice, angolata a destra o a sinistra di 20° o di 30°, si seziona il corno posteriore e si asporta il frammento meniscale residuo con strumento adatto (fig. 9), rimuovendo, mediante il lavaggio continuo, gli eventuali frammenti meniscali residui, secondo la tecnica di Metcalf (6 tempi).

Nella rottura longitudinale del corno posteriore, senza lussazione completa del frammento nella gola intercondiloidea, spesso risulta decisivo l'uso del *probe*, per evidenziare completamente la lesione.

Nei casi di *meniscopatia esterna* o laterale (fig. 10), l'esame del compartimento laterale può essere effettuato per via sia mediale che laterale; non si hanno particolari difficoltà, anzi è possibile evidenziare il menisco in tutta la sua

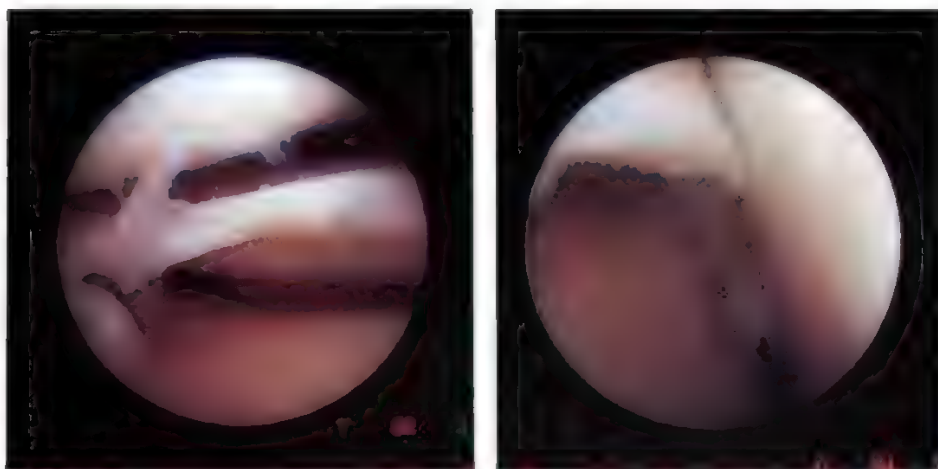



Fig. 10. A. del ginocchio: lesioni meniscali laterali.

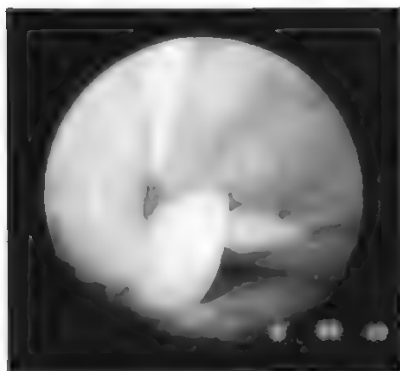



Fig. 11. A. del ginocchio: corpo libero endoarticolare.

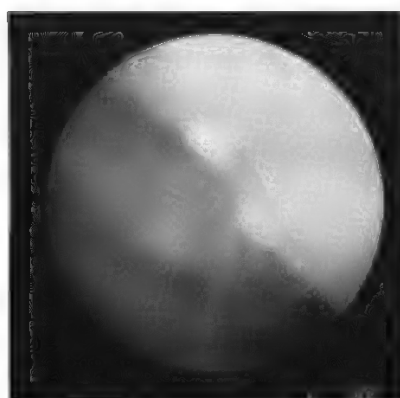



Fig. 12. A. del ginocchio: condropatia dell'articolazione femororotulea.

estensione, soprattutto atteggiando l'arto nella posizione cosiddetta «catalana». Il settore anterolaterale può essere ispezionato dall'accesso mediale e da quello laterale. È possibile esaminare, oltre il menisco, anche il tendine popliteo. Con l'artroscopio per visione obliqua di 30°, mantenendo la coscia bloccata, è possibile, nella maggior parte dei pazienti, esaminare l'area che si trova oltre il menisco in direzione posterolaterale. La retrazione e la rotazione anteriore dell'artroscopio consentono altresì di ispezionare la porzione più esterna dell'attacco anteriore del menisco, giusto in vicinanza del batuffolo adiposo. Quest'approccio anteriore consente anche di esaminare il settore posterolaterale, ma, se il ginocchio non presenta particolare lassità legamentosa, per osservare questa struttura può essere necessario flettere il ginocchio a 90° e inserire l'artroscopio nella parte esterna dell'articolazione a livello dell'intersezione di una linea condotta lungo la faccia posteriore del perone con la linea corrispondente al setto intermuscolare laterale. Da questo punto, l'artroscopio (preferibilmente di piccolo diametro) viene diretto anteriormente e in basso verso la parte più estrema del settore posterolaterale.

In alcuni pazienti il tendine popliteo è visibile da questo lato. Per la meniscectomia laterale il ginocchio si posiziona sul letto piano, flesso dai 30 ai 90° con anca flessa e abdotta nella posizione che viene definita «a 4» o «catalana» in omaggio a Cabot e al suo maestro Moragas, o «a sarto», secondo McGinty, atteggiamento che permette di evidenziare bene in tutto il suo contorno il menisco laterale con una semplice pressione in varo sul ginocchio. La cannula viene inserita per via soprapatellare mediale in quanto, tenendo il ginocchio nella posizione «catalana» o «a sarto», la cannula flessibile evita di essere inginocchiata fra la femororotulea e sicuramente crea meno problemi nel deflusso del liquido di distensione. La tecnica chirurgica non varia rispetto a quella descritta per la meniscectomia mediale.

Per quanto concerne la *patologia cartilaginea* (figg. 11, 12 e 13) è possibile, in a., focalizzare e asportare corpi mobili di piccole e grandi dimensioni.

Questa tecnica chirurgica endoscopica dell'asportazione dei corpi mobili, richiede esperienza e soprattutto pazienza, per la facilità del corpo mobile di spostarsi e di annicchiarsi in zone o recessi meno facilmente accessibili all'operatore.

La *condromalacia della rotula* di grado modesto può venire trattata con *shaving* a cielo coperto (Johnson-Lanny). Mediante questa metodica chirurgica si regolarizza la superficie rotulea lesa; si può associare a ciò, sempre in a., il *lateral retinacular release* (liberazione del retinacolo laterale) a cielo chiuso sotto controllo endoscopico (secondo Metcalf) se sono presenti un malallineamento rotuleo o una sublussazione esterna, per displasia congenita dell'apparato rotuleo stesso.

Nell'*osteocondrite dissecante* è possibile valutare in a. la sede, l'estensione e lo stadio di evoluzione della lesione anche previa colorazione con blu di metilene e attuare il trattamento, sotto controllo endoscopico, mediante fresatura dell'area con perforazioni multiple con fili di Kirschner o frese introdotte per via transcutanea (De Haven).

La *patologia sinoviale* è rappresentata dalle sinoviti acute o croniche. Si ha la possibilità, in a., di effettuare biopsie mirate e sinoviectomie parziali, riducendo il rischio di infezioni e favorendo una ripresa più precoce della funzione articolare.

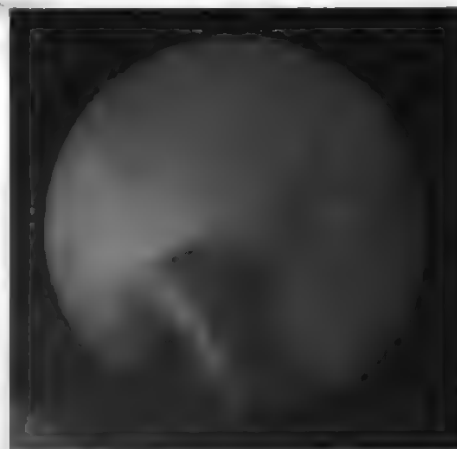
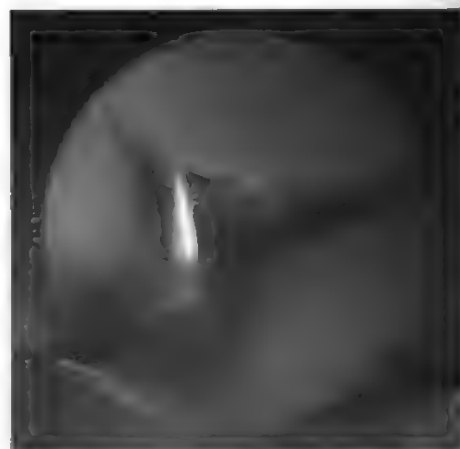
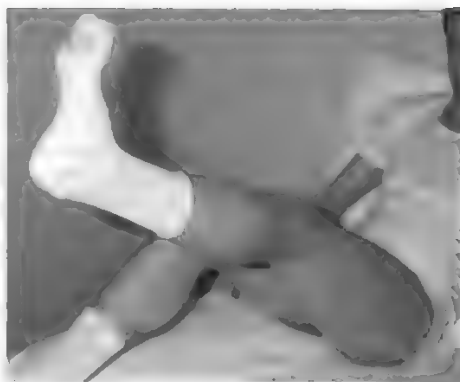



Fig. 13. A. del ginocchio. Condropatia del condilo femorale: evidenziazione del solco nella cartilagine malacica previa colorazione con blu di metilene. (*Da Metcalf*).

Fig. 14. A. del ginocchio. Esercizi di isometria nell'immediato decorso postoperatorio (*a sinistra*) e mobilizzazione articolare attiva in flesso-estensione dopo qualche giorno (*a destra*).

Anche le pliche sinoviali patologiche rappresentano indicazione all'artroscopia diagnostica e chirurgica; infatti, la semplice sezione e quindi distensione della «plica sinoviale fibrotica» porta alla risoluzione della sindrome e alla remissione immediata della gonalgia.

È possibile oggi, da parte di chirurghi esperti, procedere, in a., alla riparazione o sostituzione del legamento crociato anteriore, o impiegando tendine autologo vascolarizzato, rinforzato da fettucce di PDS (polidiossanone a lento assorbimento), o impiegando protesi. Questa tecnica di ricostruzione del crociato anteriore ha dimostrato, mediante controlli clinici praticati a distanza di tempo, di essere particolarmente efficace per il ripristino di una corretta funzione articolare del ginocchio.

Complicanze

Le *complicanze* della chirurgia artroscopica sono, in genere, non molto frequenti e di solito mai gravi; statisticamente non superano, come incidenza globale, il 10-12%.

Si possono distinguere in complicanze *intraoperatorie* e *postoperatorie*. Fra le *intraoperatorie* ricordiamo i disturbi vascolari e nervosi da laccio emostatico e le complicanze correlate all'impiego dell'apparato entro cui viene fissata la coscia per poter valgizzare o varizzare il ginocchio. Infatti, le sollecitazioni intraoperatorie in valgismo o varismo del ginocchio, a coscia bloccata, possono comportare la distensione, o addirittura, secondo alcuni AA., la lacerazione dell'apparato capsulolegamentoso del ginocchio (lesione del legamento collaterale mediale e laterale). In rarissimi casi, riportati in letteratura, si sono provocate, in persone anziane, fratture del 3° distale del femore.

Le complicanze intraoperatorie più serie sono però correlate alla rottura di parte dello strumentario nell'articolazione. Di solito sono lame «a perdere» dei bisturi artroscopici e lame dell'*edger*, del *cutter* e dello *shaver*, che possono anche andare perdute nel cavo articolare. Il frammento può indovarsi nello sfondo quadricipitale, nel recesso laterale del popliteo o addirittura sotto i menischi. In passato, per rimuovere dall'articolazione il frammento dello strumento rotto occorreva ricorrere all'amplificatore di brillanza e a un'eventuale artrotomia. Oggi la rimozione è invece assai facilitata dalla disponibilità di un particolare strumento magnetico in aspirazione, denominato *golden retriever* (cercatore d'oro).

L'eccessivo sanguinamento intraoperatorio può venire facilmente controllato mediante l'uso di infiltrazioni locali di vasocostrittori, come l'adrenalina, oppure dall'uso sistematico dell'ischemia, che si rivela oltremodo utile al fine di ottenere una buona nitidezza di visione del campo operatorio endoscopico quando si dispone di sistema televisivo a circuito chiuso.

L'imbibizione del tessuto sottocutaneo di soluzione salina sterile, che filtra a volte tra la cute e la fascia attraverso le brecce artroscopiche, non causa alcun danno; viene infatti riassorbita nel giro di 24 h senza lasciare reliquati. Tale soffusione sottocutanea si verifica, di solito, quando le brecce vengono eseguite in modo scorretto, oppure quando, per una cattiva regolazione dell'ingresso e dell'uscita del liquido di lavaggio, si viene a creare un'eccessiva pressione intrarticolare.

Una complicanza intraoperatoria, per maldestre manovre del chirurgo nel momento di introdurre o spostare gli strumenti all'interno dell'articolazione, è costituita da lesioni alla cartilagine articolare dei condili o degli emipiatti tibiali.

Una grave lesione, anche se rara, è la lacerazione dell'arteria poplitea per improprio uso di strumentario quando si procede alla sutura o reinserzione del corno posteriore del menisco mediale o di quello laterale.

Fra le *complicanze postoperatorie* ricordiamo, per la relativa frequenza, l'emartro. Alcuni AA. suggeriscono, per le procedure che più delle altre possono causare sanguinamento postoperatorio e quindi la formazione di emartri, l'uso di un drenaggio intrarticolare. Tale evenienza era in passato molto frequente per l'impossibilità di effettuare l'emostasi mediante un elettrocoagulatore, essendo la chirurgia artroscopica effettuata in mezzo liquido conduttore di elettricità (soluzione isotonica di NaCl allo 0,9%). Oggi è possibile, con l'*ESA System*, effettuare il taglio e la cauterizzazione in mezzo liquido (soluzioni non conduttrici quali la glicina al 5% oppure acqua bidistillata).

La persistenza di versamento articolare (emartro o idrartro), anche a distanza di giorni dall'intervento chirurgico, più che una complicanza postoperatoria deve essere considerata il risultato di un inesatto programma di rieducazione funzionale, oppure un abuso del carico concesso all'arto in rapporto alle condizioni di tono-trofismo della muscolatura e in particolare del quadricipite femorale.

L'incidenza di flebiti o di embolie è minore di quanto si riscontri nella normale chirurgia ortopedica. Ovviamente, i soggetti a maggior rischio sono le persone anziane e quelle che presentano deficit della circolazione venosa periferica con insufficienza della grande o piccola safena. In questi casi conviene quindi instaurare un trattamento profilattico con calcieparina, anche se ciò può favorire il sanguinamento durante e dopo l'intervento.

La quasi totale assenza di infezioni, sia articolari (artriti settiche) che delle ferite chirurgiche, è da attribuirsi, a nostro avviso, nonostante il procedimento artroscopico sia definito «non completamente sterile, ma pulito», al sistema di lavaggio continuo dell'articolazione, che favorisce una notevole diminuzione e diluizione della carica batterica presente.

Rara complicanza è la borsite della zampa d'oca, che di solito complica un programma mediocre di rieducazione e di potenziamento della muscolatura. Le borsiti in corrispondenza delle inserzioni dei legamenti collaterale mediale e laterale devono essere attribuite, più che all'intervento chirurgico, a un esagerato lavoro di rieducazione; si risolvono in breve tempo con terapia a base di antinfiammatori e con il ripristino di un giusto e adeguato programma di riabilitazione.

Decorso postoperatorio

Generalmente il decorso postoperatorio di un intervento chirurgico in a. risulta essere più favorevole di quello di una tradizionale artrotomia. Già alcune ore dopo l'intervento il paziente inizia a eseguire contrazioni isometriche del quadricipite; dopo 24 h viene concesso il carico (con eventuale aiuto di bastoni canadesi in presenza di dolore) ed è possibile eseguire movimenti attivi di flessoestensione per quanto è concesso dal bendaggio (circa 0-30°).

La fasciatura molle contentiva viene mantenuta, anche se ridotta, per 4-5 giorni, dopo di che l'arto viene lasciato libero per un programma accurato di recupero funzionale (fig. 14): esercizi isometrici, esercizi contro resistenza progressiva, riabilitazione con metodiche isocinetiche con apparecchiature tipo *Cybex®* o *Orthotron®*, sino al completo recupero funzionale.

Gli indubbi vantaggi della chirurgia endoscopica rispetto a quella tradizionale possono essere così sintetizzati: accurata diagnostica; varietà di soluzioni chirurgiche endoscopiche; decorso postoperatorio più favorevole; tempi di recupero funzionale più brevi e ripresa precoce dell'attività sportiva, fatto, questo, che costituisce uno dei principali obiettivi in traumatologia dello sport.

Bibliografia

Aglietti P., Saggini R. *et al.*, *J. Sports Traumatol.*, 1982, **4**, 207.
Benazzi M., *J. Sports Traumatol.*, 1983, **1**, 1.
Benazzi M., Testa P. L., *Minerva Ortop.*, 1984, **10**, 699.
Benazzi M., Bianchi M., *Electrosurgery in Arthroscopy, Relaz. 5° Conv. Naz. G.I.A., dic. 1986*, 1988, Edizioni Minerva Ortopedica e Traumatologica, Torino.
Casscells S. W., *Technique of Arthroscopy*, 1975, A.A.O.S. Postgraduate Course, Chicago.
Dandy D. J., *Atlante di artroscopia del ginocchio*, 1987, USES, Firenze.
De Haven K. E., *Contemp. Surg.*, 1977, **5**, 3.
De Haven K. E., *Am. J. Sports Med.*, 1980, **8**.
Henche H. R., *Arthroscopy of the Knee Joint*, 1980, Springer, Berlin.
Jackson R. W., De Haven K. E., *Clin. Orthop.*, 1974, **101**, 28.
Jackson R. W., *Arthroscopy in Canada*, 1986, **208**.
Johnson-Lanny L., *Arthroscopic Surgery. Principles and Practice*, 1986, Mosby, St. Louis.
Mariani P. P., *J. Sports Traumatol.*, 1980, **2**, 3.
Metcalf R. W., *Arthroscopic Surgery of the Knee. Instructional Manual*, 1981, Mosby, St. Louis.
O'Connor R. L., *Arthroscopy*, 1977, Lippincott, Philadelphia.

LUCIANO CECILIANI E MARIO BENAZZI

ARTROSI [v. vol. II, col. 1288]

SOMMARIO

Introduzione e classificazione

La nuova classificazione delle *malattie reumatiche*, elaborata dalla Società italiana di reumatologia (SIR) nel 1986, ha adottato il termine *osteoartrosi* modificando la terminologia corrente italiana ma rispettando la tradizione che riconosce nell'«artrosi» la malattia paradigmatica tra i reumatismi degenerativi (Pipitone, 1986). In campo internazionale, invece, specialmente nella letteratura anglosassone, la denominazione *osteoartrite* sembra destinata a sostituire quella di *osteoartrosi*.

La recente classificazione della SIR ha mantenuto la distinzione tra forme primarie e secondarie; ha considerato a parte la discoartrosi, poiché la degenerazione del disco ha una genesi completamente diversa da quella della cartilagine articolare. La *spondilosi iperostosante*, che nella precedente classificazione era inclusa fra le a. primarie, è stata inserita nella *poliartropatia iperostosante dismetabolica*, termine con cui gli AA. italiani indicano la DISH (*Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis*) (v. sotto), perché si è visto che la spondilosi iperostosante altro non è se non una particolare espressione a livello del rachide della poliartropatia stessa.

Le forme classiche di a., sia primarie che secondarie, hanno larghissima diffusione nel mondo: il 15% della popolazione mondiale ne è colpita; in Italia le forme clinicamente apparenti di a. colpiscono l'1,6% della popolazione, interessando circa 3,5 milioni di persone e costituendo il 63,5% dell'intera patologia reumatica.

La distribuzione fra i sessi, globalmente indifferente, denuncia preferenza in certe forme: le donne sono le più colpite dalla coxartrosi, gli uomini dalla gonartrosi. L'età di insorgenza è quella adulta e avanzata; le sedi più colpite, sia isolatamente sia in maniera simmetrica o diffusa, sono di preferenza le articolazioni maggiori portanti: colonna vertebrale, ginocchi, coxofemorali; nessuna articolazione peraltro è risparmiata, ma in quelle citate la malattia assume maggior rilievo clinico.

Etiopatogenesi

Accanto alla classica teoria che riconduce l'a. a una perdita da parte della sostanza fondamentale dei complessi proteico-polisaccaridici, con aumento reattivo dei condrociti e incremento della loro attività di sintesi polisaccaridica, esistono attualmente altre ipotesi patogenetiche.

Le alterazioni biochimiche della cartilagine, secondo alcuni AA., sarebbero il risultato di un'anomalia strutturale e/o funzionale dei condrociti con conseguente liberazione di enzimi degradanti il tessuto cartilagineo. La degradazione con susseguente diretta liberazione lisosomale, non solo da parte dei condrociti, ma anche dalle cellule sinoviali, costituirebbe il momento flogistico dell'a. Il legame è evidente nel caso dell'a. secondaria a una sinovite; lo stesso legame è stato invocato per interpretare le forme di osteoartrosi rapidamente distruttiva, quali la coxartrosi usurante di Lequèsne e l'a. erosiva delle interfalangee descritta da Crain.

La ricerca recente, infine, ha utilizzato come punto di riferimento il *condrocita*, unica cellula presente nella struttura cartilaginea e responsabile della sua composizione, della sintesi dei suoi costituenti (proteoglicano e collageno) e della sua degenerazione parafisiologica e/o patologica.

Le indagini di questi ultimi anni riguardano le molecole sintetizzate dal condrocita e quelle capaci di stimolare o inibire la loro sintesi. Sotto quest'aspetto, elemento stimolante è rappresentato dalla catabolina e dalla dimostrazione che essa si identifica con o comunque appartiene alla stessa famiglia delle interleukine. In questo stesso ambito assumono notevole importanza le ricerche riguardanti gli inibitori tessutali delle metalloproteinasi, quale, ad es., la collagenasi; è stato infatti ipotizzato che deficit o anomalie di

questi inibitori possano predisporre la cartilagine alla degradazione. Recenti ricerche *in vitro* sembrano infine assegnare un ruolo importante ai radicali liberi nella degradazione del collageno e del proteoglicano. Sia gli anioni superossidi (Oi) che gli idrossiradicali (OH) prodotti dai leucociti polimorfonucleati e dai macrofagi sono estremamente reattivi e, una volta liberati dalle cellule, possono danneggiare le molecole con le quali entrano in contatto.

Da ultimo bisogna ricordare che i procedimenti sperimentali, traumatici o farmacologici, capaci di riprodurre le situazioni esistenti nella patologia umana da osteoartrosi, hanno consentito una più dettagliata valutazione della fisiopatologia di questa malattia aprendo anche la strada a un più razionale approccio nel suo trattamento globale.

Un fattore ereditario è stato accertato in alcune forme di a. (noduli di Heberden); sembra peraltro più proprio parlare di familiarità; ne è un esempio significativo l'a. da displasia osteoarticolare. In questa, infatti, è la displasia che si ritrova in più membri di una famiglia costituendo per loro un fattore di rischio che si traduce in alcuni come malattia. In questo stesso ambito vanno considerati altri fattori costituzionali: le malattie dismetaboliche, l'obesità, il climaterio.

In merito alla razza le differenze sembrano riguardare particolari forme dell'a.: negli eschimesi e nei giapponesi sarebbe più frequente l'a. delle articolazioni interfalangee distali (Kellgren).

Forme endemiche di osteoartrosi. – Alcune forme di a. presentano diffusione endemica e sembrano legate a un meccanismo genetico (Sokoloff, 1985). Esse sono piuttosto rare e appaiono interessare gruppi delimitati di popolazioni in diverse parti del mondo. Fra queste, la meglio conosciuta è la *malattia di Kashin-Beck*, o *malattia di Urof*, descritta in numerosissimi individui di villaggi della Russia Asiatica e della Cina.

Un'altra a. endemica generalizzata e frequentemente anchilosante è la *malattia di Mseleni*. Questa forma è stata descritta fra gli Zulu e i Tonga che gravitano intorno alla stazione missionaria di Mseleni situata nei pressi del Lago Sibaya (Zululand del Nord).

Una *forma di ginocchio valgo endemico* è stata osservata in *foci* endemici di fluorosi in Sud Africa dove colpisce bambini di colore delle classi povere, e in India dove colpisce gli adolescenti di caste povere dello Stato dell'Andhra Pradesh.

Numerosi dati sperimentali e clinici di questi ultimi anni concernono le *artropatie da microcristalli* e le *artropatie da deposito*. Si è cercato, tra l'altro, di definire il ruolo della presenza intrarticolare di cristalli quale responsabile di un'affezione primaria o come elemento aggiuntivo o aggravante della a. I cristalli di più frequente riscontro sono quelli di pirofosfato di calcio biidrato, di fosfato basico di calcio (ad es., idrossiapatite), di urato monosodico monoidrato, di colesterolo; sono inoltre reperibili frammenti ossei e cartilaginei e aggregati di fibrina e fibronectina (cosiddetti corpi risiformi). L'insieme dei dati fino a ora disponibili indica che la deposizione intrarticolare di cristalli è: *a*) evento frequente nella a.; *b*) può derivare da un danno articolare; *c*) può, viceversa, contribuire a generarlo; *d*) può essere talvolta associata con specifici sotto gruppi di a. (Carcassi, 1988).

I cristalli di pirofosfato sembrano interessare prevalentemente articolazioni con processi riparativi in atto e si accompagnano a una risposta ossea eccessiva; i cristalli di apatite, invece, sono presenti in situazioni articolari tendenzialmente più distruttive e atrofizzanti.

La *condrocalcinosi* è relativamente frequente nei due sessi, iniziando dopo i 60 anni ed è reperto pressoché costante e spesso occasionale dopo i 70; in tali casi il sale di calcio è quasi sempre l'idrossiapatite. I meccanismi patogenetici e le manifestazioni cliniche ripetono quelli della gotta e sfociano in 3 quadri: artrite acuta ricorrente, artrite cronica degenerativa (simile all'a.), artrite cronica con episodi acuti. Le articolazioni più spesso impegnate sono: ginocchia, anche, spalle, gomiti, polsi, caviglie. L'attacco acuto è abitualmente monoarticolare; nella forma cronica può essere pluriarticolare e simmetrico. I segni, dopo il dolore, sono la rigidità e la reazione flogistica. I cristalli di sale di calcio si ritrovano, anche se non obbligatoriamente, nel liquido e nel tessuto sinoviali, liberi o fagocitati dai polimorfonucleati; alla fagocitosi segue la reazione flogistica per liberazione di enzimi lisosomali e a mezzo di mediatori chimici, quali le prostaglandine. L'esame radiologico rivela le deposizioni di sali di calcio come strie opache che orlano le cartilagini articolari. Il laboratorio è di scarso aiuto, ma determinante se rivela i cristalli di calcio nel liquido sinoviale. Il trattamento si avvale della colchicina, del fenilbutazone e dell'indometacina.

L'*artropatia ocronotica*, assimilabile nei caratteri anatomoclinici all'a., è determinata dall'accumulo nelle strutture connettivali di ac. omogentisico, non degradato per mancanza di omogentisicossidasi. È malattia familiare, come testimonia l'alta incidenza familiare in particolari regioni e il suo possibile legame con l'HLA-B27. Il metabolita si accumula nelle strutture connettivali, non solo articolari, ma anche vascolari, autossidandosi e colorando di nero il tessuto (ocronosi). Il fenomeno dell'autossidazione è visibile nelle urine che si colorano in nero appena emesse (alcaptonuria). La malattia si presenta con attacchi acuti nei maschi più spesso che nelle femmine (2:1), dopo i 30 anni. Sedi preferite sono la colonna vertebrale, meno frequentemente le articolazioni periferiche; l'attacco acuto non ha i caratteri marcati delle crisi flogistiche gottose e della condrocalcinosi. Il decorso è cronico e porta all'invalidità. Reperto radiologico tipico è la calcificazione dei dischi intervertebrali. Il laboratorio rivela la presenza nell'urina di ac. omogentisico.

Per ciò che concerne le alterazioni degenerative osteoarticolari nel corso delle mucopolisaccaridosi si rinvia alla voce specifica (v. MUCOPOLISACCARIDOSI, IX, 2088).

Occorre infine ricordare l'*artropatia del diabete*. In effetti su questa malattia converge una serie di manifestazioni di interesse reumatologico che sembrano avere origine in strutture diverse dell'organismo. Al contrario si deve ritenere che è il diabete a coinvolgere più strutture modificandole nella forma e nella funzione lungo il suo decorso. Basterà ricordare che nel diabetico si ritrovano la pseudospondilite iperostosante, la condrocalcinosi, la sindrome neurodistrofica della spalla, la contrattura di Dupuytren e la sindrome proliferativa fibroblastica, soprattutto nel diabete giovanile. Una poliartrite con lesioni ossee e noduli sottocutanei si associa spesso alla pancreatite diffusa, talora di natura carcinomatosa.

Poliartropatia iperostosante dismetabolica

Nell'ambito delle ricerche cliniche tendenti a inquadrare meglio forme di a. di difficile identificazione, ben definita appare ora la configurazione della *poliartropatia iperostosante dismetabolica* (PID) quale malattia scheletrica diffusa a genesi sconosciuta osservabile in soggetti anziani o di mezza età.

La manifestazione tipica della PID è la calcificazione legamentosa e l'ossificazione del profilo anterolaterale della colonna vertebrale, che talvolta porta ad anchilosi ossea. La PID frequentemente interessa il sistema scheletrico periferico, dove sono osservabili ossificazioni entesiali e speroni ossei. Per molti decenni la PID è stata sottodiagnosti-

cata o confusa, tra l'altro, con la spondilite anchilosante (v. SPONDILITI, *spondilite anchilosante* [XIV, 804]) dalla quale è stata invece distinta da Jacques Forestier (1950; Resnick *et al.*, 1975).

Il suo decorso non assume mai le caratteristiche progressive e invalidanti della spondilite anchilosante, dalla quale è bene venga distinta il più precocemente possibile, considerata la assai diversa prognosi (Carcassi, 1988).

Forme particolari di artrosi

Artrosi del piede

La prima articolazione metatarsofalangea è più spesso colpita specie nelle donne, nelle quali è più frequente l'alluce abdotto. L'articolazione è dolente, rigida e in fase evoluta deformata per sublussazione. Possibile un'a. astragaloscafoidea, un'a. tibiotarsica (più spesso postraumatica), un'a. astragalocalcaneare con conseguente «blocco doloroso del retropiede».

Artrosi del rachide cervicale

L'interessamento del tratto superiore della colonna vertebrale può manifestarsi con una nevralgia occipitale oppure con una sindrome di Barré-Liéou. La sindrome è caratterizzata da cefalea occipitocervicale che si accentua con la tosse e con i movimenti del capo; si associa a vertigini, disturbi visivi, anisocoria, sudorazione, disfonia, disfagia, come anche a manifestazioni ansiose o depressive.

Artropatie neurogene

Nell'etiopatogenesi della sindrome neurodistrofica riflessa, i traumi possono svolgere un ruolo determinante, mentre dal punto di vista clinico un segno caratteristico è l'atrofia ossea (atrofia di Sudeck). Nello stesso ambito delle neurodistrofie riflesse può essere iscritta la contrattura di Dupuytren che consiste nell'ispessimento e accorciamento della fascia palmare; la fibrosi può interessare anche la fascia plantare, la linea alba dell'addome, il pene. Sembra esistere nel Dupuytren un rapporto con l'etilismo e l'epilessia e, dal punto di vista etiologico, con l'infarto miocardico e varie patologie toraciche. La malattia è più frequente negli uomini adulti e nei bianchi; inoltre, ha carattere ereditario dominante. La terapia, nella fase evolutiva, è antidolorifica e fisica; nella contrattura definitiva la chirurgia dispone della fascectomia e addirittura dell'amputazione digitale.

Terapia

Terapia medica

Un'attenzione sempre maggiore viene rivolta alla terapia di fondo, terapia intesa a svolgere azione troficoprotettiva sulla cartilagine articolare e in tal modo impedire l'insorgere o limitare l'evoluzione dell'a. Si tratta di estratti di cartilagine e osso, preparati di solfo e iodio, glicosaminoglicani e/o enzimi. L'attività terapeutica di questi farmaci è ancora tutta da dimostrare tenuto conto delle difficoltà che offre il controllo a distanza. Peraltro, se è difficile una spiegazione razionale del trattamento, i tentativi non vanno del tutto respinti essendo questa attualmente l'unica prospettiva per una terapia basale dell'a.

Più concreta sembra l'azione degli antidolorifici antinfiammatori. Tra questi, un ruolo marginale (fase acuta, dolore imponente, VES elevata) spetta ai cortisonici, che vanno somministrati in questi particolari casi a dosi non elevate (5-10 mg/*die* di prednisone) e per brevi periodi (5-15 giorni). In effetti l'uso dei glicocorticoidi è per principio controindicato per la loro capacità di favorire l'evoluzione del processo. Questa limitazione è valida anche per l'introduzione intrarticolare dei cortisonici; comunque, l'introduzione di 10-40 mg di prednisone nelle sedi più facilmente aggredibili e nelle fasi acute con marcati segni di flogosi è di certa utilità, ma va limitata a 1-3 introduzioni con intervallo di 2-4 settimane. I preparati più spesso impiegati sono: l'idrocortisone, il triamcinolone acetonide, il 6-metilprednisolone e il triamcinolone esacetonide. Quest'ultimo è il cortisonico che permette il più lungo intervallo tra le introduzioni. Una recente proposta consente di guardare con minor sospetto l'introduzione intrarticolare degli steroidi. È stata infatti prospettata la loro introduzione dopo intrappolamento nei liposomi; la tecnica consentirebbe di ridurre di 100 volte il dosaggio dello steroide.

TAB. I. PRINCIPALI FARMACI ANTINFIAMMATORI NON STEROIDEI

Farmaci	Posologia (mg/*die*)	Emivita plasmatica (h)	Effetti collaterali prevalenti
Difenilbutazone	400-600	72	Gastroenterici, cutanei, renali, emorragici
Ossifenilbutazone	400-600	30-60	
Indometacina	50-200	6	Gastroenterici
Sulindac	200-400	18	Gastroenterici, emorragici, cutanei
Ibuprofene	900-1200	2	Gastroenterici
Ketoprofene	320	4	Gastroenterici, cutanei
Naprossene	500-750	12-15	Gastroenterici
Flurbiprofene	200-300	4-6	Gastroenterici
Fenoprofene	1200-2400	3-4	Gastroenterici
Diclofenac	100-150	4	Gastroenterici
Alcofenac	100-150	3	Gastroenterici
Tolmetina	400-800	1,5	Gastroenterici, diatesi emorragica
Piroxicam	200	24	Gastroenterici

Il compito maggiore è attualmente affidato agli antinfiammatori non steroidei (v.*) (FANS), quelli classici tradizionali, quali l'ac. acetilsalicilico, il fenilbutazone, l'indometacina, e quelli più recenti, forse meno attivi e probabilmente meno tossici (tab. I). Questi farmaci non vanno tra loro associati per i possibili fenomeni di interazione che ne aumentano la tossicità e non l'attività terapeutica. A essi si può, se necessario, affiancare qualche antidolorifico, possibilmente modesto, come il paracetamolo e il destropropossifene (v.*). Farmaci analgesici puri possono essere usati da soli nei casi in cui faccia spicco il dolore. La riduzione dell'impiego dei FANS è sempre meritevole; recenti acquisizioni, infatti, attribuiscono a essi, in caso di protratta somministrazione, la stessa capacità di sollecitazione evolutiva dell'a. attribuita al cortisone. Farebbe eccezione l'ac. acetilsalicilico. Una limitazione all'impiego dei FANS a dosi piene è inoltre costituita dall'età del paziente che, se avanzata, comporta un aumento della concentrazione del farmaco. Va data pertanto, in questi casi, la preferenza ai FANS con emivita breve, quali, ad es., tolmetina, ketoprofene e naturalmente ac. acetilsalicilico.

Per quanto concerne la terapia fisica e termale, v. quanto accennato nella voce ARTROSI, coll. 1301-1303 del vol. II.

Terapia chirurgica

La terapia chirurgica va riservata ai casi di a. grave con funzionalità articolare compromessa o dolore intenso e persistente. È quindi intesa a più scopi: *a*) modificazioni mec-

caniche o statiche dei rapporti articolari; gli interventi in questo caso hanno fini sia di prevenzione che di terapia (correzione della displasia, osteotomia varizzante o valgizzante del femore a livello dell'anca e del ginocchio); *b*) modificazioni del circolo venoso locale per favorire il trofismo articolare; *c*) interventi sul dolore (patellectomia, anchilosi dell'articolazione dolente, resezioni nervose); *d*) artroprotesi: buoni risultati a livello dell'anca (la prognosi della protesi attualmente è ferma ai 10-20 anni), delle articolazioni metatarsofalangee e interfalangee; risultati ancora incerti al ginocchio e ancor più alla spalla, gomito, polso.

È ovvio che i risultati migliori sono legati a un'accurata selezione dei pazienti e della loro infermità.

Terapia di prevenzione

Le misure preventive assumono valore pratico in presenza di displasie dell'anca, causa certa del 60-70% delle coxartrosi. Si basano sui seguenti principi: consultare il medico anche per modeste limitazioni funzionali; non sovraccaricare le anche con eccessi ponderali; ricercare attività professionali e del tempo libero che non impegnino in maniera grave le articolazioni displasiche; preservare l'equilibrio tra i muscoli abduttori (medio gluteo in specie) e adduttori delle anche, modificato dalla displasia, soprattutto con terapia fisica e termale; tenere in esercizio le anche (la bicicletta è particolarmente utile).

Bibliografia

Brandt K. D., *Eular Bull.*, 1988, **2**, 19.
Calabria A. A. *et al.*, *Reumatismo*, 1986, **38**, 279.
Carcassi U., *Letteratura di aggiornamento: osteoartrosi*, in *Medicina-Riv. EMI*, 1988, **8**, 239.
Chevallard M., Colombo B., *Reumatologo*, 1986, **7**, 77.
Fassbender H. G., *Eular Bull.*, 1986, **4**, 124.
Hamerman D., *N. Engl. J. Med.*, 1989, **320**, 1322-1330, *bibl.*
Johanson N. A., *Clin. Rheum. Dis.*, 1985, **11**, 297.
Nicolazzo F. *et al.*, *Reumatologo*, 1986, **7**, 179.
Pelletier J. P., Pelletier Martel J., *Eular Bull.*, 1987, **2**, 2.
Perpignano G., Bogliolo A., *Reumatologo*, 1987, **8**, 37.
Pipitone V., *Reumatismo*, 1985, **38**, 113.
Schiavetti L., Bonomo L., *L'artrosi*, in *Malattie reumatiche*, 1986, UTET, Torino, p. 21.
Schilling F., *Eular Bull.*, 1988, **1**, 34.
Sokoloff L., *Clin. Rheum. Dis.*, 1985, **11**, 187.
Stanescu V. *et al.*, *Clin. Rheum. Dis.*, 1986, **11**, 239.
Symposium on «Osteoarthritis or Osteoarthrosis?», *Eular Bull.*, 1988, **1** (Suppl.).

LUIGI SCHIAVETTI

ASCARIDIOSI [v. vol. II, col. 1309]

Le indagini più recenti, relative al *ciclo biologico* di *Ascaris lumbricoides*, hanno evidenziato una peculiare evoluzione delle forme del parassita in ambiente esterno: dopo circa 10 giorni dalla deposizione dell'uovo si ha, infatti, la maturazione di una prima larva rabditoide, che, dopo aver subito due mute, dà origine a una terza larva strongiloide infestante (260 × 14 μm); la terza muta si completa poi a livello polmonare con la formazione di una larva (L4) di 1-2 mm e l'ultima, dopo 20-30 giorni dall'infestazione, nell'intestino del nuovo ospite, con la formazione del verme adulto.

Nel quadro della *patogenesi* dell'ascaridiosi, relativamente al danno prodotto dalle larve durante la loro migrazione nei polmoni, nelle infestazioni massive con centinaia di uova, è possibile talora l'instaurarsi di polmoniti atipiche con esito letale (Piggott *et al.*, 1970). Sempre in relazione alla carica elmintica, si può avere immunodepressione. In soggetti sensibilizzati, tra le diverse manifestazioni allergiche che si possono manifestare nei confronti delle larve o dei vermi adulti, non rari sono i casi di dispnea, asma e spasmi bronchiali. Relativamente, infine, alla patologia legata a fenomeni erratici dei vermi adulti, va menzionata la possibilità di invasione del parenchima epatico (con risalita dall'intestino e passaggio attraverso le vie biliari), con il formarsi di ascessi più o meno estesi, conseguenti alla morte *in situ* del parassita.

L'a., pur evidenziando una prevalenza sostanzialmente immutata rispetto al passato, in relazione soprattutto al troppo basso tenore di vita delle popolazioni e alle condizioni climatiche, molto favorevoli a una rapida maturazione delle larve in ambiente esterno, è oggi largamente diffusa nelle zone tropicali e subtropicali, e maggiormente tra i bambini d'età compresa tra i 2 e i 10 anni. Nei paesi industrializzati, invece, il notevole innalzamento delle condizioni socioeconomiche e l'abbandono dell'utilizzazione delle feci umane come concime, ha ridotto drasticamente la diffusione del parassita, determinandone, in vaste aree, la completa scomparsa. In Italia, in particolare, si stima in meno di 20.000 il numero dei soggetti, per lo più bambini, colpiti ogni anno da questa elmintiasi. È stata infine messa in evidenza la possibilità di infestazioni umane con l'ascaride del maiale, *Ascaris suum* (Davies *et al.*, 1978; Toffs, 1985), distinguibile da *A. lumbricoides* solo sulla base degli isoenzimi prodotti e su aspetti morfologici di tipo ultrastrutturale.

Nella *terapia*, farmaco d'elezione si è dimostrato il *pirantel pamoato* nella dose di 11 mg/kg (massimo 1 g) somministrato in dose unica. In alternativa può essere usato il *mebendazolo* (100 mg, 2 volte al dì per 3 giorni consecutivi, sia negli adulti che nei bambini) e altrettanto efficacemente l'*albendazolo* (400 mg, in dose unica). Vanno inoltre ricordati, per la loro efficacia,, anche la *piperazina citrato* nella dose di 3,5 *g/die* per 2 giorni (dose pediatrica: 75 mg/kg/*die*), il *levamisolo*, nella dose unica di 4 mg/kg e il *ciclobendazolo*, nuovo derivato del benzimidazolo con manifesta azione specifica antiascaride. L'utilizzazione di tali farmaci può essere effettuata indipendentemente dall'ingestione di cibo e in nessun caso richiede il trattamento del paziente con purganti.

Bibliografia

Beaver P. C., Jung R. C., Cupp E. W., *Clinical Parasitology*, 1984, 9 ed., Lea & Febiger, Philadelphia.
Davies N. J., Goldsmid J. M., *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1978; **72**, 107.
Piggott J., Hansbarger E. A. jr., Neafie R. C., *Am. J. Clin. Pathol.*, 1970, **53**, 223.
Taffs L. E., *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1985, **79**, 732.
Warren K. S., Mahmoud A. A. F., *Tropical and Geographical Medicine*, 1984, McGraw-Hill, New York, p. 347.

GIANFRANCO BORTOLETTI

ASCITE [v. vol. II, col. 1336]

Ruolo terapeutico dei diuretici e della paracentesi

Negli ultimi 20 anni, la terapia dell'ascite si è sostanzialmente basata sulla restrizione del sodio nella dieta e sulla somministrazione di farmaci saluretici. È stata invece praticamente abbandonata, perché ritenuta meno efficace e potenzialmente rischiosa, la pratica della paracentesi evacuativa, che costituiva, prima che fossero disponibili i moderni diuretici dell'ansa di Henle, l'unico efficace trattamento dei versamenti ascitici cospicui.

Alcuni recenti studi controllati (cfr. *Lancet*, 1988) suggeriscono peraltro una revisione dell'impostazione sopra descritta, indicando che la paracentesi evacuativa, eventualmente associata all'infusione endovenosa di albumina, è in realtà una forma di trattamento dell'a. non soltanto efficace, ma, se correttamente eseguita, sostanzialmente sicura

e, comunque, meno soggetta a complicazioni di quanto non sia il trattamento diuretico. In particolare, la paracentesi risulterebbe efficace praticamente nella totalità dei casi di a. (forse con l'unica eccezione dei versamenti compartimentalizzati), contro una quota di successo dei diuretici non superiore, in alcuni studi, al 70%. Rispetto a questi ultimi, per giunta, essa avrebbe un effetto più rapido e consentirebbe una degenza in ospedale assai meno protratta. Oltre a ciò, sembra accertato che l'evacuazione della raccolta liquida attraverso la paracentesi riduca, rispetto al trattamento diuretico, il rischio di squilibri elettrolitici, di alterazioni della funzione renale e di encefalopatia epatica. Ciò rivestirebbe particolare importanza soprattutto nel caso di pazienti cirrotici senza edemi periferici, nei quali l'eliminazione del liquido ascitico attraverso la diuresi farmacologica causa una netta diminuzione del volume plasmatico e quindi (forse per intervento del sistema renina-angiotensina) frequenti alterazioni dell'equilibrio elettrolitico e della funzione renale. In questi pazienti, la paracentesi evacuativa risulterebbe meglio tollerata, perché capace di rimuovere il versamento peritoneale in modo diretto, e non attraverso una fase ipovolemica conseguente a un'aumentata eliminazione di liquidi (ed elettroliti) con le urine.

Un ulteriore elemento di «riabilitazione» della paracentesi evacuativa come trattamento dell'a. clinicamente rilevante è costituito dall'osservazione, solo di recente confermata, che la ricomparsa del versamento addominale si ha in media nel 50% dei soggetti trattati, cioè nella stessa proporzione in cui si osserva dopo correzione diuretica.

Bibliografia

Black M., Friedman A. C., *Ann. Intern. Med.*, 1989, **110**, 253.
Ginés P. *et al.*, *Gastroenterology*, 1987, **93**, 234.
Ginés P. *et al.*, *Gastroenterology*, 1988, **94**, 1493.
Kao H. W. *et al.*, *Hepatology*, 1985, **5**, 403.
Lancet, 1988, **1**, 775.
Pinto P. C. *et al.*, *Hepatology*, 1988, **8**, 207.
Quintero E. *et al.*, *Lancet*, 1985, **1**, 611.
Salerno F. *et al.*, *J. Hepatol.*, 1987, **5**, 102.
Simon D. M. *et al.*, *Hepatology*, 1987, **7**, 423.

Correzione chirurgica dell'ascite

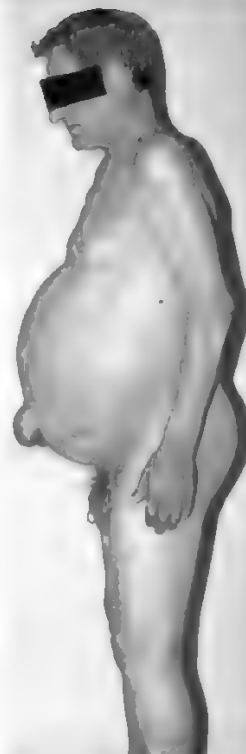
I tentativi chirurgici di combattere l'a. datano a 100 anni.

Essi sono stati condotti secondo diverse direttive, tese ad aumentare la superficie di assorbimento dell'a., a derivare il liquido ascitico nel sistema venoso (SPV: *shunt peritoneo-venous*), a prevenire la formazione del versamento o a favorire la derivazione della linfa epatica e infine a ridurre la pressione portale.

Con tutti questi metodi, per ragioni diverse, la chirurgia ha fallito l'obiettivo fino al 1974 (Decaux *et al.*, 1987), quando è entrata in funzione la barovalvola unidirezionale a bassa pressione di LeVeen che ha consentito di rendere duraturo il funzionamento di uno *shunt* artificiale sottocutaneo, tra cavità peritoneale e sistema della vena cava superiore.

Indicazioni e limitazioni dell'SPV

In linea generale, il trattamento chirurgico dell'a. con SPV trova indicazione in tutti i casi in cui un versamento peritoneale di entità tale da costituire un fattore di invalidità si dimostra refrattario alla terapia medico-dietetica e alla paracentesi (fig. 1). D'altro canto l'SPV ha diverse controindicazioni. Controindicazione definitiva è, ad es., l'insufficienza epatica grave, dove l'a. non è che un momento di una malattia allo stadio terminale. Diversi chirurghi, fra cui chi scrive, non operano inoltre pazienti con bilirubinemia superiore ai 6 mg/100 ml e con attività protrombinica inferiore al 30%. Il coma e l'encefalopatia epatica non connessi

Fig. 1. A. incoercibile complicata da ernia ombelicale.

all'uso incongruo di diuretici, così come la necrosi tubulare e l'a. emorragica, sono altrettante controindicazioni formali all'intervento.

È invece una controindicazione a termine l'a. infetta che colpisce il 5-10% dei pazienti candidati all'SPV, spontaneamente o dopo laparotomia. L'infezione può essere in questi casi debellata con la rimozione della collezione liquida seguita da lavaggio peritoneale con antibiotici. Un'altra controindicazione a termine è una cardiopatia responsabile di un'elevata pressione nel territorio della vena cava superiore che blocca il funzionamento dell'SPV.

Viceversa, non è più considerata una controindicazione un precedente atto chirurgico, anche se può verificarsi una limitazione settoriale del recupero, con sacche residue di a. dovute alle aderenze. Nemmeno gli antecedenti emorragici per rottura di varici esofagee vengono più considerati una controindicazione, dacché l'esperienza ha dimostrato che il rischio di recidiva dopo SPV non è superiore a quello insito nella storia naturale della malattia.

Tra i limiti dell'SPV era stato ipotizzato un rialzo della pressione portale a seguito del marcato aumento della gittata cardiaca indotto dal recupero dell'a. L'esperienza ha peraltro dimostrato che ciò non è vero, perché si verifica esattamente il contrario per la ridotta viscosità ematica legata alla caduta dell'Ht. L'ostacolo opposto all'afflusso portale viene ridotto più dell'aumento dell'afflusso stesso e la pressione portale cade di 1 cm H_2O per ogni 3 punti percentuali di calo dell'Ht.

Protesi per SPV e modalità di impianto

Di massima l'intervento viene eseguito in anestesia locale e neuroleptoanalgesia. Ma non è raro osservare l'insorgenza di tremori, disorientamento e agitazione, epifenomeni sgraditi del blocco dei sistemi corticali inibitori, particolarmente sensibili all'anestetico locale nei pazienti con encefalopatia funzionale.

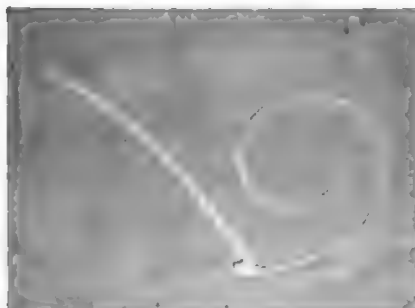



Fig. 2. Lo *shunt* PV di LeVeen.

Fig. 3. Lo *shunt* PV di Storz-Denver.

Per la fragilità vasale e il deficit emocoagulativo dei cirrotici, le infiltrazioni di anestetico e lo scollamento dei tessuti inducono ecchimosi ed ematomi che possono attivare una coagulopatia da consumo (CID).

Per queste ragioni può essere preferibile l'anestesia generale, calibrata a un basso dosaggio farmacologico.

Gli apparecchi per SPV attualmente in produzione, LeVeen (fig. 2), Storz-Denver (fig. 3) e Cordis-Hakim, sono costruiti in silicone e constano di una barovalvola unidire-

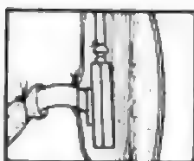
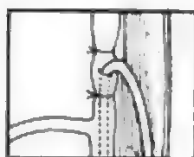
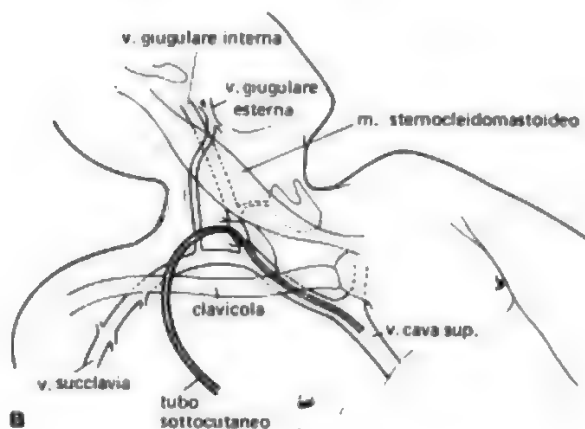
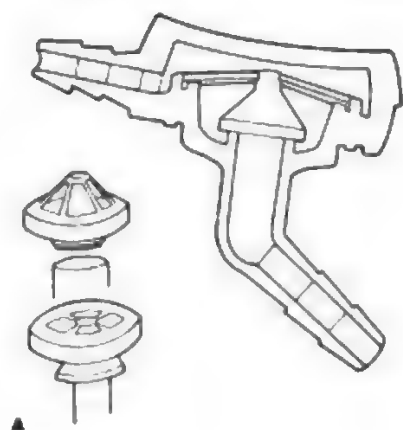



Fig. 4. *Shunt* peritoneo-venoso secondo LeVeen, per ascite refrattaria. A) Valvola di LeVeen. B) Impianto del catetere in giugulare. C) *Shunt* peritoneo-venoso in sede. D) Assetto completo dell'apparato. (*Da Zannini, Chirurgia Generale, 1985*).

zionale, di un catetere peritoneale fenestrato e uno venoso. Gli ultimi due apparecchi sono dotati di pompe.

La destinazione della raccolta ascitica è verso i distretti a bassa pressione come la vena cava superiore, l'atrio destro e la vena cava inferiore sopradiaframmatica, mediante una vena apicotoracica (succlavia-cefalica) o basicervicale (giugulare interna o esterna) o la grande safena e l'epigastrica inferiore. Nella fig. 4 è descritto schematicamente l'impianto di uno *shunt* peritoneo-venoso secondo LeVeen.

Ogni manovra va compiuta con il massimo rispetto dell'asepsi dei tessuti e dell'emostasi (anche mediante impiego di colla di fibrina).

La rianimazione peroperatoria è semplice e consiste nella perfusione lenta di 500-1000 ml di soluzione glicosata isotonica, senza ricorso routinario al plasma congelato e/o a frazioni coagulanti.

Effetti a breve termine dell'SPV

Gli effetti a breve termine dell'SPV sono strettamente correlati con lo squilibrio emodinamico tipico del cirrotico ascitico in fase idroritentiva, che può essere assimilato a una condizione di «shock lento» e che viene definito come ipervolemia insufficiente.

È noto come la componente liquida extracellulare e il sodio totale siano aumentati in questi malati, e come la quota intravasale di entrambi sia ridotta a vantaggio di quella interstiziale. E questo a causa di tre principali cofattori, quali l'iponchia plasmatica, il danno endoteliale e la ipertensione portale.

L'SPV ristabilisce una volemia efficace che si traduce in effetti ormonali e renali interdipendenti. All'aumento della massa circolante, delle pressioni nel cuore destro e nel territorio arterioso polmonare, corrispondono una diminuzione delle resistenze polmonari e periferiche e un aumento della gittata sistolica del ventricolo sinistro.

Nel rene, la filtrazione glomerulare aumenta anche in ragione dell'emodiluizione con conseguente e drastica promozione della diuresi che, se stimolata anche per via farmacologica, può raggiungere e superare i 6 l/24 h.

Si associano il riequilibrio della natriuresi e degli ionogrammi sanguigni e urinari, mentre il peso e la circonferenza addominale si riducono per la scomparsa dell'a.

Nei cirrotici è peraltro inevitabile la diminuzione dei fattori del complesso protrombinico, del fibrinogeno e delle piastrine a 24-48 h dall'applicazione di uno SPV. Nel 90% dei casi si ha una coagulazione intravascolare disseminata (CID), anche definita CPS (coagulopatia post-*shunt*), che si arresta allo stadio subclinico, ed è unicamente svelata dai dati di laboratorio.

Essa ha il massimo della sua espressione in terza giornata, tende spontaneamente a decrescere dopo la prima settimana, e scompare entro due settimane, forse per la diminuzione del trasporto di liquido ascitico nel sangue e la caduta dei fattori procoagulanti, o per l'aumento della clearance dei fattori procoagulanti a opera del sistema reticoloendoteliale.

In alcuni casi, si verifica una CID clinica con comparsa di microtrombi da sequestro dei fattori della coagulazione e delle piastrine. Il consumo di questi fattori può sfociare in episodi emorragici (coagulopatia di consumo).

Il meccanismo patogenetico della CID è tutt'altro che chiarito. Nell'epatopaziente esiste una piastrinopenia a genesi composita, un'alterata o ridotta sintesi dei fattori della coagulazione I, II, V, VII, IX, X e degli inibitori della coagulazione, antitrombina III, proteina C, eparina, inibitore del C1. Esiste inoltre una ridotta clearance dei fattori IX e X attivati, degli attivatori del plasminogeno, delle tromboplastine tessutali, dei PDF, e delle endotossine intestinali per la ridotta attività del sistema reticoloendoteliale epatico. Il fenomeno dell'emodiluizione non è idoneo di per sé a spiegare la caduta dei fattori coagulativi, che invece sembrerebbe riferibile a una diretta e rapida infusione dei fattori procoagulanti.

La CID richiede un'attenta terapia rivolta al pronto reintegro dei fattori deficitari con concentrati di elementi figurati, plasma fresco, ac. ε-aminocaproico e/o blocco temporaneo dell'SPV.

Dopo l'intervento di SPV, la ripresa dell'assunzione di liquidi è immediata, mentre quella di un'alimentazione con il sale, sempre tanto attesa dal paziente, è condizionata dagli ionogrammi: di solito viene attivata dopo la 15ª giornata postoperatoria con dosi di 2-6 g di cloruro di sodio/*die*.

Risultati a lungo termine

La disprotidemia, l'ipoalbuminemia e la ridotta blastizzazione linfocitaria nel cirrotico non sono strettamente correlate con il grado di insufficienza epatica, ma sembrano dipendere piuttosto dallo stato nutrizionale, che è più gramo nel cirrotico ascitico (per una riduzione dell'appetito legata al senso di ingombro addominale oltre che alla scarsa appetibilità delle diete iposodiche) o, nel caso dei linfociti, da un'aumentata distruzione intrasplenica degli stessi, secondaria alla stasi splenica forse favorita dall'a. Per tali ragioni questi parametri tendono a migliorare dopo correzione dell'a. con SPV.

Viceversa, la protrombinemia, la proaccelerinemia, nonché la bilirubinemia, sono più strettamente correlate con il grado di insufficienza epatica, e non risentono in genere del trattamento con SPV.

Eliminata l'a. attraverso un SPV, è normale assistere a un aumento dell'appetito, grazie anche al ripristino del sale nella dieta e del libero uso dei liquidi, con miglioramento dello stato nutrizionale e del tasso di albumina plasmatica, tale da far pensare più a un aumento reale di introduzione e di sintesi che a un semplice riciclo attraverso l'SPV.

Quanto sopra esposto trova conferma nei risultati di alcuni recenti studi. Con l'esame dei parametri eseguito prima e dopo un anno dall'applicazione dell'SPV, risulta che la protrombina, la proaccelerina e la bilirubina non subiscono modificazioni di rilievo, ma si assiste sempre a un aumento dell'albuminemia e della blastizzazione linfocitaria.

Gli epatopatici ascitici con SPV raggiungono i 12 mesi di sopravvivenza, nelle varie casistiche, in proporzioni variabili dal 44 all'82% dei casi, con una mortalità operatoria compresa fra il 9 e il 20%. In alcune serie la sopravvivenza a 2 anni rimane sostanzialmente invariata rispetto a quella a un anno, mentre nelle altre si riduce fino al 24%.

Nell'11% circa di quelli che definiamo «pazienti a lungo sopravvissuti», si verificano due eventi, presumibilmente concatenati: lo sviluppo di una peritonite incapsulante cronica, senza sintomi subiettivi importanti, e l'arresto di neoformazione di liquido e la conseguente inattività dell'SPV.

Bibliografia

Decaux G., Cauchie P. *et al.*, *Br. Med. J.*, 1987, **7**, 522.
Franco D., Cortesse A. *et al.*, *Gastroent. Clin. Biol.*, 1981, **5**, 393.
Giordani M., *L'emodiluizione normo-volemica*, 1981, CIC, Roma.
Giordani M., *Lo shunting peritoneovenoso*, 1984, CIC, Roma.
Giordani M., Ghera M. *et al.*, *Chir. epatobiliare*, 1983, **2**, 215.
LeVeen H. H., *Current Status of Peritoneovenous Shunt*, in *Adv. Hep. Bil. Pancr. Surgery*, 1984, Year Book, New York.
LeVeen H. H. *et al.*, *Ann. Surg.*, 1987, **205**, 305.

LeVeen H. H., Christoudias G. *et al.*, *Ann. Surg.*, 1974, **180**, 580.
Zannini G., *Chirurgia Generale*, 1985, USES, Firenze.

MARIO GIORDANI

ASMA BRONCHIALE [v. vol. II, col. 1373]

SOMMARIO

Etiopatogenesi

Le più recenti acquisizioni in tema di etiopatogenesi dell'asma bronchiale riguardano i meccanismi della broncoreattività, specifica e aspecifica.

Come è noto da tempo, nell'a. b. estrinseco, a etiopatogenesi allergica, l'esposizione all'allergene specifico provoca la liberazione o la produzione di numerosi mediatori chimici (che negli ultimi anni sono stati meglio precisati), responsabili di una *reattività bronchiale specifica* (RBS) e di una vera e propria «flogosi allergica».

Più recentemente è stato dimostrato che alla base di tutte le forme di a. b., indipendentemente dalla loro etiopatogenesi, esiste una *reattività bronchiale aspecifica* (RBA), in parte geneticamente determinata e in parte acquisita. Tra i fattori acquisiti, si distinguono quelli che sono in grado di produrre una RBA (ad es., fattori infettivi, soprattutto virali) e quelli che provocano soltanto una risposta broncostenotica temporanea: farmacologici (inalazione di istamina, metacolina, etc.); fisici (inalazione di smog, nebbia ultrasonica di H_2O, polveri inerti, etc.); fisiologici (esercizio fisico; manovre respiratorie brusche, etc.); chimici (sostanze irritanti micromolecolari: ozono, isocianati, etc.; soluzioni iper- o iposmotiche, etc.).

Molte nuove acquisizioni dimostrano l'esistenza di stretti rapporti tra reattività bronchiale specifica e aspecifica.

Broncoreattività specifica.

Nell'a. b. a etiopatogenesi allergica sono operanti immunoreazioni patogene di tipo I, IgE-mediate. La principale caratteristica immunobiologica delle IgE è quella di fissarsi, tramite specifici recettori, ai mastociti e ai basofili. Il mastocita umano contiene almeno 130.000 recettori di superficie, che possono legare specificamente il *domain* C4 del frammento Fc delle IgE. I mastociti sono diffusamente presenti nelle mucose e nei tessuti connettivi, soprattutto negli apparati che vengono più a contatto con l'ambiente esterno, come l'apparato respiratorio, ove si ritrovano in concentrazioni di circa $20.000/mm^3$. I mediatori chimici mastocitari rilasciati in corso di immunoreazioni IgE-mediate possono essere distinti in *mediatori granuloassociati* (preformati nei granuli) e *mediatori membranoderivati* (neoformati). Oltre a questi mediatori chimici primari, ve ne sono altri, «secondari», cosiddetti in quanto rilasciati in seguito all'azione dei mediatori primari su vari elementi cellulari o su vari sistemi biologici (tab. I).

Gli eventi associati all'attivazione mastocitaria possono essere distinti in 3 fasi:

a) *fase immediata*, prodotta dall'istamina, dalla PGD_2 e dai leucotrieni C_4, D_4 ed E_4;

b) *fase tardiva*, che compare dopo ore e si risolve anche dopo giorni, dovuta all'infiltrazione neutrofila, causata dall'azione di vari fattori chemiotattici (leucotriene B_4, NCF, etc.);

TAB. I. MEDIATORI LIBERATI IN CORSO DI IMMUNOREAZIONI IgE-MEDIATE

Mediatori primari
- A) *Mediatori granuloassociati (preformati)*
  - Istamina
  - Fattori chemiotattici per i neutrofili (NCF-A) e gli eosinofili (ECF-A)
  - Enzimi (callicreina, chinasi, arilsulfatasi, etc.)
  - Proteoglicani (eparina, condroitinsolfato, dermatansolfato)
- B) *Mediatori membranoderivati (neoformati)*
  - Fattore attivante piastrinico (PAF/AGEPC)
  - Derivati dal metabolismo dell'ac. arachidonico:
    - via della cicloossigenasi: PGD_2
    - via della lipossigenasi: leucotrieni

Mediatori secondari
- A) *Di origine cellulare*
  - Origine dai neutrofili: prodotti tossici dell'O_2 (anione superossido, etc.), TXA_2, HETE, LTB_4, LTC_4
  - Origine dagli eosinofili: proteina basica maggiore (MBP), proteina cationica (ECP), PGE_2, HETE, LTB_4, LTC_4
  - Origine dalle piastrine: serotonina, fattore piastrinico 4, TXA_2
  - Origine da altri elementi cellulari (monociti/macrofagi, etc.)
- B) *Di origine extracellulare*
  - Da attivazione complementare
  - Da attivazione del sistema della coagulazione
  - Da attivazione del sistema fibrinolitico
  - Da attivazione del sistema kininogeno/kinine

c) *fase flogistica*, subacuta e cronica, che compare dopo molte ore ed è dovuta essenzialmente a un'infiltrazione da parte di eosinofili e monociti, richiamati dall'ECF e dal leucotriene B_4. Da notare, in proposito, che i casi di *asma difasico* (con una seconda reazione tardiva dopo l'esposizione all'allergene) si ritengono attualmente dovuti alla *flogosi allergica* prodotta dai mediatori chimici.

Deve essere considerata, inoltre, l'azione dei *mediatori secondari*, di origine cellulare (prodotti da neutrofili, eosinofili, piastrine, etc.) o extracellulare (coinvolgimento dei sistemi del complemento, della coagulazione, della fibrinolisi e del sistema kininogeno/kinine), per cui il processo conseguente a uno stimolo primario si mantiene con meccanismo autonomo.

Infine, va tenuto presente il ruolo dei *neuropeptidi*, cioè di peptidi che fungono da neurotrasmettitori, in grado di trasmettere segnali, non soltanto tra cellule nervose, ma anche tra cellule nervose e altri elementi cellulari. Ad es., la *sostanza P*, liberata a livello dei terminali sinaptici periferici (localizzati, tra l'altro, nei vasi sanguigni e sui mastociti), facilita la degranulazione mastocitaria, mentre il VIP (*Vasoactive Intestinal Polypeptide*) svolge un'azione inversa, stabilizzando la membrana mastocitaria.

Broncoreattività aspecifica

La tab. II riassume i principali fattori patogenetici della broncoreattività aspecifica.

Per quanto concerne la *regolazione nervosa della broncomotilità*, uno squilibrio può essere prodotto da un'iperattività vagale, da un deficit β_2-adrenergico, da un'iperresponsività α-adrenergica, ovvero da un'alterazione del sistema inibitorio non adrenergico-non colinergico (NANC); riguardo alla *regolazione chimica*, uno squilibrio può essere prodotto, invece, da uno sbilanciamento del sistema dei metaboliti dell'ac. arachidonico.

Con il termine di *instabilità mastocitaria* si intende una particolare facilità all'attivazione mastocitaria sotto l'influenza di stimoli diversi, anche non sufficienti nella grande maggioranza degli individui. È noto che nelle vie aeree i

TAB. II. PRINCIPALI FATTORI PATOGENETICI DELLA BRONCOREATTIVITÀ ASPECIFICA

A) *Squilibrio della regolazione nervosa e chimica della broncomotilità*
Iperattività vagale
Deficit dei recettori β_2-adrenergici bronchiali
Iperresponsività α-adrenergica
Alterazione di un sistema inibitorio non adrenergico-non colinergico
Sbilanciamento dei rapporti tra i vari derivati dell'ac. arachidonico
B) *Instabilità mastocitaria, con facilitata liberazione di mediatori*
C) *Alterazioni delle strutture epiteliali, mucose e sottomucose dei bronchi*
D) *Anomalie della muscolatura liscia bronchiale*

mastociti si ritrovano in gran numero, localizzati tra le cellule mucose, sotto la membrana basale, in prossimità dei vasi e nelle ghiandole della sottomucosa, nel lume bronchiale e nel tessuto alveolare. Negli asmatici si riscontra un numero assai ridotto di mastociti integri nella mucosa bronchiale, a dimostrazione dell'intervento di una massiccia degranulazione mastocitaria nelle crisi asmatiche.

È poi dimostrato, nella genesi della broncoreattività aspecifica, il ruolo di *alterazioni delle strutture epiteliali, mucose e sottomucose bronchiali*. Infatti, pressoché in tutte le forme di a. b., in misura maggiore o minore a seconda dell'etiopatogenesi, si riscontrano:

diminuzione del numero delle ciglia (fino al cosiddetto «epitelio calvo»);

diminuzione della clearance mucociliare e, quindi, della velocità di trasporto del muco;

aumento della produzione di muco (per incremento delle cellule caliciformi e iperplasia delle ghiandole sottomucose);

variazioni delle proprietà viscoelastiche del muco, che diviene più viscoso, per diminuzione di acqua (dal 95 al 92% circa) e per un legame più stabile con le glicoproteine;

edema e infiltrazione della mucosa, per azione di fattori chemiotattici di derivazione mastocitaria;

desquamazione epiteliale, con aumentata permeabilità della mucosa (e conseguente maggior assorbimento di sostanze allergeniche e irritanti) e con «smascheramento» dei recettori di irritazione.

Tra i fattori che possono produrre una broncoreattività aspecifica agendo a livello della muscolatura liscia dei bronchi, sono da considerare le *alterazioni primitive dei meccanismi di controllo della concentrazione del calcio*. In questi casi, stimoli diversi possono facilitare la liberazione di Ca^{2+} dai depositi (mitocondri, microsomi, reticolo sarcoplasmatico), provocare l'apertura dei «canali del calcio», favorire la penetrazione di ioni Ca^{2+}, che si legano a un recettore proteico (calmodulina) che regola l'attività dell'ATPasi. Viene così attivata una via energetica ATP-dipendente, facilitando lo scorrimento dei filamenti di actina sui filamenti di miosina e, quindi, la contrazione della muscolatura liscia.

Tra i vari fattori della broncoreattività aspecifica degli asmatici, è stata poi ipotizzata una *modificazione della muscolatura liscia bronchiale* dal tipo «unità multiple» (in cui le fibre agiscono in modo indipendente l'una dall'altra, sono prive di un tono basale e non rispondono allo stiramento con la contrazione) al tipo «unità singola» (in cui le fibre si comportano come un *continuum*, posseggono un tono basale e rispondono con la contrazione allo stiramento). Ciò comporterebbe un'aumentata attività contrattile spontanea e un'esaltata risposta ai segnali di controllo neuromuscolare.

È attualmente assai discusso se la reattività bronchiale aspecifica sia geneticamente trasmessa ovvero acquisita.

A favore dell'esistenza di *fattori genetici* della RBA sono i seguenti dati:

a) una RBA si riscontra nel 50% circa dei genitori sani e in una discreta percentuale di familiari di 1° grado dei pazienti asmatici, mentre nella popolazione generale una RBA si può osservare solo nel 10-15% dei casi;

b) la concordanza per RBA appare significativamente più alta nei gemelli monozigoti rispetto ai dizigoti, anche se sono riportati in letteratura dati discordanti;

c) in alcune specie animali (cavie, ratti, etc.) esistono ceppi predisposti alla RBA.

Comunque, i dati a disposizione sembrano indicare che si eredita soltanto la tendenza allo sviluppo della RBA, per la cui estrinsecazione occorrono adeguati stimoli esogeni.

Invece, a favore dell'esistenza di *fattori acquisiti* (infettivi o irritativi) sono le osservazioni sull'insorgenza in soggetti:

a) con pregressa virosi acuta delle vie respiratorie;

b) sottoposti a vaccinazioni con virus attenuati;

c) esposti, soprattutto per motivi professionali, a gas, polveri o sostanze irritanti micromolecolari.

Gli stimoli flogistici (soprattutto virali) o irritativi (ad es., l'ozono) potrebbero indurre una RBA tramite le seguenti tappe:

1) induzione della liberazione da parte delle cellule epiteliali, di fattori chemiotattici, come l'LTB_4;

2) infiltrazione di neutrofili nell'epitelio delle vie aeree;

3) produzione e liberazione, da parte dei neutrofili, di vari metaboliti dell'ac. arachidonico (PGs, HETE, LTs, etc.), che aumentano la contrattilità bronchiale.

Secondo queste ipotesi, pertanto, l'a. b. sarebbe da considerare, almeno come momento iniziale, una «malattia dell'epitelio».

Rapporti tra broncoreattività specifica e aspecifica

Numerosi dati, clinici e sperimentali, dimostrano l'esistenza di stretti rapporti tra la reattività bronchiale specifica e quella aspecifica:

a) in alcuni modelli sperimentali di a. b. allergico (cane, scimmia, gatto), la RBA aumenta parallelamente alla sensibilizzazione allergica;

b) i soggetti con a. b. allergico presentano una RBA nettamente maggiore rispetto ai normali e agli allergopatici con sola rinopatia;

c) nell'a. b. allergico da pollini la RBA aumenta durante il periodo della fioritura delle piante cui i pazienti sono sensibili;

d) i test di provocazione bronchiale con allergeni possono indurre un aumento della RBA, spesso protratto per più mesi;

e) l'allontanamento del paziente dall'allergene determina, invece, un netto miglioramento della RBA;

f) un trattamento protratto con disodiocromoglicato può prevenire, nei pollinosici, l'aumento stagionale della RBA;

g) l'immunoterapia specifica provoca spesso una diminuzione della RBA (ad es., da esercizio fisico);

h) le reazioni IgE-mediate possono potenziare la RBA, attraverso la flogosi allergica.

Quanto ai meccanismi di interferenza, essi appaiono essenzialmente unidirezionali, in quanto è soprattutto la broncoreattività specifica che influenza quella aspecifica, per azione dei mediatori ad azione flogogena.

Fisiopatologia

Una delle fondamentali caratteristiche fisiopatologiche dell'a. b. è rappresentata dalla *reversibilità* dell'ostruzione delle vie aeree (centrali o periferiche).

Si possono distinguere diverse forme di reversibilità:

1) una forma di reversibilità *spontanea*, ben documentata da un punto di vista clinico;

2) una forma di reversibilità *provocata da alcuni processi morbosi* (ad es. epatite virale, linfoma di Hodgkin). Si è in presenza, in questi casi, dei cosiddetti «antagonismi morbosi», in quanto la comparsa di una malattia può determinare la remissione, ovvero la scomparsa, di un'altro processo morboso preesistente;

3) una forma di reversibilità *indotta dai medicamenti* usati nella terapia dell'asma bronchiale (simpaticomimetici, parasimpaticolitici, teofillinici, corticosteroidi, etc.).

La reversibilità può essere, inoltre, *totale* o *parziale*. Se parziale, la componente reversibile può essere sia di notevole che di scarsa entità. Essa può verificarsi dopo adeguato trattamento, sia *immediatamente* (*fast responders*) sia *tardivamente*, talvolta dopo settimane, o anche, secondo nostre osservazioni, dopo alcuni mesi (*slow responders*).

Dal punto di vista pratico, lo studio della reversibilità dell'a. b. permette di individuare forme clinicofunzionali diverse, che richiedono differenti interventi terapeutici. Secondo de Kock (1979), si possono distinguere, fra i pazienti affetti da malattia ostruttiva bronchiale, 3 grandi gruppi:

1) pazienti nei quali sono presenti episodi di broncostruzione *totalmente reversibile*, spontaneamente o dopo terapia (a. b. propriamente detto);

2) pazienti con ostruzione delle vie aeree *parzialmente reversibile* (le prove di funzionalità respiratoria raggiungono almeno l'80% dei valori teorici, dopo che sia stata eseguita una terapia ottimale);

3) pazienti con broncostruzione *irreversibile*, con lesioni parenchimali e minime variazioni spontanee o in risposta al trattamento (casi tipici di enfisema polmonare).

La classificazione sopra esposta permette anche una visione dinamica dell'evoluzione di ogni singolo caso, con possibilità di progressivo passaggio nel tempo da una situazione broncostruttiva reversibile (totale o parziale) a una irreversibile.

Terapia

Nel trattamento dell'a. b. sono stati posti a disposizione del medico, negli ultimi anni, nuovi presidi, a carattere sia preventivo sia curativo. La precisazione, quando possibile, dei fattori scatenanti e dei meccanismi patogenetici che determinano l'insorgenza e il mantenimento delle sindromi asmatiche rappresenta, in ogni caso, la premessa indispensabile per una corretta impostazione terapeutica.

Trattamento specifico

Nei casi di a. b. in cui siano stati individuati i fattori etiologici responsabili delle manifestazioni cliniche, vanno attuati quei provvedimenti che consentono di eliminare o ridurre l'esposizione agli allergeni responsabili o di controllarne gli effetti biologici (immunoterapia specifica).

L'*eliminazione dell'esposizione agli allergeni* responsabili della sensibilizzazione rappresenta pur sempre, qualora realizzabile, il metodo di elezione, in grado di ridurre gradualmente la reattività bronchiale.

L'*immunoterapia specifica* (*trattamento iposensibilizzante specifico*), che consiste nella somministrazione di estratti allergenici per via sottocutanea a dosi progressivamente crescenti, si dimostra efficace nell'80% dei casi di a. b. a patogenesi allergica.

Trattamento aspecifico

La terapia aspecifica dell'a. b., che viene adottata allorché non sia possibile la precisazione dei fattori etiologici, ovvero come coadiuvante della terapia specifica, deve essere diretta verso i numerosi fattori che concorrono, in varia associazione, al determinismo della bronchiolostenosi.

Numerosi sono i farmaci impiegati o proposti nella terapia dell'attacco asmatico acuto, anche perché un intervento farmacologico appare possibile, almeno in teoria, in ciascun momento patogenetico della crisi asmatica, sfruttando precisi meccanismi d'azione dei farmaci stessi. Soltanto pochi farmaci, peraltro, dimostrano una reale efficacia, documentata da studi rigorosamente controllati, mentre alcuni sono stati ormai abbandonati e altri, di impiego sperimentale, non sono stati ancora introdotti nella pratica clinica.

D'altra parte, deve essere ricordato che gli asmatici rappresentano un gruppo estremamente eterogeneo di pazienti, in cui si possono riscontrare: *a*) diversi fattori scatenanti della crisi asmatica; *b*) diversa localizzazione dell'ostruzione delle vie aeree; *c*) diverso grado di reversibilità; *d*) diversa risposta terapeutica ai vari trattamenti; *e*) diversa suscettibilità agli effetti collaterali dei farmaci stessi.

Da queste premesse deriva la necessità pratica di attuare la terapia della crisi asmatica con più farmaci a diverso meccanismo d'azione, in modo da realizzare una vera e propria strategia terapeutica personalizzata. La condotta terapeutica, inoltre, dovrebbe essere impostata non soltanto sulla base dei dati clinici (che possono rivelarsi poco indicativi nella cosiddetta *danger phase*, in cui i reperti obiettivi divengono spesso molto scarsi), ma sulla base di alcuni parametri funzionali. Ciò, ovviamente, è più facilmente realizzabile in ambiente ospedaliero; in ogni caso, comunque, alcune attrezzature semplici ed economiche, ma sufficientemente indicative, come quelle per la rilevazione del picco del flusso espiratorio (PEFR), sono alla portata di qualsiasi medico.

Farmaci ad azione preventiva (stabilizzatori della membrana mastocitaria)

Tra i farmaci ad azione preventiva, il primo posto spetta senz'altro al *cromoglicato disodico* (v*.) (SCG), un cromone derivato dalla kellina. Esso possiede una notevole efficacia nel prevenire l'insorgenza delle crisi asmatiche, spontanee o indotte da test di provocazione specifica (allergeni) o aspecifica (istamina, metacolina, nebbia ultrasonica, esercizio fisico, etc.), nonché nell'inibire la liberazione di istamina *in vitro*, in vari modelli sperimentali. Viceversa, il farmaco è inefficace nelle crisi asmatiche in atto; infatti il SCG non possiede attività broncodilatatrice diretta, né evidente attività antagonista nei confronti dei mediatori chimici. Esso agisce, fondamentalmente, mediante un'azione stabilizzante sulla membrana mastocitaria, con conseguente inibizione (o riduzione) della degranulazione mastocitaria e della liberazione dei mediatori chimici, indipendentemente dalla natura dello stimolo degranulante. Nella terapia di mantenimento dell'a. b., il SCG viene somministrato per via inalatoria, mediante erogatore pressurizzato ovvero sotto forma di polvere micronizzata, mediante uno speciale inalatore, alla dose media di 60-80 mg/*die*, suddivisi in 3-4 somministrazioni; particolarmente utile in età pediatrica risulta la via aerosolica (20 mg/2 ml di soluzione).

Recentemente è stato sintetizzato un nuovo stabilizzatore della membrana mastocitaria, il *nedocromil sodico* (ac. piranochinolin-dicarbossilico), che negli studi farmacologici si è dimostrato molto efficace nel prevenire le crisi asmatiche indotte da allergeni, esercizio fisico, nebbia ultrasonica e anche da SO_2 e da adenosina, sulle quali ultime il SCG esercita una scarsa azione protettiva. Il farmaco previene, non soltanto la reazione asmatica di tipo immediato, ma anche, seppur in grado minore, l'eventuale rea-

zione tardiva, poiché svolge anche una spiccata azione antiflogistica. In alcuni studi clinici controllati, protratti per alcuni mesi, il farmaco, somministrato per via inalatoria (2 erogazioni da 2 mg ogni 6 h) si è mostrato privo di effetti indesiderati e capace di prevenire efficacemente l'a. b.

Di largo impiego clinico è anche il *chetotifene*, derivato dal pizotifene, dotato non soltanto di attività antistaminica a livello dei recettori H_1, ma anche di attività stabilizzante la membrana mastocitaria, come documentato da varie indagini sperimentali. Il farmaco viene impiegato soprattutto in via profilattica, in quanto si dimostra spesso in grado di prevenire l'a. b. indotto da vari stimoli, specifici e aspecifici. Le dosi medie sono di 2 capsule (da 1 mg) 2 volte al dì, ai pasti principali (in età pediatrica è utile una preparazione in sciroppo). Il trattamento deve essere protratto per più settimane, prima di giudicare l'efficacia del farmaco.

Simpaticomimetici e parasimpaticolitici

I *simpaticomimetici* (o *agonisti adrenergici*) possiedono vari effetti farmacologici utili nel trattamento della crisi asmatica acuta: infatti, oltre alla ben nota azione rilassante sulla muscolatura liscia bronchiale, essi stimolano la clearance mucociliare e, attraverso l'aumento dell'AMP ciclico cellulare, riducono la liberazione di mediatori chimici indotta da stimoli immunologici o extraimmunologici.

Dagli studi sull'identificazione dei recettori β_1 e β_2, rispettivamente presenti soprattutto a livello cardiaco e bronchiale, hanno preso l'avvio numerose e approfondite indagini di farmacologia clinica. Esse sono state volte, quasi sempre attraverso modificazioni apportate alla catena alifatica e al nucleo aromatico delle catecolamine, dapprima alla sintesi di farmaci β-selettivi (come l'isoprenalina e l'orciprenalina), cioè privi di azione sui recettori α, e poi di farmaci β_2-selettivi, quindi dotati di intensa attività broncodilatatrice, con scarsa o nulla attività cardiostimolante.

Già da vari anni sono stati introdotti nell'uso clinico, quali broncodilatatori, il *salbutamolo*, la *terbutalina*, il *trimetochinolo* e, successivamente, il *fenoterolo*. Tra i β_2-agonisti adrenergici di più recente introduzione sono da ricordare il *carbuterolo*, il *clenbuterolo* e il *reproterolo*, questo ultimo ottenuto dalla combinazione di un derivato resorcinolico con una molecola di teofillina. Ancora più recentemente è stato introdotto in commercio il *procaterolo*, mentre è prossima l'introduzione del *pirbuterolo*.

In passato l'impiego dei *parasimpaticolitici* (o *anticolinergici*) come, ad es., l'atropina e suoi sali, nella terapia dell'a. b. è stato limitato dai notevoli effetti collaterali. Negli ultimi anni, però, sono stati sintetizzati composti ammonici quaternari, come l'*ipratropium bromuro* e l'*oxitropium bromuro* (v. BRONCODILATATORI FARMACI*), dotati di notevole azione broncodilatatrice e pressoché privi di effetti indesiderati.

Anche secondo la nostra esperienza, l'attività broncodilatatrice dell'ipratropium bromuro risulta solo lievemente inferiore a quella dei β_2-agonisti; rispetto a questi ultimi, l'effetto appare meno rapido, ma più duraturo. Infatti, il raggiungimento dell'effetto massimo di broncodilatazione è relativamente lento (1-2 h), anche se una parziale broncodilatazione si osserva già entro il primo minuto e il 50% dell'effetto massimo si raggiunge dopo 3 min circa dalla somministrazione. Per queste sue caratteristiche, l'ipratropium bromuro sembra più idoneo per un impiego nelle fasi intercritiche, piuttosto che per il trattamento del broncospasmo acuto.

Gli anticolinergici possono essere impiegati come alternativa ai simpaticomimetici nei pazienti che non presentano un'adeguata risposta a questi ultimi farmaci o che vanno incontro a importanti effetti collaterali in seguito al loro impiego. Gli anticolinergici possono essere altresì usati in associazione ai β_2-agonisti o ad altri broncodilatatori nei casi in cui la sintomatologia non sia completamente controllata con l'uso di un solo farmaco. Nel trattamento dell'attacco asmatico acuto possono, quindi, dimostrarsi utili le associazioni precostituite degli anticolinergici con β_2-agonisti, come il fenoterolo o il salbutamolo, da somministrare per via inalatoria, mediante erogatori dosati.

Teofillinici

La *teofillina* (v.) e i suoi derivati, per la loro azione rilassante sulla muscolatura liscia bronchiale, vengono da tempo largamente impiegati nella terapia delle sindromi broncoostruttive, sia nel corso di crisi asmatiche, per la rapidità e l'intensità dell'effetto di broncodilatazione, sia nei periodi intercritici, a scopo preventivo.

I meccanismi d'azione dei teofillinici sono complessi e molteplici e si attuano, in particolare, tramite il rilasciamento della muscolatura liscia bronchiale e la riduzione della liberazione di mediatori chimici. Entrambe le attività appaiono correlate all'inibizione della fosfodiesterasi, con conseguente aumento dell'AMP ciclico cellulare. Recenti indagini, comunque, sembrano dimostrare che i teofillinici possono anche svolgere un effetto sulla disposizione intracellulare del calcio, un'azione antagonista sulle prostaglandine, una stimolazione della liberazione di catecolamine endogene, un potenziamento dell'attività dei β-agonisti, un'inibizione del GMP ciclico, un antagonismo sui recettori per l'adenosina, un miglioramento della contrattilità del diaframma.

Per quanto riguarda la farmacodinamica e la farmacocinetica, risulta ampiamente dimostrato che l'azione broncodilatatrice è correlata alla concentrazione plasmatica della teofillina. Il dosaggio della teofillinemia, attualmente agevole per la disponibilità di semplici e affidabili tecniche radioimmunologiche o immunoenzimatiche, è il metodo più valido per controllare il trattamento con teofillinici dell'a. b.

L'azione broncodilatatrice inizia a partire da concentrazioni plasmatiche di 5 μg/ml, mentre diviene ottimale a valori di teofillinemia superiori a 10 μg/ml. Effetti collaterali da sovradosaggio si osservano con livelli di teofillinemia superiori a 20 μg/ml. Questi effetti indesiderati possono consistere in eretismo, cefalea, nausea, vomito, ipotensione arteriosa, tachicardia, aritmie, convulsioni. Sono descritti, soprattutto in età pediatrica, casi, fortunatamente eccezionali, di intossicazione acuta, giunti anche all'esito letale, generalmente per fibrillazione ventricolare.

Pertanto, al fine di ottenere effetti terapeutici utili senza effetti indesiderati, è necessario che la teofillinemia rimanga compresa tra 10 e 20 μg/ml.

Nelle fasi acute dell'a. b. si impiegano derivati solubili della teofillina; la preparazione farmaceutica più largamente impiegata è l'aminofillina (teofillina-etilendiamina), che contiene l'86% di teofillina. Nelle fasi acute delle sindromi broncostruttive, la via e. v. rimane quella elettiva. La modalità più adeguata di somministrazione dei teofillinici consiste, secondo la nostra esperienza, nell'effettuazione di un carico iniziale per fleboclisi, seguito da una dose di mantenimento. La via orale, giudicata in passato poco efficace, è stata invece attualmente rivalutata, soprattutto in seguito all'introduzione in commercio di preparati di teofillina ad azione ritardata, che si dimostrano notevolmente utili nei periodi intercritici dell'a. b. Con i più recenti preparati di teofillina anidra a cessione controllata è sufficiente la somministrazione 2 volte al giorno o, per alcuni prodotti, una sola volta al giorno.

Il problema fondamentale del trattamento con teofillina anidra per via orale è quello della tolleranza; infatti, i dosaggi considerati

necessari per raggiungere una teofillinemia compresa nell'intervallo terapeuticamente utile (10-20 μg/ml) sono, in genere, mal tollerati dai pazienti, per la comparsa di fenomeni collaterali indesiderati (disturbi dispeptici, tachicardia, cefalea, etc.). Va comunque tenuto presente che, a scopo preventivo, cioè al fine di assicurare un rilasciamento costante del tono bronchiale, possono essere sufficienti livelli di teofillinemia più bassi di quelli comunemente ritenuti terapeuticamente utili.

La terapia di mantenimento, nei casi di buona tolleranza da parte dei pazienti, deve essere attuata per lunghi periodi di tempo, anche in fase asintomatica, eventualmente con alternanza di teofillina anidra per via orale e di β_2-agonisti.

Corticosteroidi

Il trattamento corticosteroideo è di fondamentale importanza nell'a. b.; esso, infatti, può produrre, anche nelle sindromi asmatiche di notevole gravità, resistenti alle altre terapie, remissioni rapide e intense, quali nessun altro gruppo di farmaci attualmente in uso è in grado di dare. Tuttavia, in considerazione dei suoi effetti indesiderati, la terapia corticosteroidea non deve essere praticata indiscriminatamente, ma sulla base di precise indicazioni, tenendo conto dei meccanismi patogenetici operanti nelle varie sindromi cliniche e delle modalità d'azione di questi «ormoni-farmaci».

Secondo le più recenti acquisizioni, il meccanismo d'azione dei glicocorticoidi si svolge attraverso le seguenti tappe:

1) gli steroidi penetrano passivamente nel citoplasma della cellula bersaglio, dove si legano ad alcuni recettori specifici ad alta affinità, di natura proteica e di p. m. di circa 100.000;

2) l'interazione steroide-recettore provoca un cambio di conformazione del recettore stesso, che diviene «attivato»;

3) il complesso attivo steroide-recettore migra dal citoplasma all'interno del nucleo, fissandosi su un accettore nucleare (verosimilmente sullo stesso DNA);

4) l'interazione del complesso ormone-recettore con la cromatina nucleare attiva o dereprime la trascrizione o la regolazione postrascrizionale della sintesi dell'RNA;

5) si ha così la trascrizione di RNA messaggeri specifici, che producono specifiche proteine effettrici dell'attività del glicocorticoide (una di queste proteine è la lipomodulina, che inibisce la azione della fosfolipasi e ostacola la produzione di ac. arachidonico libero).

Con riferimento alle malattie a patogenesi immunologica, è opportuno ricordare che i corticosteroidi rappresentano gli unici farmaci in grado di interferire su tutte le fasi della risposta immunitaria, fino agli effetti flogistici delle immunoreazioni patogene. Per quanto riguarda in particolare gli effetti dei glicocorticoidi sulle immunoreazioni patogene di I tipo è da tener presente che alcune indagini *in vivo* e *in vitro* hanno dimostrato che essi inibiscono o riducono la sintesi *ex novo* delle IgE.

Nell'a. b. molti risultati terapeutici dei glicocorticoidi sono peraltro da attribuire, non tanto agli effetti di ordine immunologico prodotti da questi farmaci, quanto a effetti di ordine extraimmunologico, in particolare antireattivi e antiflogistici.

Essi si possono così riassumere:

a) *azione sulle membrane*: precisamente si tratta di un effetto di stabilizzazione delle membrane cellulari e subcellulari, soprattutto lisosomali, con conseguente inibizione della liberazione di idrolasi acide, che possono incrementare o prolungare la risposta flogistica;

b) *azione sulle cellule implicate nei processi flogistici*, consistente in un'inibizione (o in una riduzione) della proliferazione e della migrazione leucocitarie;

c) *azione sulla liberazione dei mediatori chimici*;

d) *azione sulla sintesi dei componenti del sistema prostaglandinico*, anch'essa descritta sopra;

e) *azione antipermeabilizzante e antiedemigena*, particolarmente spiccata;

f) *azione sui nucleotidi ciclici*, mediante un aumento dell'AMP ciclico cellulare.

La terapia corticosteroidea per via generale trova le seguenti indicazioni: *a*) stato di male asmatico e forme di a. b. di notevole intensità; *b*) sindromi asmatiche a decorso cronico, resistenti a qualsiasi altro presidio terapeutico.

Nel *trattamento intensivo a breve termine* dell'attacco asmatico acuto debbono essere somministrate, a nostro parere, dosi elevate di glicocorticoidi (ad es., 40-80 mg/*die* di metilprednisolone, ovvero 8-12 mg di betametasone, ovvero, in età pediatrica, dosi equivalenti a 1-2 mg/kg/*die* di prednisone), in dosi frazionate nella giornata, preferibilmente per via parenterale.

A nostro avviso, le dosi elevate dei glicocorticoidi debbono essere mantenute finché gli indici di reversibilità continuano a migliorare, fino a giungere, cioè, a una stazionarietà degli indici stessi, cioè alla massima reversibilità ottenibile in ciascun paziente in una determinata fase della sindrome asmatica.

Soltanto allora è possibile procedere a una graduale riduzione dei dosaggi, eventualmente con somministrazione dei glicocorticoidi per via orale e con schemi terapeutici basati sulle acquisizioni della cronofarmacologia (dose unica al mattino o a giorni alterni, etc.). La sospensione di glicocorticoidi per via generale può poi avvenire quando dosi equivalenti a 1 mg di betametasone a giorni alterni si dimostrino sufficienti ad assicurare una persistente remissione della sintomatologia.

Una volta superata la fase acuta, quando si inizia la riduzione dei dosaggi dei glicocorticoidi per via generale, debbono essere somministrati regolarmente glicocorticoidi per uso topico (aerosol), a dosi sufficientemente elevate (2 erogazioni dosate di beclometasone dipropionato o di flunisolide 4 volte al giorno), il cui impiego deve essere poi protratto a lungo, anche per molti mesi. Viceversa, anche se ciò può sembrare ovvio (ma non del tutto, in quanto spesso si osservano nella pratica clinica errori terapeutici incredibili), i glicocorticoidi per uso topico sono del tutto inefficaci nelle crisi asmatiche gravi, anche perché non riescono a giungere, a causa della broncostruzione, a livello delle vie aeree inferiori.

Deve essere ribadito che, nelle crisi asmatiche gravi e nello stato di male asmatico, potenzialmente fatali, i glicocorticoidi per via generale costituiscono farmaci in grado di salvare spesso la vita dei pazienti, per cui il rapporto rischi/vantaggi risulta nettamente a favore di questi ultimi. Pertanto, la mancata somministrazione dei glicocorticoidi nelle crisi gravi di a. b., e anche la loro somministrazione a dosi inadeguate, costituiscono gravi «errori di omissione».

Nel *trattamento corticosteroideo a lungo termine*, da attuare solo in casi eccezionali e ben selezionati di pazienti cortisonodipendenti, debbono essere impiegate, invece, dosi modeste di corticosteroidi, generalmente per via orale, cioè le dosi minime sufficienti che pongano al riparo da eccessivi effetti collaterali.

Nella terapia a lungo termine dell'a. b. un notevole interesse rivestono i *corticosteroidi per uso topico* (beclometasone dipropionato, flunisolide, etc.) che consentono di portare il farmaco, per via inalatoria, direttamente a livello dell'organo bersaglio, evitando la comparsa degli effetti legati alla somministrazione sistemica. Questo trattamento topico, praticato regolarmente e a dosi sufficientemente elevate, è in grado di modificare sostanzialmente il decorso dell'a. b., senza produrre inibizione della funzione corticosurrenalica.

Bibliografia

Anderson G., *Postgrad. Med. J.*, 1983, **59**, Suppl. 3, **64**.
Austen K. F., Orange R. P., *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1975, **112**, 423.
Barnes J., *Adrenergic and Non-Adrenergic, Non-Cholinergic Control of Airways*, in *Abstr. Symp. «Reversible Airway*

Obstruction: Neurohumoral Mechanisms and Treatment», Florence, June 6-8, 1985, p. 12.
Beer D. J., Matloff S. N., Rocklin R. E., *Adv. Immunol.*, 1984, **35**, 209.
Bhagat R. G., Strunk R. C., Larsen G. L., *Ann. Allergy*, 1985, **54**, 297.
Bianco S., Robuschi M. *et al.*, *I β2-stimolanti*, in *Atti VII Congr. Soc. Ital. Fisiopatol. Respir.*, 1985, Grafica del Libro, Catania, p. 199.
Boulet L. P., Cartier A. *et al.*, *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1983, **71**, 399.
Busse W. W., *Theophylline: Mechanisms of Action*, in *Proc. XII ICACI Congress*, 1986, Mosby, St. Louis, p. 83.
Cartier A., Thomson N. C. *et al.*, *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1982, **70**, 170.
Casale T. B., Marom Z., *Ann. Allergy*, 1983, **51**, 2.
Errigo E., *La terapia farmacologica dell'asma bronchiale*, in *Atti 81° Congr. Soc. Ital. Med. Interna*, 1980, Pozzi, Roma, vol. II, p. 382.
Errigo E., *Ann. Ital. Med. Interna*, 1986, **1**, 81.
Fabbri L. M., Mapp C. E., *Ruolo dell'infiammazione bronchiale nello sviluppo della iperreattività bronchiale aspecifica*, in *Atti VII Congr. Naz. Soc. Ital. Fisiopatol. Respir. (Catania, 9-12 Maggio 1984)*, p. 89.
Falliers C. J., *Ann. Allergy*, 1984, **53**, 113.
Fanta C. H., Rossing T. H., McFadden E. R., *Am. J. Med.*, 1983, **74**, 845.
Foreman J. C., Piotrowski W., *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1984, **74**, 127.
Fox B., Bull T. B., Guz A., *J. Clin. Pathol.*, 1981, **34**, 1333.
Godard Ph., Bousquet J., Michel F. B. eds., *Traitement de l'asthme*, 1985, Masson, Paris.
Hammarström S., *Leukotrienes: Biosynthesis, Metabolism and Potential Pathophysiological Roles*, in Serafini U., Errigo E. eds., *Proc. XII EAACI Congr.*, 1983, O.I.C. Med. Press, Florence, p. 277.
Hargreave F. E., Dolovich J. *et al.*, *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1986, **78**, 825.
Hashell B. J., Wong B. M., Hansen J. E., *Arch. Intern. Med.*, 1983, **143**, 1324.
Hendeles L., Weinberger M., *Pharmacotherapy*, 1983, **3**, 2.
Hogg J. C., Eggleston P. A., *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1984, **129**, 207.
Holgate S. I., *Mast Cells and Their Mediators*, in Holborow E. J., Reeves W. G. eds., *Immunology in Medicine*, 1983, Academic Press, London, p. 79.
Kaliner M. A., *NER Allergy Proc.*, 1986, **7**, 1.
Kay A. B., *J. R. Soc. Med.*, 1985, **78**, 82.
Kay A. B., *Newer Approaches to the Treatment of Asthma*, in *Proc. XII ICACI Congress*, 1986, Mosby, St. Louis, p. 394.
Kay A. B., Austen K. J., Lichtenstein L. M. eds., *Asthma: Physiology, Immunopharmacology and Treatment*, 1984, Academic Press, London.
Marone G., Shelhamer J. H. *et al.*, *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1982, **126**, 449.
Masala C., *Medicina - Riv. EMI*, 1984, **4**, 353.
Middleton E. jr., *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1984, **73**, 643.
Muranaka M. *et al.*, *Allergy Clin. Immunol.*, 1974, **54**, 32.
Nadel J. A., *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1984, **73**, 651.
Nadel J. A., Holtzman M. J., *Regulation of Airway Responsiveness and Secretion: Role of Inflammation*, in Kay B. A. *et al.* eds., *Asthma: Physiology, Immunopharmacology and Treatment*, 1984, Academic Press, London.
Nathan R. A., Kinsman R. A., *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1979, **64**, 491.
Pauwels R., Bazin H., Van der Straeten M., *Relationship Between Immunological Phenomena and Bronchial Hyperreactivity in Bronchial Asthma*, in Serafini U., Errigo E. eds., *Proc. XII EAACI Congr.*, O.I.C. Med. Press, 1983, Florence, p. 147.
Pedersen B. K., Laursen L. C. *et al.*, *Allergy*, 1986, **42**, 154.
Pozzi E., Cerveri I., De Rose V., *I farmaci anticolinergici*, in *Atti VII Congr. Soc. Ital. Fisiopatol. Respir.*, 1985, Grafica del Libro, Catania, p. 189.
Rebuck A. S., Gent M., Chapman K. R., *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1983, **71**, 317.
Reed C. E., *Review of Therapeutic Modalities in Asthma*, in *Proc. XII ICACI Congress*, 1986, Mosby, St. Louis, p. 366.
Ricci M., Romagnani S., *New Trends in Pathogenetic Aspects of Allergic Bronchial Asthma*, in *Abstr. Symp. «Reversible Airway Obstruction: Neurohumoral Mechanisms and Treatment», Florence, June 6-8, 1985*, p. 26.
Scanlon R. T., *Ann. Allergy*, 1984, **53**, 203.
Serafini U., *New Trends in Bronchial Asthma*, in Serafini U., Errigo E. eds., *Proc. XII EAACI Congr.*, O.I.C. Med. Press, 1983, Florence, p. 95.
Serafini U., *Ann. Ital. Med. Interna*, 1988, **3**, 1.
Serafini U., Ricci M. *et al.*, *Aspetti patogenetici e terapeutici dell'asma bronchiale*, in *Atti 81° Congr. Soc. Ital. Med. Interna*, 1980, Pozzi, Roma, vol. II, p. 289.
Shapiro O. G., Furukawa C. T. *et al.*, *Pediatrics*, 1983, **71**, 510.
Siegel S. C., *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1985, **76**, 312.
Spector S. L., *Compr. Ther.*, 1985, **11**, 13.
Spector S. L., *Chest*, 1985, **87**, 73.
Szentivanyi A., *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1980, **65**, 5.
Triggle D. J., *Allergy*, 1983, **38**, 1.
Tursi A., *L'asma ritardato*, in *Atti VII Congr. Naz. Soc. Ital. Fisiopatol. Respir., Catania, 9-12 maggio*, 1984, vol. 1, p. 63.
Venter J. C., Fraser C. M., in *Abstr. Symp. «Monoclonal Antibodies '84: Biological and Clinical Applications», Florence, October 16-19, 1984*, L 17.
Widdicombe J. G., *Role of the Parasympathetic Cholinergic System in Normal and Obstructed Airways*, in *Abstr. Symp. «Reversible Airway Obstruction: Neurohumoral Mechanisms and Treatment, Florence, June 6-8, 1985*, p. 11.

UMBERTO SERAFINI E EMANUELE ERRIGO

ASPERGILLOSI [v. vol. II, col. 1407]

Etiologia e patogenesi

Malattia ubiquitaria dovuta a funghi del genere *Aspergillus*, della quale, in questi ultimi anni, si è assistito a un notevole incremento di casi. Infatti, accanto ai casi di aspergillosi professionale (allevatori di piccioni, conciatori di pelli), sempre più frequenti sono le segnalazioni di casi in pazienti con grave compromissione, primitiva o secondaria, del sistema immunitario. Piccole epidemie sono state descritte in ospedali nei quali il fungo era cresciuto nei filtri degli impianti di termoregolazione, mediante i quali si era realizzata la dispersione nell'ambiente di spore fungine che avevano causato gravi infezioni in pazienti sottoposti a trapianto di organo o tessuto, endocarditi localizzate a livello di valvole cardiache protesiche ed endoftalmiti in pazienti operati di cataratta.

Numerose sono le specie di aspergilli capaci di causare malattie nell'uomo: quella più frequentemente in causa è l'*Aspergillus fumigatus* ma, soprattutto nelle forme disseminate, numerosi sono i casi dovuti a *A. flavus*. Per tossine da *A. flavus*, v. AFLATOSSINE*.

Tra le malattie provocate dall'*Aspergillus* vanno annoverate l'a. broncopolmonare allergica (ABPA), l'aspergilloma e l'a. sistemica disseminata.

Ai fini delle manifestazioni cliniche, con le quali la malattia si può presentare, grande importanza hanno sia la via attraverso cui il fungo penetra nell'organismo che lo stato immunitario del paziente. Infatti, in alcuni casi, gli aspergilli possono comportarsi come semplici saprofiti sviluppandosi, nel corso di lunghi periodi di tempo, nelle bronchiettasie o nei seni paranasali senza determinare manifestazioni cliniche. Il meccanismo dell'azione patogena non è ancora del tutto conosciuto: per es. non è ancora chiaro se nella polmonite aspergillare il danno tessutale sia ascrivibile direttamente a tossine micotiche o alla formazione di immunocomplessi (v. sotto).

Nei pazienti gravemente immunocompromessi l'esame microscopico del tessuto colpito dimostra, invece dell'usuale infiammazione granulomatosa caratterizzata dalla presenza di numerose cellule giganti, una zona di necrosi dovuta all'invasione e successiva ostruzione dei vasi sanguigni da parte di ife fungine senza che, peraltro, siano presenti i segni di infiammazione.

Sintomatologia

Premessa

L'evenienza di casi clinici in pazienti con grave immunocompromissione ha fatto sì che il quadro clinico della malattia si sia profondamente modificato in questi ultimi anni: accanto alle classiche forme localizzate a livello del condotto uditivo esterno (otomicosi, in cui la semplice pulizia del dotto è risolutiva), a livello dell'occhio (endoftalmite), a livello dei seni paranasali e, in particolare del seno ma-

scellare, soprattutto sotto forma di infezione cronica (sinusite cronica), sempre più numerosi sono i casi di infezioni aspergillari che, dapprima localizzate, diventano sistemiche.

Aspergillosi sistemica disseminata

In particolare, in pazienti immunocompromessi, quali, per es., quelli affetti da leucemia acuta, la sinusite aspergillare può presentarsi sotto forma di una tumefazione unilaterale e non dolente, con precoce erosione delle strutture ossee contigue e successiva invasione delle meningi, del nervo ottico, dell'arteria carotide, con disseminazione sistemica. Ugualmente in questi pazienti, a livello polmonare, accanto ai casi di bronchite subacuta o cronica, più o meno complicati dalla formazione di aspergillomi (v. sotto), sono descritti numerosi casi di polmonite acuta a esito fatale. Quest'evenienza, che è stata descritta occorrere anche in neonati, in pazienti con cirrosi epatica e in alcolisti, si riscontra essenzialmente in soggetti neutropenici, con un numero di leucociti neutrofili inferiore a $500/mm^3$, o in pazienti sottoposti a terapia citostatica o cortisonica ad alte dosi. La polmonite acuta aspergillare si presenta con febbre elevata e dispnea ed è caratterizzata dalla precoce comparsa, alla radiografia del torace, di aree di consolidamento che tendono ad aumentare rapidamente di diametro e a diffondere fino a interessare tutto il parenchima di entrambi i polmoni. La disseminazione ematogena ad altri organi (cuore, fegato, S.N.C.) porta a morte il paziente in 1-3 settimane dall'esordio della malattia.

In corso di infezioni sistemiche da aspergillo sono state descritte ulcere multiple esofagee, gastriche e intestinali tendenti alla perforazione, quasi sempre a esito fatale. Localizzazioni aspergillari a livello osseo, dovute alla diffusione per contiguità dalla mucosa nasale, si possono osservare in corso di sinusite cronica, oppure per disseminazione ematogena o successivamente a interventi chirurgici per ernia del disco, a livello vertebrale con conseguente possibile formazione di ascessi epidurali.

Aspergillosi broncopolmonare allergica (ABPA)

Questa malattia è causata dall'*Aspergillus* che colonizza le vie aeree senza tuttavia invadere i tessuti. Il quadro clinico è così caratterizzato: *a*) asma, *b*) eosinofilia periferica; *c*) aumento delle IgE sieriche, *d*) ipersensibilità cutanea immediata agli antigeni dell'*Aspergillus*, *e*) bronchiettasie, *f*) infiltrati polmonari, all'esame radiologico.

I pazienti inoltre possono presentare episodi caratterizzati da febbre e tosse produttiva. Le prove d'immunodiffusione indicano la presenza di un ampio spettro di anticorpi contro gli antigeni dell'*Aspergillus*.

Aspergilloma

Anche l'aspergilloma è una forma non invasiva della malattia. In questo caso il fungo trae vantaggio da cavità preesistenti nell'ospite, per lo più polmonari, quali quelle provocate da tubercolosi o da bronchiettasie. Il fungo può colonizzare la parete della cavità, ma non invade mai profondamente il tessuto. La tipica lesione è caratterizzata da una «palla micotica», liberamente mobile, costituita da un fitto intreccio miceliare misto a proteine. Ancora una volta l'organismo viene di norma isolato da campioni di espettorato o da materiale aspirato dalla cavità per via percutanea. Il paziente quasi sempre sviluppa alti titoli di anticorpi precipitanti contro gli antigeni del fungo e può inoltre presentare tosse produttiva, emottisi, ippocratismo digitale. Considerato che l'aspergilloma si sviluppa all'interno di cavità preesistenti, i pazienti che ne sono affetti hanno già un esteso danno polmonare e possono andare incontro alle seguenti complicanze: ascessi secondari di natura batterica, emottisi, rottura delle cavità nello spazio pleurico o anche progressivo ingrandimento delle cavità con aggravamento dell'insufficienza respiratoria (v. ASPERGILLOMA).

Diagnosi

La diagnosi della malattia si basa sulla dimostrazione, sia colturale che microscopica diretta, degli aspergilli nel materiale da esaminare (è stranamente molto difficile la diagnosi microbiologica nella forma disseminata sistemica). Test sierologici per la ricerca di anticorpi specifici, poco utili nelle forme disseminate, riconoscono una loro utilità diagnostica nell'a. broncopolmonare allergica e nell'aspergilloma.

Terapia

Il farmaco di scelta, nei casi di a. disseminata, è l'anfotericina B alla dose di 0,5-0,6 mg/kg al dì (fino a un dosaggio massimo giornaliero di 2,5 g) somministrata per via e. v. per un periodo di tempo che dovrà essere valutato di volta in volta in base alla risposta clinica. Tuttavia, nonostante la terapia, la prognosi delle forme disseminate rimane infausta in una alta percentuale di casi; il successo terapeutico è correlato essenzialmente alla precocità del trattamento e al grado di immunosoppressione del paziente.

Non ancora del tutto dimostrata è l'utilità della flucitosina, da sola o in associazione all'anfotericina B, nel trattamento dell'a. disseminata, mentre studi condotti nel topo hanno dimostrato un effetto sinergico della rifampicina e dell'anfotericina B nella terapia dell'infezione sistemica sperimentalmente indotta.

L'a. broncopolmonare allergica è fondamentalmente una malattia di ipersensibilità provocata da immunoreazione patogena di tipo I (mediata da IgE) e di tipo III (cioè, reazioni da immunocomplessi, mediate da anticorpi IgG). Poiché ci si trova di fronte a un processo morboso non invasivo, il trattamento è volto a controllare l'eccessiva reattività immunitaria: tale scopo è raggiungibile con l'impiego di corticosteroidi. Tra questi il più frequentemente adottato è il prednisone, che si somministra a dosi di 0,5 mg/kg/*die* per un periodo di 3 mesi, durante il quale gli infiltrati polmonari dovrebbero regredire. Gli esiti fibrotici tardivi della malattia sono irreversibili.

La terapia dell'aspergilloma è chirurgica, con escissione e drenaggio nei casi di localizzazione a livello cerebrale o dei seni paranasali, nei casi di *aspergilloma* aggravato da emottisi e nel caso di *endocarditi su valvole protesiche*. L'anfotericina B per via sistemica è del tutto inefficace negli aspergillomi.

Bibliografia

Bennett J. E., *Aspergillus Species*, in Mandell G. L., Douglas G. L., Bennett J. E., *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 1985, Wiley, New York.
Graybill J. R., *Le micosi sistemiche* (Rassegna), in *Medicina - Riv. EMI*, 1985, 5, 271-286, *bibl.*
Stites D. P., Stob J. D., Wells J. V., *Basic and Clinical Immunology*, 1987, Appleton & Lange, Norwalk, Los Altos.

MASSIMO ANDREONI

ASSICURAZIONI, MEDICINA DELLE

F. *médecine des assurances*. - I. *insurance medicine*.
T. *Versicherungsmedizin*. - S. *medicina de seguros*.

SOMMARIO

curazione contro gli infortuni in agricoltura. - Assicurazione contro le malattie professionali nell'industria. - Assicurazione contro le malattie professionali nell'agricoltura. - L'assicurazione contro la silicosi e l'asbestosi. - L'assicurazione dei medici contro le malattie e le lesioni causate dall'azione dei raggi X e delle sostanze radioattive o da folgorazione. - Assicurazione invalidità, vecchiaia e superstiti. - Assicurazione contro la tubercolosi. - Assicurazione di malattia. - L'assistenza sociale. - **Assicurazioni facoltative** (col. 905): *Assicurazioni sulla vita. - Assicurazioni contro gli infortuni. - Assicurazioni contro le malattie e contro l'invalidità permanente da malattie.*

Introduzione

La medicina delle assicurazioni [a.] (o medicina legale delle a.) è una parte della medicina legale che ha per oggetto lo studio delle questioni mediche afferenti alla formulazione e alla retta applicazione delle norme a contenuto biologico contemplate da leggi o da disposizioni che concernono le varie a. sociali (o obbligatorie) e private (o facoltative).

Assicurazioni obbligatorie

Assicurazione contro gli infortuni sul lavoro nell'industria

La tutela infortunistica sul lavoro nell'industria è affidata tuttora all'Istituto nazionale per l'assicurazione contro gli infortuni sul lavoro (I.N.A.I.L.).

Attualmente, la disciplina che regola la materia è dettata dal Testo Unico (T.U.) approvato con D.P.R. 30 giugno 1965, n. 1124, e dalle successive modifiche e integrazioni.

Il fondamento originario della tutela infortunistica, il cui onere è tuttora posto interamente a carico dei datori di lavoro, riposava sul principio del rischio professionale, inteso come possibilità del verificarsi di un evento dannoso necessariamente connesso con l'esercizio di determinate attività lavorative ritenute pericolose. Questo principio, già incrinato dall'estensione della tutela assicurativa ai casi di infortunio dovuti a colpa del datore di lavoro, è stato superato dai precetti solidaristici e di impegno sociale di cui agli artt. 2 e 3 della Costituzione repubblicana e, soprattutto, dalla previsione di cui all'art. 38, 2° comma, della stessa Costituzione, secondo la quale «i lavoratori hanno diritto che siano preveduti ed assicurati mezzi adeguati alle loro esigenze di vita in caso di infortunio, malattia, invalidità, vecchiaia, disoccupazione involontaria».

La tutela per gli infortuni sul lavoro non si applica a tutti i lavoratori, ma soltanto a quelli la cui attività, secondo l'apprezzamento del legislatore, comporti una più intensa esposizione al rischio dell'infortunio. Il primo criterio d'apprezzamento si riferisce alla pericolosità derivante dall'ambiente in cui l'attività si svolge, derivandone la presunzione di pericolosità per tutti i lavori che comportino l'uso di macchine non direttamente mosse dalla persona addetta ovvero l'uso di apparecchi a pressione, apparecchi o impianti elettrici o termici; la pericolosità delle macchine si esercita nei confronti di tutti coloro che compiano funzioni in dipendenza e per effetto delle quali siano esposti al pericolo di infortunio direttamente prodotto dalle macchine, apparecchi o impianti, ed eventualmente di tutti coloro che comunque lavorino nell'opificio, laboratorio o ambiente ove la macchina, l'apparecchio e l'impianto sono inseriti, quand'anche il lavoro svolto sia complementare o sussidiario a quello comportante l'uso della macchina e si svolga in locali diversi e separati.

L'altro criterio di apprezzamento si riferisce alla pericolosità del lavoro svolto, indipendentemente dall'utilizzazione di macchine o impianti: sulla base di esso il T.U. individua 28 lavorazioni, alle quali sono assimilabili quelle tecnicamente complementari o sussidiarie, sempre che si svolgano negli stessi locali.

Destinatari della tutela sono coloro che, nell'ambito delle attività protette, «in modo permanente o avventizio svolgano alle dipendenze e sotto la direzione altrui opera manuale retribuita, qualunque sia la forma di retribuzione». Sono compresi nel novero degli assicurati, nondimeno, anche i sovraintendenti al lavoro altrui in quanto partecipi dello stesso rischio e numerose categorie di soggetti che non sono lavoratori dipendenti (artigiani, insegnanti e alunni delle scuole di qualsiasi ordine e grado, istruttori e allievi dei corsi di qualificazione e riqualificazione professionale, coniugi, figli e parenti del datore di lavoro che prestino opera manuale ancorché non retribuita, soci delle cooperative e di ogni altro tipo di società, ricoverati in case di cura, in ospizi e in ospedali, etc., detenuti in istituti o in stabilimenti di prevenzione o di pena).

Secondo la formulazione di cui all'art. 2 del T.U. vigente, l'a. comprende «tutti i casi di infortunio avvenuti per causa violenta in occasione di lavoro, da cui sia derivata la morte o un'inabilità permanente al lavoro, assoluta o parziale, ovvero un'inabilità temporanea assoluta che importi l'astensione dal lavoro per più di tre giorni», compresa l'infezione carbonchiosa.

Il *primo elemento* costitutivo della nozione di infortunio sul lavoro è dato dalla *causa violenta*, definibile come un antecedente che agisce in modo rapido, ovverossia concentrato nel tempo, e rispondente a ben precisi requisiti di carattere cronologico, qualitativo, quantitativo e modale.

Sotto il profilo cronologico, la causa dell'infortunio deve precedere l'effetto lesivo. Quantitativamente occorre, in primo luogo, che la causa sia dannosa, ossia astrattamente e concretamente idonea a produrre danno nella persona del lavoratore, attraverso le successive e concatenate conseguenze costituite dalla lesione, dalla menomazione anatomofunzionale e dall'inabilità lavorativa (temporanea o permanente); in secondo luogo, che la causa sia esteriore, e cioè che risieda al di fuori dell'organismo del lavoratore, potendo trattarsi di una qualsivoglia energia lesiva (meccanica, termica, elettrica, barica, radiante, acustica, chimica, microbica, biodinamica, etc.), che agisca contro la persona del lavoratore o che opponga resistenza all'azione di questi (talché nel concetto di infortunio rientrano le stesse lesioni da sforzo, in quanto effetto di una resistenza opposta *ab extrinseco* all'atto di forza esercitato dal lavoratore). Il requisito quantitativo della causa è, poi, quello dell'intensità traumatica necessaria a cagionare la lesione, che, paradigmaticamente, deve essere almeno superiore a quella posseduta da un antecedente causale cosiddetto sciogliente o liberatore; sotto l'aspetto modale, ancora è richiesto che la causa sia *violenta*, e cioè — come si è già precisato — che agisca in modo rapido o concentrato nel tempo: azione rapida non significa, tuttavia, azione istantanea, bensì esplicazione energetica contenuta convenzionalmente nell'arco di un turno di lavoro, che in casi eccezionali può dilatarsi a tempi superiori (tipico esempio è quello della frana che interrompe l'afflusso di ossigeno in una galleria di miniera e obbliga gli operai a permanere in uno spazio confinato oltre la normale durata dell'orario di lavoro, fino alla morte per asfissia).

Va tenuto presente che la rapidità d'azione della causa, nell'infortunio, si riferisce all'applicazione dell'energia lesiva sull'organismo e non già alla produzione delle conseguenze lesive, le quali possono palesarsi più o meno tardivamente, come nelle infezioni determinate dal passaggio di microrganismi attraverso la soluzione di continuo dei tegumenti creata da una ferita penetrante o nella sintomatologia delle «sindromi a ponte» (perdita di coscienza da ematoma sottodurale in seguito a trauma contusivo del cranio).

Nella disciplina infortunistica il rapporto causale tra la causa violenta e le conseguenze dannose non viene interrotto dall'intervento di concause di lesione preesistenti (costituzione del soggetto, esiti di lesioni precedenti, affezioni morbose in atto), simultanee (infezioni) o sopravvenute (complicanze determinate da altre cause che rendono più grave il decorso clinico spontaneo delle lesioni da infortunio).

Il *secondo elemento* costitutivo della nozione tecnicogiuridica di infortunio si identifica con l'*occasione di lavoro*, che delinea il rapporto intercorrente tra il lavoro e l'accadimento lesivo.

Siffatto rapporto non è causale, non richiedendosi che il lavoro sia causa dell'evento infortunio. Il lavoro è, invece, causa del rischio che, realizzandosi, dà luogo all'infortunio. A questo riguardo la dottrina infortunistica distingue i rischi in generici (i quali gravano indistintamente su tutti i cittadini), generici aggravati (quelli che, pur gravando su ogni cittadino, si addensano con maggiore intensità su talune categorie di lavoratori o a causa del lavoro episodicamente vengono a insistere in modo più accentuato su questo o quel lavoratore) e in specifici (cui sono elettivamente o esclusivamente esposti soltanto alcuni lavoratori), ritenendo verificata l'occasione di lavoro soltanto alla verificazione delle ultime due categorie di rischi. La predetta dottrina, che si ricollega a quella della professionalità del rischio quale fondamento della tutela assicurativa, è stata negli ultimi anni incrinata da un'autorevole corrente giuridica (Persiani) e da non isolate pronunce giurisprudenziali indirizzate a ricomprendere nella tutela gli eventi lesivi da rischio generico.

Dal concetto di occasione di lavoro discende un ampliamento dell'ambiente di lavoro, ai fini della tutela assicurativa, oltre i limiti topografici e cronologici di svolgimento dell'attività lavorativa. L'occasione di lavoro, infatti, si realizza tutte le volte che l'espletamento dell'attività produttiva determina l'esposizione del soggetto protetto al rischio; nell'espletamento dell'attività lavorativa rientrano, tuttavia, non solo gli atti connessi con la specifica lavorazione cui attende l'operaio, ma pure le *noxae* ambientali, i fatti geneticamente attinenti al lavoro anche se estranei al suo ordinario svolgimento (risse per motivi di lavoro, occupazioni di fabbriche, atti terroristici, etc.).

L'occasione di lavoro ricorre, altresì, anche in alcuni casi di infortunio *in itinere*, e cioè verificatisi in danno del soggetto protetto durante il percorso seguito da questi per recarsi dall'abitazione al lavoro o viceversa, limitatamente alle evenienze nelle quali l'infortunio sia avvenuto su un percorso obbligato o esclusivo, ovvero su mezzo di trasporto apprestato dal datore di lavoro, o quando l'operaio debba trasportare strumenti da lavoro pesanti e ingombranti, tali da essergli di impaccio nei movimenti e da acuire il rischio di un investimento stradale: evenienze, tutte, nelle quali il lavoro ha palesemente esposto il lavoratore al rischio d'infortunio. Va comunque ricordato che una delega al Governo per un'apposita disciplina dell'infortunio *in itinere* (art. 31 della legge 19 genn. 1963, n. 15) non è mai stata esercitata, nonostante proroghe successive.

Il nesso tra lavoro e infortunio viene interrotto dal comportamento doloso del lavoratore come pure nel caso che la situazione di rischio sia creata volontariamente dall'assicurato con comportamento gravemente colposo (*rischio elettivo*).

Il diritto alle prestazioni previdenziali sorge in quanto dall'infortunio derivi la morte o l'inabilità al lavoro dell'assicurato.

L'*inabilità al lavoro* va intesa come annullamento o riduzione delle attitudini lavorative del soggetto protetto. Ne deriva che oggetto della tutela lavorativa non è la menomazione psicofisica in sé e per sé considerata, bensì la ripercussione che questa induce sulla capacità lavorativa dell'infortunato (danno lavorativo). Pertanto, esulano dalla tutela medesima menomazioni, come quelle a carattere estetico o sessuale, quando non incidano anche sulle attitudini al lavoro.

L'inabilità temporanea assoluta suscettibile di indennizzo deve essere tale da comportare l'astensione assoluta dal lavoro per più di 3 giorni (art. 2 del T.U.); nei casi di durata inferiore provvede il datore di lavoro (art. 73). L'Istituto assicuratore corrisponde l'indennità giornaliera «a decorrere dal quarto giorno successivo a quello in cui è avvenuto l'infortunio... e fino a quando dura l'inabilità assoluta, che impedisca totalmente e di fatto all'infortunato di attendere al lavoro...», dovendosi tener presente che il giorno in cui avviene l'infortunio non è compreso tra quelli computabili (art. 71 T.U.). La suddetta inabilità comprende il periodo di malattia in senso clinico, nonché quelli di convalescenza e di eventuale riabilitazione funzionale, ossia tutto il tempo necessario per il miglior ripristino dell'attitudine al lavoro e per la stabilizzazione dei postumi delle lesioni.

Indennizzabili sono, altresì, le inabilità permanenti assolute ovvero parziali. Secondo l'art. 74 del T.U., «deve ritenersi inabilità permanente assoluta la conseguenza di un infortunio o di una malattia professionale la quale tolga completamente e per tutta la vita l'attitudine al lavoro», mentre «deve ritenersi inabilità permanente parziale la conseguenza di un infortunio o di una malattia professionale che diminuisca in parte, ma essenzialmente, e per tutta la vita, l'attitudine al lavoro».

La valutazione medicolegale del danno va effettuata con riferimento tassativo alla tabella percentualistica del grado di invalidità permanente per l'industria di cui all'allegato n. 1 al T.U., che elenca menomazioni paradigmatiche attribuendo a ciascuna di esse un valore tariffario espresso in procenti. L'art. 78 del T.U. precisa che, in caso di menomazioni non tabellate o plurime, «il grado di riduzione dell'attitudine al lavoro deve essere determinato di volta in volta tenendo conto di quanto, in conseguenza dell'infortunio, e per effetto della coesistenza delle singole lesioni, è diminuita l'attitudine al lavoro».

Ai fini della valutazione medicolegale di menomazioni plurime si deve distinguere tra menomazioni concorrenti e coesistenti, monocrone e policrone, omogenee ed eterogenee.

Si dicono *concorrenti* o *in concorso tra loro* due o più menomazioni che afferiscono allo stesso complesso di entità anatomiche deputate all'espletamento di una ben individuata funzione (sistema organofunzionale) ovvero pertinenti a sistemi organofunzionali diversi, ma correlati sotto il profilo fisiologico in termini di vicarianza, di complementarietà o di sinergismo. Sono considerate *coesistenti o in rapporto di coesistenza* due o più menomazioni pertinenti a sistemi organofunzionali differenti e privi di correlazione funzionale. *Monocrone* sono considerate le menomazioni plurime che derivano dallo stesso infortunio, mentre *policrone* sono dette quelle riferibili causalmente a eventi diversi (da infortuni avvenuti in differenti epoche ovvero da infortunio e da malattia professionale o, ancora, da accadimento extralavorativo e da infortunio, etc.). *Omogenee*, infine, si dicono le menomazioni plurime monocrone o policrone tutelate assicurativamente (dal medesimo infortunio; da infortuni sul lavoro distinti; da infortunio e da malattia professionale) ed *eterogenee* quelle policrone alla cui origine siano, rispettivamente, un fatto extralavorativo e un infortunio sul lavoro.

Nella valutazione complessiva delle menomazioni plurime omogenee concorrenti, sia policrone sia monocrone, si segue il criterio della sommazione aritmetica dei valori percentuali attribuiti alle singole menomazioni, eventualmente accresciuti da un coefficiente di maggiorazione arbitrario (per es., pari al 10%).

Per le menomazioni plurime omogenee coesistenti si suole, invece, applicare formule cosiddette «a scalare», delle quali la più nota è la *formula del Balthazard*, che assegna il valore percentualistico tabellare a una soltanto delle menomazioni, mentre a quelle successivamente considerate attribuisce una valutazione ridotta in misura proporzionale all'attitudine al lavoro residuata dopo la sottrazione, dal 100% relativo all'attitudine al lavoro integra, del valore in procenti afferente alla prima menomazione e alle altre successivamente valutate, come in appresso:

$$D = C + \frac{C1 \times (100 - C)}{100} \times 100$$

dove D è il danno complessivo da valutare, C il valore attribuito

alla prima menomazione e Cl il valore attribuito alla seconda. Altra formula a scalare è quella «salomonica», secondo la quale si assegna a una menomazione il valore percentualistico previsto dalla tabella e alle successive un valore intermedio tra quello tabellare e quello risultante dall'applicazione della formula di Balthazard.

Nel caso di postumi menomativi concorrenti eterogenei (ovviamente policroni), e sempre che quelli di natura extralavorativa siano preesistenti all'infortunio, l'art. 79 del T.U. prescrive che il grado di riduzione permanente dell'attitudine al lavoro «deve essere rapportato non all'attitudine normale, ma a quella ridotta per effetto delle preesistenti inabilità», secondo un rapporto espresso «da una frazione in cui il denominatore indica il grado di attitudine al lavoro preesistente e il numeratore la differenza fra questa e il grado di attitudine residuato dopo l'infortunio».

Va cioè applicata la *formula*, in Italia denominata *del Gabrielli*

$$D = \frac{C - Cl}{C} \times 100$$

nella quale D è il danno indennizzabile, C il grado di attitudine al lavoro preesistente all'infortunio e Cl il grado di attitudine residuato dopo l'infortunio.

Il grado minimo indennizzabile di riduzione dell'attitudine al lavoro è pari all'11% (art. 74 del T.U.); le inabilità permanenti di grado inferiore al minimo sopra indicato non sono di per sé indennizzabili, ma lo divengono cumulandosi ad altre inabilità permanenti da infortunio o da malattia professionale.

È prevista, inoltre, la concessione di un assegno in aggiunta alla rendita per i casi di grave inabilità permanente, tali da richiedere l'assistenza personale continuativa e specificamente elencati nella tabella-allegato n. 3 al T.U.; il riferimento alle menomazioni menzionate in tabella è tassativo (art. 76 del T.U.).

Le ulteriori prestazioni assicurative sono: *a*) una rendita ai superstiti e un assegno *una tantum* in caso di morte; *b*) le cure idrotermali; *c*) la fornitura di apparecchi di protesi. Per quanto si riferisce alle cure e ai sussidi protesici, si deve osservare che, dopo l'istituzione del Servizio sanitario nazionale (legge 23 dic. 1978, n. 833), all'Istituto assicuratore è rimasto l'onere finanziario legato alle prestazioni.

La procedura per il conseguimento delle prestazioni prevede inizialmente la domanda dell'assicurato e la denuncia del datore di lavoro, al quale l'infortunato è tenuto a dare immediato avviso dell'infortunio. L'obbligo della denuncia, per il datore di lavoro, si attiva in caso di infortunio con prognosi superiore a 3 giorni e a esso va ottemperato entro 2 giorni dalla data in cui il datore di lavoro ne sia venuto a conoscenza o entro 24 h (con denuncia a mezzo di telegrafo) in caso di infortunio grave che faccia prevedere il pericolo per la vita, ovvero in caso di morte. Alla denuncia deve essere allegato un primo certificato medico, la cui redazione non è obbligatoria per il medico, a meno che questi sia ufficiale sanitario o incaricato di pubblico servizio. Obbligatoria per qualunque medico è, invece, la compilazione del referto destinato all'Autorità Giudiziaria nonché della certificazione relativa ai casi di infortunio per i quali siano stati prestati il pronto soccorso o le prime cure. Al primo certificato medico possono seguirne altri di «continuazione inabilità»; al conseguimento della guarigione clinica o in caso di morte deve essere redatto un certificato medico definitivo.

L'accertamento dell'inabilità temporanea assoluta e del grado di inabilità permanente compete all'Istituto assicuratore, che vi provvede attraverso le proprie strutture medicolegali. A domanda dell'assicurato, o per disposizione dell'Istituto, può aver luogo una visita medica di revisione del grado di inabilità permanente, per il caso di miglioramento o di peggioramento, purché derivato dall'infortunio denunciato. Il termine massimo per la revisione della rendita è di 10 anni dalla costituzione della stessa; il termine minimo è di 4 anni a richiesta dell'assicurato e di 6 mesi (o di un anno dalla data dell'infortunio) se disposta dall'Istituto.

Dalla denuncia d'infortunio presentata all'Autorità Giudiziaria prende avvio l'inchiesta pretorile, che concerne i casi di infortunio in conseguenza dei quali l'operaio sia deceduto o abbia riportato lesioni tali da far prevedere la morte ovvero un'inabilità temporanea superiore a 30 giorni. Del pari, il Pretore può disporre il riscontro autoptico, su motivata istanza dell'Istituto assicuratore o degli aventi diritto, in caso di morte conseguente a infortunio, accertato o denunciato.

Assicurazione contro gli infortuni in agricoltura

Con l'emanazione del T.U. del 1965 sono venute meno molte delle disparità tra i due comparti assicurativi (industria e agricoltura); la legge 8 agosto 1972, n. 457, ha poi abolito i limiti di età per l'efficacia della tutela e ha unificato il grado minimo indennizzabile per inabilità permanente da infortunio industriale e agricolo; la legge 16 febbr. 1982, n. 54, ha esteso fino a tempo indeterminato il trattamento previdenziale, come per gli operai dell'industria.

Le attività protette sono tutti i lavori inerenti alla coltivazione dei fondi, alla silvicoltura, all'allevamento del bestiame etc., anche se i lavori sono eseguiti con l'impegno di macchine e non direttamente dalla persona che ne usa o non per conto e nell'interesse dell'azienda conduttrice del fondo, nonché le lavorazioni dirette alla trasformazione o all'alienazione dei prodotti agricoli, i lavori di coltivazione di orti e giardini, ovvero attinenti all'avicoltura, alla bachicoltura, all'apicoltura, i lavori forestali, la coltivazione delle piante, la carbonizzazione, etc.

Sono assicurati i lavoratori fissi o avventizi addetti ad aziende agricole o forestali; i proprietari, mezzadri, affittuari, nonché le mogli e i figli, che prestano opera manuale abituale nelle rispettive aziende; i sovrastanti ai lavori di aziende agricole e forestali che prestino opera retribuita; i soci di cooperative conduttrici di aziende agricole o forestali e i partecipanti ad affittanze collettive.

Oggetto dell'a. è l'infortunio sul lavoro definito dall'art. 210 del T.U. del 1965 in termini sovrapponibili a quelli dell'infortunio industriale.

Le prestazioni economiche consistono nell'indennità giornaliera per inabilità permanente assoluta e nella rendita per inabilità permanente, assoluta o parziale, il cui grado minimo indennizzabile è fissato in misura superiore al 10%. L'art. 220 del T.U. prevede la possibilità del riscatto in capitale della rendita per inabilità permanente quando siano trascorsi almeno 2 anni dalla costituzione di essa, e l'inabilità non sia di grado superiore al 50%, sempre che le relative menomazioni siano immodificabili, l'assicurato non abbia superato il 56° anno d'età e abbia moglie e figli a carico, e il capitale ottenuto sia destinato in beni terrieri o nell'acquisto di macchine agricole per la lavorazione dei fondi di proprietà.

La valutazione del grado di inabilità permanente va effettuata applicando un'apposita tabella (allegato n. 2 al T.U.), distinta da quella per gli infortuni nell'industria, ma in parte coincidente, salvo che per 16 menomazioni tariffate (su 59) vengono fissati tassi in procenti differenti; nell'evenienza di menomazioni plurime, omogenee ed eterogenee, concorrenti e coesistenti, preesistenti e sopravvenute, si applicano le stesse direttive valutative prescritte per gli infortuni nell'industria.

La procedura per il conseguimento delle prestazioni prende avvio con la denuncia, che deve essere redatta dal medico che effettua il primo soccorso ovvero la prima visita medica a richiesta dell'infortunato (art. 238 T.U.), attraverso l'invio all'Istituto assicuratore di un certificato medico su modulo predisposto, qualora la prognosi di guarigione sia superiore a 3 giorni. In caso di morte o di pericolo di vita, ovvero di prognosi superiore a 30 giorni, copia del certificato deve essere trasmessa all'autorità di P.S., che, a sua volta, ne fa trasmissione all'ispettorato del lavoro e al Pretore; questi dispone l'inchiesta secondo le stesse norme stabilite per gli infortuni nell'industria. In mancanza del modulo, il medico deve egualmente redigere un certificato, provvedendo in un secondo tempo a fornire all'I.N.A.I.L. le notizie mancanti; in caso di infortunio mortale il medico deve informare l'Istituto assicuratore telegraficamente. Incombe al medico curante, inoltre, la compilazione dei successivi certificati relativi alla durata dell'inabilità permanente assoluta e alla guarigione clinica, per i quali vanno utilizzati appositi moduli distribuiti dall'Istituto.

L'inchiesta pretorile, in caso di morte, prevede l'effettuazione di un'autopsia, con il consenso dei familiari del defunto e alla presenza di consulenti designati dalle parti.

Sono assoggettati all'obbligo di denuncia all'Ispettorato del lavoro e al Servizio d'igiene della U.S.L. competente per territorio i casi di infortunio cagionato da intossicazione da sostanze comprese nell'elenco di cui al D.M. 18 apr. 1973, come pure i casi (anche sospetti) di intossicazione da antiparassitari di cui alla legge 2 dic. 1975, n. 638; il medico che ha per primo prestato assistenza od opera è, infine, tenuto all'obbligo di referto in ogni caso d'infortunio che abbia comportato la morte dell'assicurato o un'inabilità temporanea superiore a 3 giorni.

Assicurazione contro le malattie professionali nell'industria

Il D.P.R. 9 giugno 1975, n. 482, ha ampliato la lista delle malattie professionali uniformandola a quella adottata dall'O.I.L. con la Convenzione e Raccomandazione n. 121 del 17 giugno 1964.

L'art. 3 del T.U. infortunistico del 1965 precisa che l'a. è obbligatoria «per le malattie professionali indicate nella tabella-allegato n. 4, le quali siano contratte nell'esercizio e a causa delle lavorazioni specificate nella tabella stessa e in quanto tali lavorazioni rientrino tra quelle previste nell'art. 1», cioè tra le stesse elencate per l'a. contro gli infortuni; i soggetti protetti sono anch'essi gli stessi tutelati contro gli infortuni.

In assenza di una definizione di legge, la dottrina giuridica definisce la malattia professionale come la conseguenza dannosa ingenerata nell'organismo del lavoratore dall'azione reiterata e diluita nel tempo (ovverossia «lenta», in contrapposizione a quella «rapida» che agisce nell'infortunio) di una *noxa* professionale, insita nel lavoro, che è direttamente «causa» della tecnopatia, laddove, per l'infortunio, il processo produttivo si limita a svolgere il ruolo di «occasione» o di causa del rischio. Di fatto, però, la malattia professionale è *nomen juris*, giacché, ai fini assicurativi, deve a ogni effetto rispondere ai seguenti requisiti: 1) essere esplicitamente menzionata nella tabella o lista annessa al T.U.; 2) essersi manifestata in un soggetto assicurato occupato in un'attività protetta che lo esponga presuntivamente al rischio; 3) che la manifestazione della malattia si verifichi entro il periodo massimo di indennizzabilità specificato dalla tabella; 4) che la malattia stessa sia insorta nell'esercizio e a causa delle lavorazioni tabellate; 5) che la malattia abbia causato l'allontanamento dal lavoro per più di 3 giorni, ovvero un'inabilità permanente superiore al 10%.

L'elenco delle malattie professionali, come ampliato dal D.P.R. 9 giugno 1975, n. 482, comprende 49 voci, che individuano gli agenti nocivi produttivi delle tecnopatie attraverso la dizione «malattie causate da...» con la limitazione «alle loro conseguenze dirette». Si tratta di una lista «chiusa», ovverossia comprendente soltanto le malattie specificamente elencate, con esclusione delle altre parimenti causate dal lavoro, ma non espressamente indicate dal legislatore. Il vantaggio di questo sistema tabellare, di valore tassativo, risiede nel criterio della presunzione di origine, per il quale, una volta constatata l'effettiva esposizione del lavoratore al rischio professionale e diagnosticata la malattia secondo i suoi caratteri clinici patognomonici (diagnosi medicolegale di certezza o, quanto meno, di probabilità), l'assicurato è esonerato dall'obbligo giuridico di provare il rapporto causale tra l'espletamento dell'attività lavorativa e l'insorgenza dello stato morboso.

Fin dal 1964, tuttavia, l'O.I.L. attraverso la Convenzione n. 121, aveva obbligato i Paesi aderenti ad adottare una definizione giuridica della malattia professionale al fine di assicurare la tutela non soltanto delle tecnopatie elencate, ma anche di quelle non esplicitamente menzionate (sistema della «lista mista»). Benché il nostro Paese non abbia ratificato la suddetta Convenzione, è rimasto aperto e dibattuto il problema dell'adozione della «lista aperta» e del superamento del sistema tabellare a carattere tassativo. Nell'inerzia del legislatore, con le sentenze del 18 febbr. 1988, n. 179, e del 25 febbr. 1988, n. 206, la Corte Costituzionale ha dichiarato l'illegittimità dell'art. 3, 1° comma, del T.U., nella parte in cui non prevede che l'a. tuteli anche malattie diverse da quelle comprese nelle tabelle allegate e da quelle causate da una lavorazione specificata o da un agente patogeno indicato nelle tabelle stesse, purché si tratti di malattie delle quali sia comunque provata la causa di lavoro; parimenti illegittima la Corte ha dichiarato la limitazione dell'indennizzabilità alle sole malattie denunciate o manifestatesi entro il periodo massimo di tempo dalla cessazione del lavoro indicato in tabella. Ne consegue che il lavoratore ha il diritto di accedere alla tutela assicurativa anche per malattie diverse da quelle tabellate o prodotte da lavorazioni differenti da quelle indicate come morbigene dal legislatore, ovvero denunciate o manifestatesi oltre i limiti cronologici indicati *ex lege*, assumendosi l'onere di provarne l'origine professionale al di fuori della presunzione etiologica operante nell'ambito della «lista chiusa».

Le prestazioni assicurative sono le medesime stabilite per gli infortuni sul lavoro, con la differenza che il periodo massimo per la revisione delle rendite è fissato in 15 anni e che il diritto a esse persiste anche quando l'assicurato abbia cessato di prestare la sua opera nelle lavorazioni tutelate, sempre che l'inabilità o la morte si verifichino entro il periodo massimo di indennizzabilità dalla cessazione del lavoro ovvero anche oltre il suddetto termine a condizione di fornire la prova relativa al rapporto causale.

La procedura per il conseguimento delle prestazioni prende avvio con una denuncia all'I.N.A.I.L., alla quale va allegato il primo certificato medico di malattia professionale. Ai fini statistici, poi, il medico che riconosca l'esistenza di una malattia professionale compresa nell'elenco approvato con D.M. 18 apr. 1973 (costituito da 65 voci) è tenuto a farne denuncia all'Ispettorato del lavoro nonché alla U.S.L. competenti per territorio; della malattia, anche se solamente sospetta, va inoltre data notizia all'Autorità Giudiziaria a mezzo di referto (art. 590 C.P.).

Assicurazione contro le malattie professionali nell'agricoltura

È stata introdotta assai tardivamente, con legge 21 marzo 1958, n. 313, e D.P.R. 28 apr. 1959, n. 471, che assoggettò a tutela assicurativa 7 malattie; il D.P.R. 7 giugno 1975, n. 482, ha esteso la tutela a 21 malattie professionali.

L'ambito della protezione comprende sia le attività agricole propriamente dette sia quelle agricoloindustriali.

Oggetto dell'a. sono l'inabilità temporanea, sia per i lavoratori dipendenti sia per gli autonomi, l'inabilità permanente e la morte, direttamente conseguenti alle malattie professionali incluse nella tabella-allegato 5 al T.U., la quale specifica le malattie e, per ciascuna di esse, le lavorazioni morbigene e il periodo massimo di indennizzabilità dalla cessazione del lavoro. Si tratta, come per il settore industriale, di una «lista chiusa», che, a seguito delle sentenze della Corte Costituzionale già citate in relazione all'a. contro le tecnopatie nell'industria, deve considerarsi tassativa soltanto ai fini della presunzione d'origine, rimanendo in diritto dell'assicurato di accedere alle prestazioni anche per malattie diverse od originate in differenti lavorazioni ovvero manifestatesi e/o denunciate oltre il termine massimo, ovviamente previa dimostrazione del rapporto causale.

La procedura per il conseguimento delle prestazioni è simile a quella descritta per le malattie professionali nell'industria; il certificato medico-denuncia è redatto da un sanitario e reca le dichiarazioni sottoscritte dall'assicurato relative all'anamnesi lavorativa. Vigono, altresì, gli obblighi concernenti la denuncia all'Ispettorato del lavoro e alla U.S.L. competenti per territorio, nonché il referto all'Autorità giudiziaria; per i casi di intossicazione da antiparassitari va fatta denuncia separata (legge 2 dic. 1975, n. 638).

L'assicurazione contro la silicosi e l'asbestosi

Questa tutela assicurativa attualmente è disciplinata dal T.U. di cui al D.P.R. 30 giugno 1965, n. 1124, ampiamente innovato dalla legge 27 dic. 1975, n. 780.

Si tratta di una tutela aggiuntiva a quella generale per le malattie professionali, amministrata dall'I.N.A.I.L. con separata gestione e finanziata attraverso la riscossione di premi addizionali calcolati in rapporto al numero degli operai esposti allo specifico rischio e all'intensità di esso, che è efficace soltanto se le pneumoconiosi sono contratte nelle lavorazioni elencate nella tabella-allegato n. 8 al T.U. e in quanto rientrino tra quelle previste dall'art. 1 dello stesso T.U.

Oggetto dell'a. sono l'inabilità permanente e la morte conseguenti alla silicosi e all'asbestosi, cioè alle pneumoconiosi cagionate rispettivamente dall'inalazione di polvere di biossido di silicio allo stato libero o dall'inalazione di amianto (silicato di calcio e di magnesio), purché contratte nell'esercizio delle lavorazioni protette. Nell'attuale formulazione della disciplina assicurativa non è richiesta la prova del rapporto causale tra espletamento dell'attività lavorativa e insorgenza delle manifestazioni morbose, essendo sufficiente la diagnosi della tecnopatia ad attivare la presunzione giuridica di origine.

L'abrogazione delle definizioni giuridiche di silicosi e di asbestosi, avvenuta con legge 27 dic. 1975, n. 780, non esime comunque dall'obbligo di informare la diagnosi medicolegale di silicosi o di asbestosi a precisi requisiti clinici, soprattutto ai fini discriminativi dalle bronchiti croniche, complicate o non da enfisema, di origine extraprofessionale e come tali insuscettibili di prestazioni assicurative, ovvero da altre broncopneumopatie obbligatoriamente assicurate (da inalazione di silicati o di calcare, di polveri o esalazioni di alluminio, di polveri di metalli duri, di polveri di scorie Thomas, etc., con le loro conseguenze dirette).

Le prestazioni assicurative sono dovute in tutti i casi di silicosi o di asbestosi, con le loro conseguenze dirette, da cui sia derivata la morte ovvero un'inabilità permanente al lavoro superiore al 10%, e altresì in tutti i casi di silicosi o di asbestosi associate ad altre forme morbose dell'apparato respiratorio e cardiocircolatorio, in queste ultime ipotesi dovendosi procedere alla valutazione globale del danno. Le prestazioni sono anche dovute nei casi di morte derivata da silicosi o da asbestosi associate ad altre forme morbose dell'apparato respiratorio e cardiocircolatorio. La valutazione globale del danno, così prevista, si estende alle concause di inabilità, sia preesistenti sia sopravvenute, purché pertinenti all'apparato respiratorio e all'apparato cardiocircolatorio, con l'avvertenza che — secondo l'interpretazione medicolegale più autorevole — le affezioni cardiocircolatorie associate devono consistere in affezioni cardiache o, se esclusivamente circolatorie, con ripercussioni emodinamiche sul cuore (per es.: ipertensione arteriosa).

Non è prevista un'indennità giornaliera per inabilità temporanea assoluta, ma è tuttavia dovuto un assegno giornaliero, di eguale importo, per accertamenti diagnostici. Nel caso di associazione tubercolare in fase attiva, e per tutta la durata di questa, l'assicurato ha diritto alle prestazioni dell'a. antitubercolare gestita dall'I.N.P.S. e alle prestazioni sanitarie gestite dal S.S.N.

Peculiare di questa a. è poi la *rendita di passaggio* (art. 150 del T.U.), che viene corrisposta al lavoratore che abbandoni a scopo di prevenire ulteriori aggravamenti la «lavorazione cui attendeva e nella quale ha contratto la malattia perché riscontrato affetto da conseguenze dirette di silicosi o di asbestosi con inabilità permanente di qualunque grado, purché non superiore all'80%».

L'inabilità permanente in questione può, peraltro, essere di grado inferiore al minimo indennizzabile (11%) e viene corrisposta per 1 anno, purché l'attività lavorativa abbandonata sia tra quelle elencate nella tabella-allegato n. 8 al T.U. e il lavoratore non abbia raggiunto l'età pensionabile. Una seconda volta, nell'arco di 10 anni dalla cessazione della prima rendita, l'assicurato ha diritto alla prestazione per la durata di 1 anno, quando anche la nuova lavorazione intrapresa, pur non essendo compresa nella tabella-allegato n. 8, risulti dannosa influendo sull'ulteriore decorso della malattia.

Il datore di lavoro ha inoltre l'obbligo di far sottoporre i lavoratori adibiti a lavorazioni esposte al rischio di silicosi o di asbestosi a visite mediche preventive e periodiche (D.P.R. 30 marzo 1956, n. 303; artt. 156-176 del T.U.).

In caso di rifiuto del lavoratore a sottostare agli accertamenti predetti, lo stesso non può essere adibito alle lavorazioni che comportano lo specifico rischio di esposizione alle polveri. I risultati degli accertamenti sanitari devono essere annotati su schede predisposte e, in caso di diagnosi di silicosi o di asbestosi, deve esserne trasmessa copia al datore di lavoro, il quale ha l'obbligo di recapitarla all'Ispettorato del lavoro. I lavoratori affetti da silicosi o da asbestosi associate a tbc polmonare in fase attiva non possono essere assunti o permanere nelle lavorazioni esposte al rischio.

La procedura per il conseguimento delle prestazioni e per la presentazione della denuncia all'I.N.A.I.L. è analoga a quella descritta per le malattie professionali. La revisione della rendita per inabilità permanente, in caso di silicosi o di asbestosi, può essere richiesta dopo 1 anno dalla manifestazione della malattia, ovvero dopo 6 mesi dalla costituzione della rendita e, successivamente, con cadenza non inferiore a 1 anno dalla precedente revisione, senza limiti temporali. Anche per silicosi e asbestosi va fatta denuncia all'Ispettorato del lavoro e alle Unità Sanitarie Locali (U.S.L.) competenti per territorio, come pure va presentato il referto all'Autorità Giudiziaria.

L'assicurazione dei medici contro le malattie e le lesioni causate dall'azione dei raggi X e delle sostanze radioattive o da folgorazione

Prese origine con legge 20 febbr. 1958, n. 93, e con il relativo Regolamento di cui al D.P.R. 4 ag. 1960, n. 1055,

successivamente modificati e integrati (legge 30 genn. 1968, n. 47; legge 11 marzo 1975, n. 67; legge 17 marzo 1975, n. 68).

Oggetto dell'assicurazione sono le malattie e le lesioni causate dall'azione dei raggi X e delle sostanze radioattive da cui sia derivata la morte o l'inabilità permanente assoluta o parziale, nonché la folgorazione che abbia prodotto la morte.

Assicurati sono i medici, compresi i veterinari, sempre che svolgano «funzioni in dipendenza delle quali si trovano esposti al rischio di malattie o di lesioni da radiazioni ionizzanti, sia pure saltuariamente e anche senza attendere o sovraintendere specificamente all'impiego degli apparecchi radiologici o delle sostanze radioattive».

Le prestazioni assicurative sono costituite dalla rendita per inabilità permanente, dalla rendita ai superstiti e da un assegno *una tantum* in caso di morte, dalla fornitura di apparecchi di protesi. L'inabilità permanente parziale tutelata è quella che riduce l'attitudine al lavoro in misura superiore al 10%.

Peculiare di questa forma di tutela è l'indifferenza, ai fini assicurativi, della modalità d'azione della causa lesiva, la quale può agire in maniera sia concentrata sia diluita nel tempo, riassumendo e fondendo in sé le figure giuridiche dell'infortunio sul lavoro e della malattia professionale. Inoltre la normativa stabilisce che, qualora il medico radiologo in servizio presso un'istituzione pubblica debba essere temporaneamente allontanato dal servizio stesso per cure, il periodo di interruzione deve essere considerato di attività; qualora, poi, le lesioni non consentano al medico radiologo la continuazione dell'attività radiologica, l'Ente presso il quale presta servizio dovrà adibirlo ad altre funzioni gerarchicamente e amministrativamente analoghe fino al raggiungimento dei limiti di età per il pensionamento, ovvero fino a che non si instauri un'inabilità permanente assoluta.

L'Istituto assicuratore ha diritto di sottoporre i medici radiolesi a controlli di cure e, in caso di disaccordo sul trattamento terapeutico, la decisione è demandata a un collegio medico costituito dai medici designati dalle parti e da un terzo arbitro scelto da queste in una lista stabilita dall'Ordine provinciale dei medici o, nell'eventualità di disaccordo, dal Presidente dell'Ordine stesso.

La valutazione medicolegale del danno si effettua con riferimento alla tabella di valutazione del grado di percentuale di invalidità permanente per l'industria di cui al T.U. infortunistico e secondo le direttive estimative enunciate dallo stesso T.U. in materia infortunistica. Non sussiste termine massimo per la revisione del grado di inabilità permanente.

La denuncia di malattia o di lesione deve essere fatta entro 5 giorni dalla data della visita e su modulo fornito dall'Istituto assicuratore, dal medico che per primo abbia visitato l'ammalato; se dalla malattia o dalla lesione è derivata la morte o questa sia prevedibile, la denuncia deve essere fatta telegraficamente entro 24 h dalla visita o dalla constatazione del decesso.

A norma dell'art. 139 del T.U. e del D.M. 18 apr. 1973, il medico certificante è obbligato a denunciare all'Ispettorato del lavoro e alla U.S.L. ogni caso, anche sospetto, di malattia professionale diagnosticata in un medico radiologo. Qualora quest'ultimo svolga attività di lavoro dipendente, dovrà essere inoltre redatto referto all'Autorità Giudiziaria, nel quale verranno specificate tutte le possibili occasioni di esposizione al rischio. Per il «medico autorizzato» sussiste, altresì, obbligo di denunciare allo Ispettorato del lavoro e alla U.S.L. competenti per territorio i casi per i quali abbia svolto la sorveglianza medica eccezionale.

Assicurazione invalidità, vecchiaia e superstiti

Il sistema dell'a. invalidità e vecchiaia è stato perfezionato con il R.D.L. 4 ott. 1935, n. 1827, e con il R.D.L. 14 apr. 1939, n. 636, tuttora vigenti nonostante le numerosissime modifiche e integrazioni successivamente intervenute.

La tutela è affidata all'Istituto nazionale della previdenza sociale (I.N.P.S.) e si estende a tutti coloro che, operai o impiegati di qualsiasi sesso e nazionalità, abbiano compiuto l'età di 14 anni e prestino lavoro retribuito alle dipendenze altrui; attraverso gestioni speciali godono della tutela anche categorie di lavoratori autonomi (artigiani, coltivatori diretti, mezzadri, coloni e commercianti).

Il diritto alle prestazioni è subordinato, non soltanto al verificarsi dell'evento protetto, ma anche all'esistenza di requisiti contributivi e assicurativi (5 anni di anzianità di a. e di contribuzione con un minimo di 1 anno di contribuzione nell'ultimo quinquennio per le *prestazioni di invalidità*; un periodo minimo di 15 anni, sia di anzianità di a., sia di contribuzione, per la *pensione di vecchiaia*, 35 anni di contribuzione effettiva per la *pensione di anzianità*).

Le prestazioni per invalidità sono erogate a domanda dell'assicurato, cui deve essere allegato un certificato medico e ogni altro documento, idoneo a provare l'esistenza di uno stato invalidante. Per le domande presentate entro il 30 maggio 1984, il diritto alla pensione di invalidità sorgeva qualora la capacità di guadagno dell'assicurato, in occupazioni confacenti alle sue attitudini, fosse ridotta in modo permanente, a causa di infermità o difetto fisico o mentale, a meno di 1/3 (art. 24, legge 3 giugno 1975, n. 160). A decorrere dal 1° luglio 1984 trova, invece, applicazione la legge 12 giugno 1984, n. 222, che ha rinnovato la tutela dell'invalidità prevedendo prestazioni diverse, corrispondenti all'assegno ordinario di invalidità e alla pensione ordinaria di inabilità.

Per quanto concerne l'*assegno ordinario di invalidità*, l'art. 1 della legge recante la nuova disciplina detta la seguente definizione: «Si considera invalido l'assicurato la cui capacità di lavoro, in occupazioni confacenti alle sue attitudini, sia ridotta in modo permanente a causa di infermità o difetto fisico o mentale a meno di un terzo». L'assegno, che non è riversibile ai superstiti in caso di morte dell'assicurato, è riconosciuto per un periodo di 3 anni e può essere confermato per periodi della stessa durata qualora permangano le condizioni che ne hanno determinato la liquidazione; dopo 3 riconoscimenti consecutivi, è confermato automaticamente; al compimento dell'età stabilita per il pensionamento di vecchiaia, viene trasformato in pensione di vecchiaia.

La *nozione di invalidità* dettata dalla definizione legislativa s'incentra sulla riduzione, nella misura di oltre 2/3, della capacità lavorativa individuale, intesa come efficienza psicofisica allo svolgimento di applicazioni produttive.

Fondamentalmente, la capacità lavorativa si discosta dalla capacità di guadagno, alla base della preesistente pensione di invalidità, per essere svincolata da ogni legame con fattori ambientali e socioeconomici; e ancora si differenzia dalla capacità lavorativa tutelata in ambito infortunistico, giacché, mentre quest'ultima è riferita al lavoro generico, nell'ambito in esame si deve aver riguardo alle «occupazioni confacenti alle attitudini» dell'assicurato, ossia alla proiezione lavorativa — non generica e non specifica — compatibile con la personalità produttiva del soggetto protetto, da valutarsi in rapporto con le condizioni psicofisiche, l'età, il sesso, il grado di cultura, le esperienze lavorative maturate, etc.

Gli antecedenti causali dell'incapacità lavorativa devono essere di natura biologica e annoverabili tra le infermità o i difetti fisici o mentali: laddove, per infermità, si deve intendere un qualsivoglia processo morboso, nosologicamente caratterizzato ovvero indeterminato, ma pur sempre clinicamente apprezzabile, e per difetto l'indebolimento (congenito o acquisito) ovvero il decadimento (parafisiologico o patologico), afferente sia al versante somatico sia a quello psichico, caratterizzato da stabilità e da assenza di evoluzione.

La riduzione della capacità lavorativa deve poi essere permanente. Siffatto requisito, in effetti, inerisce alle cause biologiche (infermità o difetto fisico o mentale) e va interpretato in senso relativo: non è richiesto che la menomazione abbia durata protratta per tutta la vita, ma che essa sia certamente o probabilmente destinata a persistere per un tempo non prevedibile e comunque non breve, come implicitamente si deduce dagli istituti della revisione periodica e dell'eventuale revoca.

Secondo la giurisprudenza, inoltre, qualora la riduzione della capacità lavorativa non oltrepassi i 2/3 ma vi si approssimi, l'assegno può egualmente essere concesso purché l'ulteriore prosecuzione del lavoro concretamente prestato dall'assicurato comporti la previsione di un'usura psicofisica abnorme e di un sicuro ulteriore danno per le sue condizioni di salute.

Il 2° comma dello stesso art. 1 recante la nuova nozione di invalidità ha definitivamente posto termine all'annosa controversia relativa al «rischio precostituito», evocabile ogni qualvolta l'assicurato già prima dell'inizio dell'attività lavorativa fosse stato portatore di infermità in tutto o in parte invalidanti e preclusivo del diritto alla prestazione sulla scorta dell'art. 1895 C.C., il quale prevede la nullità del contratto di a. quando il rischio non è mai esistito oppure ha cessato di esistere prima della conclusione del contratto. Già la Corte Costituzionale, con sentenza 2 giugno 1983, n. 163, aveva stabilito l'incostituzionalità dell'accennata preclusione e ora il citato art. 1 della legge 12 giugno 1984, n. 222, dispone che sussiste diritto ad assegno anche nei casi in cui la riduzione della capacità lavorativa, oltre i limiti dei 2/3, preesista al rapporto assicurativo, purché vi sia stato aggravamento o siano sopraggiunte nuove infermità.

L'altra prestazione prevista dalla nuova disciplina (art. 2) è la *pensione ordinaria di inabilità*, destinata all'assicurato che «a causa di infermità o difetto fisico o mentale si trovi nell'assoluta e permanente impossibilità di svolgere qualsiasi attività lavorativa», a condizione che cessi l'attività lavorativa, che si cancelli da qualsiasi elenco o albo professionale e che rinunzi ai trattamenti di disoccupazione o a ogni altro trattamento previdenziale sostitutivo o integrativo della retribuzione.

Questa pensione, riversibile ai superstiti, presuppone la perdita totale della capacità lavorativa, sia specifica ovvero attinente alla sfera attitudinale, sia generica, dovendosi ovviamente prescindere dall'eventuale persistenza nel soggetto di residui funzionali insufficienti a un qualsivoglia impiego produttivo e remunerativo. Quanto all'attributo della permanenza, che pure costituisce requisito ai fini della prestazione, vale quanto chiarito nei riguardi dell'assegno ordinario di invalidità.

Prestazione accessoria può considerarsi l'*assegno mensile per l'assistenza personale e continuativa* (art. 5, legge n. 222 del 1984), che compete ai titolari di pensione ordinaria di inabilità i quali «si trovano nell'impossibilità di deambulare senza l'aiuto permanente di un accompagnatore o, non essendo in grado di compiere gli atti quotidiani della vita, abbisognano di un'assistenza continua». L'assegno non è dovuto in caso di ricovero in Istituto di cura o di assistenza a carico della pubblica amministrazione, non è cumulabile con l'analogo assegno per gli invalidi del lavoro ed è ridotto, in caso di fruizione di similari provvidenze erogate a titolo previdenziale o assistenziale, in misura corrispondente all'importo della provvidenza stessa.

In previsione di eventuale reinserimento nella vita lavorativa a seguito di riqualificazione professionale o miglioramento delle condizioni di salute, la legge stabilisce che i titolari di assegno di invalidità o di pensione di inabilità possono essere sottoposti, per iniziativa dell'I.N.P.S. o dello stesso interessato, ad accertamenti sanitari intesi alla revisione dello stato invalidante o inabilitante. In caso di miglioramento l'assegno può essere revocato e la pensione può essere trasformata in assegno; in caso di peggioramento l'assegno può essere commutato in pensione. L'erogazione della prestazione è sospesa per il periodo nel quale l'interessato, senza giustificato motivo, rifiuti di sottoporsi agli accertamenti sanitari necessari.

La legge n. 222 del 1984 ha modificato, altresì, la disciplina di cui all'art. 12 della legge 21 luglio 1965, n. 903, prevedendo il diritto all'assegno di invalidità o alla pensione di inabilità, anche in assenza dei requisiti di anzianità assicurativa e contributiva, quando l'invalidità o l'inabilità risultino in rapporto causale diretto con finalità di servizio e dall'evento non derivi il diritto a rendita a carico dell'a. contro gli infortuni sul lavoro e le malattie professionali ovvero a trattamenti a carattere continuativo di natura previdenziale o assistenziale a carico dello Stato o di altri enti pubblici. In proposito conviene accennare che la nozione di «finalità di servizio» non coincide con quella infortunistica di «occasione di lavoro», giacché comprende gli eventi che costituiscono verificazione di un rischio meramente «generico» e non necessariamente «generico aggravato» o «specifico».

Detto trattamento compete anche ai superstiti dell'assicurato la cui morte risulti in rapporto causale diretto con finalità di servizio, qualora dall'evento non derivi diritto ad altri trattamenti.

Assicurazione contro la tubercolosi

Questa forma di tutela previdenziale è affidata all'I.N.P.S. relativamente alle prestazioni economiche mentre quelle sanitarie sono erogate dal Servizio Sanitario Nazionale (S.S.N.). Ne beneficiano tutti i lavoratori subordinati e i loro familiari, nonché i coloni e i mezzadri (R.D. 19 marzo 1936, n. 769, convertito in legge 3 luglio 1936, n. 1702), il personale che presti comunque opera presso istituzioni sanitarie (legge 1° luglio 1955, n. 552), i maestri elementari e i direttori didattici (legge 31 dic. 1938, n. 2202).

L'evento protetto, la cui verificazione costituisce condizione per l'erogazione delle prestazioni economiche, si identifica con l'insorgenza di una «forma tubercolare in fase attiva» (art. 15, R.D.L. 14 apr. 1939, n. 636), indipendentemente dalla sua localizzazione (polmonare, renale, ossea, cutanea, etc.).

Le prestazioni sanitarie sono erogate dal S.S.N., senza limiti di tempo e fino alla completa riabilitazione, attraverso il ricovero ospedaliero, le cure ambulatoriali o domiciliari, l'assistenza farmaceutica.

Sotto il profilo economico è prevista la corresponsione al lavoratore, durante il periodo di ricovero ospedaliero o di cura ambulatoriale, di un'indennità giornaliera pari per i primi 180 giorni a quella per malattia comune e, successivamente e fino alla cessazione delle prestazioni sanitarie, in misura correlata ai trattamenti minimi di pensione. La stessa indennità, nella misura minima ridotta della metà, è dovuta ai familiari a carico degli assicurati.

Ai soggetti protetti o ai loro familiari che siano stati ricoverati in luogo di cura o sottoposti a cure ambulatoriali per non meno di 60 giorni è concessa, inoltre, un'indennità postsanatoriale per la durata di 2 anni, cumulabile con l'eventuale retribuzione.

Per un periodo di 2 anni, rinnovabile, viene invece corrisposto un assegno di cura e di sostentamento, quando i soggetti protetti o i loro familiari a carico abbiano ridotta di almeno la metà la capacità di guadagno, in occupazioni confacenti alle loro attitudini, per effetto e in relazione alla malattia tubercolare.

Assicurazione di malattia

Come realizzato prima dell'istituzione del S.S.N., il sistema di previdenza contro le malattie risultava costituito da una

miriade di grandi e piccoli enti assicurativi, diversificati in ordine alle categorie assicurate, alle prestazioni e agli oneri contributivi.

Oggetto della tutela era il rischio di malattia, inteso come «ogni alterazione dello stato di salute, con o senza astensione dalle normali occupazioni, che richieda assistenza medica, ricerca diagnostica, e/o somministrazione di mezzi terapeutici» (Chiappelli), non protetta da altra forma di previdenza sociale o di assistenza pubblica. Le prestazioni — costituite dall'assistenza medicogenerica, specialistica, ospedaliera, diagnostica, farmaceutica ed economica, gestita in forma diretta o indiretta dai singoli enti assicuratori — erano garantite per un periodo massimo annuale di 180 giorni: ne avevano diritto i lavoratori, obbligatoriamente assicurati dal momento della formazione del rapporto di lavoro e fino alla sua cessazione, e i loro familiari.

Il superamento di questo sistema a fondamento previdenziale e categoriale venne inizialmente ipotizzato allo scopo di razionalizzare e di uniformare i criteri di gestione assicurativa, assai diversi da Ente a Ente assicuratore; in un secondo tempo divennero pressanti esigenze di politica sociosanitaria, direttamente ispirate ai principi costituzionali di solidarietà e di tutela della salute e incardinate sugli obiettivi dell'estensione della tutela a tutti i cittadini, indipendentemente dall'apporto contributivo, e dell'ampliamento della sfera di tutela fino agli ambienti di vita e di lavoro e alla prevenzione primaria, secondaria e terziaria degli eventi morbosi individuali e collettivi.

I principi ispiratori sommariamente compendiati hanno trovato esplicita e diffusa menzione nella legge 23 dic. 1978, n. 833, istitutiva del S.S.N., definito come il «complesso delle funzioni, delle strutture, dei servizi e delle attività destinati alla promozione, al mantenimento e al recupero della salute fisica e psichica di tutta la popolazione senza distinzione di condizioni individuali o sociali e secondo modalità che assicurino l'eguaglianza dei cittadini nei confronti del servizio» (art. 1).

Nondimeno, il fondamento assicurativo-previdenziale non può dirsi completamente superato. Infatti, al finanziamento del S.S.N., lo Stato provvede attraverso un Fondo sanitario determinato annualmente con la legge di approvazione del bilancio statale, ripartito tra tutte le Regioni con delibera del Comitato interministeriale per la programmazione economica e alimentato: *a*) dalle somme già destinate da tutti gli enti pubblici al finanziamento delle funzioni esercitate in materia sanitaria; *b*) dai proventi e dai redditi del patrimonio trasferito ai Comuni per le U.S.L.; *c*) dagli avanzi della gestione dell'a. contro la tbc; *d*) dai proventi delle attività a pagamento svolte dalle U.S.L. e dai recuperi a titolo di rivalsa; *e*) dai contributi di malattia posti a carico dei datori di lavoro e dei soggetti già assoggettati ad a. contro le malattie; *f*) dai contributi dei cittadini già privi di assistenza per malattia e obbligati, a far data dal 1° genn. 1980, al versamento annuale di contribuzione per sé e per i propri familiari in base ad aliquote calcolate sulla dichiarazione dei redditi ai fini dell'imposta sulle persone fisiche.

Oggetto della tutela è l'evento di malattia, inteso come ogni alterazione psicofisica del soggetto protetto, ovvero come il bisogno soggettivo di cure mediche e di accertamenti sanitari volti a escludere l'esistenza di uno stato di malattia, qualunque ne sia la causa o l'ambito etiopatogenetico. Al S.S.N., infatti, sono state attribuite in via esclusiva le competenze in passato affidate agli Enti mutualistici disciolti, all'I.N.P.S. in materia di cure antitubercolari, all'I.N.A.I.L. per la cura delle conseguenze di infortuni e delle malattie professionali, ad altri Enti per la cura delle malattie infettive e contagiose e delle malattie mentali, pur restando a carico di taluni degli Enti suddetti gli oneri economici derivanti dalle cure stesse.

Le prestazioni erogate dal S.S.N., attraverso le U.S.L., sono costituite da: *a*) l'assistenza medicogenerica, ambulatoriale e domiciliare, che viene effettuata per il tramite dei medici di fiducia convenzionati, scelti dall'assistito nell'ambito di un elenco «chiuso» e legati al S.S.N. da un rapporto di lavoro speciale con caratteri affini a quelli del lavoro subordinato, che comprendono compiti istituzionali, quali l'identificazione del soggetto protetto, l'accertamento dello stato di malattia e del bisogno di cure e le relative certificazioni, che lo equiparano al pubblico ufficiale; *b*) l'assistenza pediatrica, erogata da specialisti a rapporto convenzionale in forme analoghe a quelle dianzi considerate; *c*) l'assistenza medica specialistica, prestata di norma presso gli ambulatori della U.S.L. o convenzionati; *d*) le prestazioni di diagnostica strumentale e di laboratorio, anch'esse erogate presso le strutture pubbliche o convenzionate; *e*) l'assistenza ospedaliera, prestata presso gli Ospedali pubblici e gli Istituti di cura convenzionati nel territorio di residenza dell'utente ovvero presso altri enti di ricovero extraregionali; *f*) l'assistenza diretta al recupero funzionale e sociale (riabilitazione) dei soggetti affetti da minorazioni fisiche, psichiche e sensoriali, dipendenti da qualunque causa, attraverso strutture pubbliche o convenzionate; *g*) l'assistenza farmaceutica, attraverso le farmacie e dietro presentazione di prescrizioni redatte dal medico curante, comprendente preparati galenici e le specialità medicinali compresi nel prontuario terapeutico del S.S.N., approvato con decreto del Ministro della sanità, *h*) assistenza idrotermale, limitatamente al solo aspetto terapeutico, presso gli appositi presidi e servizi, nonché presso aziende termali di Enti pubblici e privati.

Di notevole rilievo medicolegale sono le disposizioni, contenute nella legge 23 dic. 1978, n. 833, relative agli accertamenti e ai trattamenti sanitari volontari e obbligatori (art. 33) e, in particolare, per malattia mentale (artt. 34 e 35), che si ispirano al principio della volontarietà e della limitazione dell'obbligatorietà a situazioni ben caratterizzate sotto il profilo dell'urgenza, dell'indifferibilità e dell'adeguatezza degli interventi coattivi, nonché dettagliatamente disciplinate sotto l'aspetto procedurale ai fini della durata dei trattamenti stessi, delle autorizzazioni e delle convalide, della tutela giurisdizionale.

Da ultimo conviene fare cenno delle competenze medicolegali e medicoassicurative delle U.S.L., che concernono: *a*) gli accertamenti sull'idoneità al lavoro e sull'infermità per malattia o per infortunio dei lavoratori dipendenti (art. 5 della legge 20 maggio 1970, n. 300, nota come «Statuto dei lavoratori»); *b*) i giudizi di inabilità temporanea al lavoro per i dipendenti delle amministrazioni e degli Enti pubblici, nonché per gli assicurati dell'I.N.A.I.L.; *c*) gli accertamenti relativi all'invalidità «civile» e alle minorazioni sensoriali (cecità e sordomutismo), nonché al collocamento obbligatorio degli invalidi; *d*) i giudizi in tema di pensione privilegiata e di equo indennizzo; *e*) gli accertamenti necroscopici e gli atti conservativi previsti dal Regolamento di polizia mortuaria; *f*) gli accertamenti relativi alle certificazioni di idoneità previsti per le diverse finalità (idoneità alla guida, all'assunzione presso amministrazioni dello Stato ed Enti pubblici, porto d'armi, etc.); *g*) gli accertamenti di morte ai fini del prelievo di parti di cadavere; *h*) gli accertamenti e le valutazioni medicolegali in materia assicurativo-previdenziale previsti dall'art. 75 della legge 23 dic. 1978, n. 833 (che continuano transitoriamente a essere espletati dai servizi medicolegali degli Istituti previdenziali fino all'entrata in vigore di un'apposita disciplina).

L'assistenza sociale

Nell'ambito della medicina delle a. sono inquadrabili, per affinità, anche i problemi propositivi, interpretativi e applicativi afferenti alla recente legislazione di assistenza sociale, che è sorta e si è sviluppata negli anni successivi alla II guerra mondiale secondo principi e con profili del tutto originali, svincolati da fondamenti e da meccanismi di tipo assicurativo.

Scopo dell'assistenza sociale è l'intervento inteso ad an-

nullare e a lenire situazioni di bisogno economico e sociale, indipendentemente dalle cause e dalle posizioni soggettive dei singoli cittadini, nel quadro e ai fini della «sicurezza sociale». Mentre alla sicurezza sociale concorre anche il sistema di previdenza sociale, ma sulla base di un sistema contributivo e limitatamente alle categorie protette in quanto assicurate, l'assistenza sociale si rivolge a tutti i cittadini in quanto portatori di bisogni ed è direttamente finanziata dallo Stato, realizzando l'espressione del principio solidaristico di cui all'art. 2 della Costituzione.

Gli interventi di assistenza sociale di interesse medicoassicurativo sono principalmente quelli di natura sanitaria, erogati a tutta la popolazione attraverso il S.S.N. e dei quali si è fatta esposizione trattando dell'assicurazione di malattia, e quelli pertinenti agli invalidi «civili» e ai minorati sensoriali (ciechi «civili» e sordomuti).

La tutela degli invalidi civili (cosiddetti per distinguerli dagli invalidi di guerra, del lavoro e per servizio) si fonda sulla legge 30 marzo 1971, n. 118.

La definizione degli invalidi civili è data dall'art. 2 della legge testé citata: a tenore di essa, tali devono considerarsi «i cittadini affetti da minorazioni congenite o acquisite, anche a carattere progressivo, compresi gli irregolari psichici per oligofrenie di carattere organico e dismetabolico, insufficienze mentali derivanti da difetti sensoriali e funzionali che abbiano subìto una riduzione permanente della capacità lavorativa non inferiore a 1/3 o, se minori di anni 18, che abbiano difficoltà persistenti a svolgere i compiti e le funzioni propri della loro età», con esclusione degli invalidi per cause di guerra, di lavoro, di servizio, nonché dei ciechi e dei sordomuti per i quali provvedono altre leggi.

Debitamente interpretata e sottoposta a revisione critica, la farraginosa definizione dianzi riportata, sfrondata dalle tautologie, dalle fittizie distinzioni nosologiche ed etiopatogenetiche che ne fanno uno dei più infelici elaborati legislativi, vuole e sta a significare che causa dell'invalidità qui considerata possono essere infermità di qualsivoglia origine e natura, comunque menomanti l'efficienza somatica e psichica dell'individuo, purché dalla singola infermità o dal complesso di esse derivi:

a) nei soggetti che abbiano compiuto il 18° anno d'età, la permanente riduzione della capacità lavorativa in misura non inferiore a 1/3;

b) nei soggetti minori di anni 18, difficoltà, non quantificate e non qualificate ulteriormente se non attraverso l'attributo della «persistenza» (e non della «permanenza») nel tempo, a svolgere i compiti e le funzioni propri della loro età.

Quanto alla prima forma di invalidità, la legge non specifica a quale proiezione (generica o specifica) di lavoro l'incapacità debba essere riferita ai fini valutativi, né allo scopo soccorre una circolare (la n. 10 del 10 apr. 1981) emanata dal Ministero della sanità. Essa deve essere tuttavia permanente, ossia protratta nel tempo, ma non necessariamente di durata certa ed estesa a tutta la vita, come chiarisce implicitamente il disposto relativo alle visite di revisione di cui all'art. 21 della legge in esame: è sufficiente che sia prodotta da infermità di durata nel tempo non breve e delle quali non sia prevedibile la certa guarigione.

Quanto ai minori degli anni 18, il giudizio di invalidità è subordinato all'accertamento di cause somatiche e/o psichiche di impedimento, totale o parziale purché «persistente», e cioè non destinato a esaurirsi nel breve periodo, a svolgere i compiti e le funzioni peculiari della loro età, che gradualmente, per giudizio comparativo con la media dei coetanei, evolveranno da quelle meramente fisiologiche a quelle dell'apprendimento motorio, linguistico, cognitivo, scolastico, etc., comprese le attività di socializzazione e ludiche.

Per gradi maggiori di invalidità permanente, la legge 30 marzo 1971, n. 118, prevede trattamenti assistenziali a carattere economico.

La *pensione di inabilità* (art. 12 della legge citata) è concessa, a carico dello Stato, agli invalidi civili nei cui confronti sia stata accertata una totale e permanente inabilità al lavoro. Questa pensione, non riversibile ai superstiti, presuppone una perdita della capacità lavorativa pari o assai prossima al 100%. Ne possono beneficiare, a domanda, i cittadini di età compresa tra i 18 e i 65 anni in particolari condizioni economiche: al compimento del 65° anno d'età, essa viene trasformata in pensione sociale a carico dell'I.N.P.S.

Un assegno mensile (art. 13 della legge 30 marzo 1971, n. 118) compete agli invalidi civili, di età compresa tra i 18 e i 65 anni, nei cui confronti sia stata accertata una permanente riduzione della capacità lavorativa, in misura superiore ai 2/3, purché incollocati al lavoro e per tutto il tempo in cui sussiste tale situazione. Questo assegno, anch'esso a carico dello Stato, può essere revocato ove sia accertato che l'invalido, di propria volontà, non accede a posti di lavoro adatti alle sue condizioni fisiche.

Un assegno di accompagnamento (*ex* art. 17 della legge 30 marzo 1971, n. 118) è concesso agli invalidi, di età inferiore ai 18 anni, riconosciuti «non deambulanti» e che frequentino la scuola dell'obbligo o corsi di addestramento o centri ambulatoriali. «Non deambulanti», ai fini di legge, sono non soltanto i minori non in grado, a causa di infermità, di deambulare autonomamente, ma anche coloro i quali, sempre per infermità, non siano autosufficienti nel senso più ampio del termine.

Un'indennità di accompagnamento (art. 1 della legge 11 febbraio 1980, n. 18) spetta, infine, agli invalidi civili totalmente inabili al lavoro per affezioni fisiche o psichiche, nei cui confronti sia stato accertato che si trovano nell'impossibilità di deambulare senza l'aiuto permanente di un accompagnatore, o che, non essendo in grado di compiere gli atti quotidiani della vita, abbisognano di un'assistenza continua; l'indennità compete ai minori degli anni 18 che si trovano nelle medesime condizioni. Il trattamento viene erogato, a carico dello Stato, al solo titolo della minorazione, indipendentemente da limiti di reddito, e non è cumulabile con l'assegno mensile di incollocamento, né con l'assegno di accompagnamento.

La valutazione medicolegale del grado di invalidità permanente deve essere effettuata applicando le percentuali stabilite nella tabella indicativa di cui all'art. 2 della legge 11 febbr. 1980, n. 18, che elenca menomazioni suddivise in classi percentualistiche di gravità decrescente (dal 100% al 91%; dal 90% all'81%; dall'80% al 71%; dal 70% al 61%; dal 60% al 51%; dal 50% al 41%; dal 40% al 31%; dal 30% all'11%).

Alla tabella sono annesse direttive valutative, secondo le quali:

le affezioni non specificamente elencate nelle fasce indicative di invalidità devono ritenersi appartenere a quelle fasce percentualistiche che comprendono manifestazioni equivalenti;

in caso di concorso e di coesistenza in uno stesso soggetto di più minorazioni, il danno biologico globale non sarà valutato addizionando i singoli valori percentualistici bensì sarà considerato nella sua incidenza reale sulla complessiva validità del soggetto; per i danni coesistenti si terrà orientativamente conto delle tecniche, anche «a scalare», proprie della metodologia medicolegale corrente;

non rientrano nella valutazione complessiva dell'invalidità le minorazioni, comprese nella fascia dallo 0% al 10%, a meno che non siano concorrenti tra loro o con altre minorazioni comprese nelle fasce superiori;

per le malattie che colpiscono l'organo della vista o quello dell'udito, la valutazione è riferita al *visus*, ovvero all'udito, quale risulta dopo correzione ottica tollerata ovvero previa applicazione di protesi acustica.

Il procedimento per ottenere i trattamenti descritti prende inizio con una domanda presentata dall'interessato e corredata da un certificato medico attestante le condizioni di salute presso l'U.S.L. territorialmente competente, ove ha sede la Commissione sanitaria per gli invalidi civili che provvederà a sottoporre il richiedente agli accertamenti medici necessari e a valutare il grado di invalidità permanente. Contro il giudizio della Commissione è ammesso il ricorso alla Commissione sanitaria regionale, il cui giudizio è definitivo. Esaurito negativamente l'*iter* amministrativo, il richiedente può ricorrere in giudizio avanti la Magistratura del lavoro

(Pretore) in prima istanza e avanti il Tribunale civile (Sezione lavoro) in grado di appello, nonché alla Corte di cassazione, secondo il rito stabilito in tema di controversie previdenziali.

Ulteriori provvidenze e strumenti d'intervento stabiliti in favore degli invalidi civili consistono nel collocamento obbligatorio al lavoro (legge 2 aprile 1968, n. 482) presso le amministrazioni pubbliche e le aziende private, nell'accesso a corsi di addestramento, qualificazione e riqualificazione professionale, nella promozione e nell'attuazione di sistemi di lavoro «protetto», nell'eliminazione delle cosiddette barriere architettoniche, etc.

Assicurazioni facoltative

Dette anche *private* o *libere*, queste forme di a. hanno avuto origine anteriormente a quelle sociali e hanno conosciuto uno sviluppo autonomo. Le fonti di diritto vigenti sono costituite dal C.C. del 21 apr. 1942 e dalla legislazione speciale (T.U. delle leggi sull'esercizio delle a. private, approvato con D.P.R. 13 febbr. 1959, n. 449; legge 24 dic. 1969, n. 990; legge 26 febbr. 1977, n. 39; legge 12 agosto 1982, n. 576; legge 10 giugno 1978, n. 295; legge 22 ott. 1986, n. 742).

Fonte mediata, ma tuttavia principale, del diritto delle a. facoltative è il contratto che, attraverso le sue clausole, regola il rapporto tra l'impresa di a. e l'assicurato, definendone il contenuto (il rischio; il sinistro; il premio; le prestazioni; la durata, etc.): siffatte clausole possono essere *generali* (previste, cioè, dal contratto o polizza-tipo) o *particolari* (espressamente pattuite tra le parti contraenti).

A seconda della natura del rischio oggetto del contratto di a., si distinguono diversi *rami* assicurativi (trasporti, incendi, furti, agricolo, cinematografico, responsabilità civile, etc.), tra i quali quelli d'interesse medicolegale sono essenzialmente il *ramo vita*, il *ramo infortuni* e il *ramo malattia*.

Assicurazioni sulla vita

Nella forma moderna è nata in Inghilterra nella prima metà del sec. XVIII, sotto la spinta di 3 fattori: lo sviluppo dell'impresa su base azionaria; l'elaborazione delle prime tavole di mortalità e l'applicazione all'a. del calcolo delle probabilità; il *Gambling Act* del 1774 dichiarò valide le a. sulla vita altrui subordinandole all'esistenza di un interesse dello stipulante alla vita dell'assicurato.

Sulla base dell'art. 1882 C.C., l'a. vita può essere definita come il contratto con il quale l'assicuratore si obbliga a pagare un capitale o una rendita al verificarsi della morte o della sopravvivenza a un dato termine dell'assicurato, ovvero a termine fisso, cessando in tal caso, ove si verifichi premorienza, l'obbligo del pagamento del premio.

I soggetti del contratto sono l'*impresa assicuratrice*, l'*assicurato* (ossia la persona sulla cui vita viene stipulato il contratto), il *contraente* che stipula il contratto e si obbliga al pagamento dei premi (in genere lo stesso assicurato), il *beneficiario*, cioè la persona cui l'impresa assicuratrice si obbliga a corrispondere il capitale o la rendita al verificarsi dell'evento (morte dell'assicurato o decorrenza di un certo numero di anni).

Secondo la natura del rischio possono aversi: a. per il caso di morte, nella quale l'obbligazione dell'assicuratore è subordinata alla morte dell'assicurato (con la variante dell'a. a termine fisso, in cui l'assicuratore si impegna a pagare dopo un periodo di tempo prestabilito, ma la morte dell'assicurato fa cessare il pagamento del premio); a. per il caso di sopravvivenza, nella quale l'obbligazione dell'assicuratore è subordinata alla sopravvivenza dell'assicurato a una determinata scadenza; a. mista, nella quale l'obbligazione dell'assicuratore è subordinata alla morte dell'assicurato, se questa si verifica entro un certo termine, o al termine stesso, se l'assicurato sarà in vita.

Le delimitazioni del rischio o esclusioni sono relativamente esigue. In ogni caso vige l'esclusione della prestazione assicurativa «per i sinistri cagionati da dolo o da colpa grave del contraente, dell'assicurato o del beneficiario, salvo patto contrario per i casi di colpa grave» (art. 1900 C.C.).

L'aggravamento del rischio, conseguente ai cambiamenti di professione o di attività dell'assicurato, può dar luogo alla cessazione del contratto o alla riduzione della somma assicurata o all'elevazione del premio (art. 1926 C.C.). In caso di suicidio dell'assicurato, avvenuto prima che siano decorsi 2 anni dalla stipulazione del contratto, l'assicuratore non è tenuto al pagamento delle somme assicurate, salvo patto contrario.

Le problematiche medicolegali nell'a. vita si incardinano sui momenti dell'assunzione del rischio (o dell'ingresso in a.), dell'assistenza medica agli assicurati e della verificazione del sinistro (l'evento cui il contratto subordina la prestazione assicurativa).

Riguardo al primo momento, l'assunzione del rischio avviene attraverso una valutazione delle sue componenti presenti nell'assicurando, quali l'età, le condizioni di salute, la professione, le abitudini di vita, etc., ovviamente in riferimento al caso di morte e non a quello di sopravvivenza; essa si propone di operare la selezione degli assicurandi e di contrastare l'antiselezione, attraverso l'eliminazione degli aspiranti che presentano un rischio di morte superiore a quello teoricamente normale calcolato attraverso le tavole di mortalità, ovvero l'assunzione del rischio così maggiorato (cosiddetto *rischio tarato*) a condizioni diverse (maggiorazione del premio). Siffatta valutazione può avvenire con o senza visita medica; in entrambi i casi, fondamentale rilievo assumono le dichiarazioni rese dall'assicurando, soprattutto a riguardo dei precedenti morbosi e delle sue condizioni di salute, stante il disposto dell'art. 1892 C.C., secondo il quale «le dichiarazioni inesatte e le reticenze del contraente, relative a circostanze tali che l'assicuratore non avrebbe dato il suo consenso o non lo avrebbe dato alle medesime condizioni se avesse conosciuto il vero stato delle cose, sono causa di annullamento del contratto quando il contraente ha agito con dolo o con colpa grave».

In caso di visita medica, le dichiarazioni dell'assicurando sono raccolte direttamente dal medico fiduciario incaricato dall'impresa assicuratrice e concernono i precedenti familiari e personali, le abitudini di vita, i precedenti assicurativi, il servizio militare o i precedenti ginecologici a seconda del sesso; l'esame obiettivo segue, a sua volta, una minuziosa sistematica generale e distrettuale secondo un paradigma rimasto invariato dall'epoca, ormai remota, della sua elaborazione attribuita all'insigne clinico Guido Baccelli; un giudizio conclusivo, diagnostico e prognostico, è inteso a evidenziare l'esistenza di una o più affezioni (tare), idonee ad accrescere la probabilità del rischio di morte. Il compito del medico fiduciario si commisura, quindi, con problematiche di natura sia clinica sia medicoassicurativa: tra queste ultime, va fatto cenno di quelle inerenti alla dissimulazione o all'attenuazione, da parte dell'assicurando, di circostanze anamnestiche e di sintomi subiettivi e/o obiettivi relativi ad affezioni in atto o pregresse.

Mentre in passato il riscontro di tare induceva frequentemente le imprese assicuratrici a escludere dall'ingresso in a. i soggetti portatori, allo stato attuale l'estensione della popolazione assicurata e la ripartizione del rischio tra una crescente pluralità di soggetti consentono l'assunzione di molteplici rischi tarati. A questo scopo, fin dal 1927 esiste nel nostro Paese il Consorzio italiano per i rischi tarati (C.I.R.T.), del quale fanno parte l'Istituto nazionale delle assicurazioni (I.N.A.) e tutte le Compagnie che gestiscono

in Italia il ramo vita, che stipula contratti per i rischi tarati: questi vengono assunti previa applicazione di un soprapremio sanitario proporzionale alla gravità dell'affezione morbosa e calcolato in base alla «classe di sopramortalità» cui l'affezione stessa è stata ascritta (le classi di sopramortalità sono 10: del 50, 75, 100, 125, 150, 200, 250, 300, 400 e 500%). In taluni casi l'assunzione del rischio può essere rinviata dopo un certo numero di anni o rifiutata; è ammessa la rivedibilità del rischio (e del soprapremio), a richiesta dell'assicurato e previo accertamento dell'intervenuto miglioramento del suo stato di salute.

Complementare alle prestazioni contrattuali può essere una garanzia di invalidità permanente per effetto della quale, al verificarsi di uno stato invalidante a carattere permanente, all'assicurato compete la riscossione anticipata del capitale o della rendita ovvero l'esenzione dal pagamento dei premi. Per invalido permanente, ai fini della garanzia stessa, s'intende colui il quale, per sopravvenuta malattia organica o lesione fisica qualsiasi, purché indipendente dalla sua volontà e oggettivamente accertabile, abbia perduto in modo presumibilmente permanente e totale la capacità all'esercizio della professione o mestiere dichiarati alla stipula del contratto e abbia perduto altresì la capacità a ogni lavoro confacente alle sue attitudini e abitudini.

Assicurazioni contro gli infortuni

Originatesi nel XVI sec. su base mutualistica, hanno avuto pieno sviluppo soltanto a partire dalla seconda metà del XIX sec. nella forma di a. a premio. Hanno per oggetto la garanzia contro le conseguenze (morte, invalidità permanente, inabilità temporanea) di lesioni corporali dovute a causa violenta esterna e abbracciano tutti i settori della vita organica e di relazione nei quali l'evento infortunistico può verificarsi. La dottrina giuridica oscilla nel collocare queste a. tra quelle contro i danni e quelle sulla vita, ovvero se considerarle un *tertium genus*.

L'evento infortunio è qualificato dalla causa, che deve essere violenta (cioè dotata di *vis* lesiva e di rapidità di azione) ed esterna, ossia dislocata al di fuori dell'organismo del leso, nonché dalle lesioni, che devono essere corporali ossia fisiche (con esclusione di quelle meramente psichiche) e obiettivamente apprezzabili.

Molte sono le delimitazioni causali, consequenziali, temporali e spaziali prevedute dalle clausole contrattuali. Tra le causali, rilevano quelle soggettive, attraverso l'esclusione degli infortuni provocati da dolo (suicidio o tentato suicidio, autolesionismo; svolgimento di attività illecite) o da colpa grave dell'assicurato, dallo svolgimento di attività particolarmente pericolose o sofferti in stato di ubriachezza; tra quelle obiettive hanno particolare importanza le esclusioni concernenti il vizio proprio (malattie che rendono il soggetto non assicurabile; le conseguenze di stati patologici preesistenti e sopravvenuti) e gli eventi catastrofici (movimenti tellurici, guerra, tumulti, etc.).

L'indennità è prevista per le sole conseguenze dirette ed esclusive dell'infortunio che siano indipendenti da condizioni fisiche o patologiche preesistenti o sopravvenute, per modo che l'influenza esercitata dall'infortunio su tali condizioni, come pure il pregiudizio che esse possono portare all'esito delle lesioni prodotte dall'infortunio, costituiscono conseguenze indirette e non indennizzabili. Nei casi di preesistente mutilazione o difetto fisico, l'indennità per invalidità permanente è corrisposta per le sole conseguenze dirette causate dall'infortunio, come se questo avesse colpito una persona fisicamente integra, non dovendosi tener conto del maggior pregiudizio derivato dalle condizioni preesistenti.

Le delimitazioni consequenziali si riferiscono principalmente alla durata dell'inabilità temporanea, assoluta e/o parziale, che sono indennizzabili fino a un massimo di giorni indicato in contratto (con o senza franchigia, assoluta o relativa, per i primi giorni di inabilità), nel termine temporale (1 o 2 anni) entro il quale devono verificarsi le conseguenze indennizzabili dal giorno dell'infortunio e, infine, l'eventuale franchigia, assoluta o relativa, per i primi procenti d'invalidità permanente.

Ai fini della valutazione medicolegale dell'invalidità permanente le clausole contrattuali prevedono il riferimento tassativo alle percentuali stabilite nella tabella o elenco di menomazioni permanenti allegato al contratto e l'applicazione delle seguenti direttive:

il danno funzionale è equiparato al danno anatomico;

in caso di menomazioni plurime derivanti dallo stesso infortunio, il danno complessivo viene calcolato attraverso la somma aritmetica dei coefficienti in percentuale attribuiti alle singole menomazioni, indipendentemente dall'eventuale concorso o coesistenza, fino al limite massimo del 100%;

per le singole falangi terminali delle dita, escluso il pollice, si considera invalidità permanente soltanto l'asportazione totale;

nei casi di invalidità permanente non specificati nella tabella allegata al contratto, l'indennità è stabilita tenendo conto, con riguardo alle percentuali dei casi elencati, della misura nella quale è per sempre diminuita la capacità generica dell'assicurato a un qualsiasi lavoro proficuo indipendentemente dalla sua professione;

in caso di perdita anatomica o di riduzione funzionale di un organo o di un arto già minorato, le percentuali tabellari sono diminuite tenendo conto del grado di invalidità preesistente.

Per accedere alle prestazioni l'assicurato deve far pervenire all'a. denuncia dell'infortunio — con l'indicazione del luogo, del giorno e dell'ora, delle cause di esso e delle lesioni che ne sono derivate, corredata da certificato medico — entro 3 giorni dall'accadimento e, successivamente e fino alla guarigione clinica, certificati medici per periodi non superiori a 15 giorni. In caso di morte, i superstiti beneficiari devono darne immediato avviso telegrafico alla società assicuratrice.

In caso di divergenza sulla natura o sulle conseguenze dell'infortunio, ovvero sulla durata dell'inabilità temporanea o sul grado dell'invalidità permanente, le parti sono obbligate a demandare il giudizio a un collegio arbitrale, costituito da 2 medici nominati rispettivamente dalle parti e da un terzo arbitro indicato concordemente dalle parti stesse o, in caso di disaccordo, dal Presidente dell'Ordine dei medici o del Tribunale competenti. Il giudizio espresso dal collegio arbitrale è vincolante per le parti, anche qualora uno dei medici di parte si rifiuti di firmare il verbale conclusivo.

Assicurazioni contro le malattie e contro l'invalidità permanente da malattie

Hanno avuto origine dalle associazioni di mutuo soccorso e si sono sviluppate nei diversi Paesi nel secolo scorso, ma in Italia hanno cominciato a espandersi soltanto di recente, in seguito all'istituzione del S.S.N., rispetto alle cui prestazioni presentano carattere integrativo o sostitutivo.

Si tratta di un'a. contro i danni che prevede la corresponsione di un'indennità (diaria) per l'inabilità temporanea da malattia fino a un massimo prefissato in contratto (da 30 a 300 giorni), di un rimborso integrale o forfettario per le spese conseguenti alla malattia (relative a cure mediche, chirurgiche, esami diagnostici, farmaci, trattamenti tera-

peutici, degenza in luoghi di cura pubblici o privati, assistenza infermieristica, trasporto, etc.).

L'attivazione del diritto alle prestazioni è subordinata alla verificazione dell'evento di malattia, definito come «ogni alterazione dello stato di salute non dipendente da infortunio». Non sono assicurabili gli affetti da talune gravi infermità, ovvero vengono rifiutate le prestazioni per talune malattie specificate in contratto (malattie professionali, malattie mentali e disturbi psichici in genere, avvelenamenti, etc.); parimenti, la maggior parte delle polizze esclude dalla garanzia assicurativa le cure dentarie e protesiche, i trattamenti di chirurgia plastica a fine estetico, le malattie dipendenti da gravidanza e puerperio, l'aborto volontario, etc.

In ogni caso vige un periodo di carenza dal momento della stipula del contratto (fino a 300 giorni), per il quale non sono previste prestazioni, e la garanzia assicurativa cessa al compimento del 70° anno d'età.

Complementare al contratto di a. contro le malattie od oggetto di contratto autonomo è poi il caso di invalidità permanente conseguente a malattia insorta successivamente alla data di effetto dell'a., che ha per oggetto la perdita o la diminuzione definitiva e irrimediabile della capacità all'esercizio della propria professione e di ogni altro lavoro confacente alle attitudini e abitudini dell'assicurato, ossia l'invalidità permanente assoluta o parziale.

La prestazione consiste in un indennizzo (generalmente corrisposto in capitale) per invalidità permanente superiore a una percentuale del 24% o del 33%, per la quale vige franchigia assoluta.

Per accedere alle prestazioni, l'assicurato, come per il caso di infortunio, si obbliga a trasmettere alla società assicuratrice denuncia del sinistro e copia della documentazione sanitaria relativa. In caso di divergenza circa il diritto alle prestazioni si ricorre alla procedura dell'arbitrato come descritta per gli infortuni.

Bibliografia

Adamo M., Barni M. *et al.*, *Manuale di medicina legale e delle assicurazioni*, 1979, Monduzzi, Bologna.
Alibrandi G., *Infortuni sul lavoro e malattie professionali*, 1985, Giuffrè, Milano.
Antoniotti F., Galasso F., *Medicina legale e assicurativa degli infortuni sul lavoro e delle malattie professionali*, 1988, SEU, Roma.
Atti del Convegno di studi sull'assicurazione infortuni e malattie professionali (Milano, 19-21 ott. 1983), 1984, INAIL, Roma.
Atti del Convegno nazionale su «Il primo ventennio del Testo Unico in tema di infortuni sul lavoro» (Roma, 14-15 giugno 1985), 1985, INAIL, Roma.
Biondi C., *L'incapacità al lavoro*, 1926, UTET, Torino.
Borri L., *Trattato di infortunistica*, 1918, SEL, Milano.
Borri L., Cevidalli A., Leoncini F., *Trattato di medicina legale*, 1922-26, Vallardi, Milano.
Cataldi E., *L'Istituto Nazionale per l'Assicurazione contro gli Infortuni sul Lavoro*, 1983, INAIL, Roma.
Chiappelli U., *L'assicurazione sociale di malattia*, 1969, Giuffrè, Milano.
Chiodi V., *Medicina delle assicurazioni*, in Domenici F., *La medicina legale per il medico pratico*, 1950, Wassermann, Milano.
Chiodi V., *Medicina legale delle assicurazioni*, in Chiodi V., Gilli R. *et al.*, *Manuale di medicina legale*, 1976, Vallardi, Milano.
De Gregorio A., Fanelli G., *Il contratto di assicurazione*, 1987, Giuffrè, Milano.
Diez S., *L'assicurazione contro gli infortuni sul lavoro nell'industria e nell'agricoltura e contro le malattie professionali*, 1940, Cappelli, Bologna.
Donati A., Volpe Putzolu G., *Manuale di diritto delle assicurazioni private*, 1987, Giuffrè, Milano.
Fiandaca S., *Medicina dell'assicurazione vita*, 1951, Idelson, Napoli.
Franchini A., *Medicina legale*, 1979, Cedam, Padova.
Gerin C., Antoniotti F., Merli S., *Medicina legale e delle assicurazioni*, 1986, SEU, Roma.
La Torre A., *La disciplina giuridica dell'attività assicurativa*, 1987, Giuffrè, Milano.
Liverani P., *L'assistenza sociale e i suoi principi legislativi*, 1987, Giuffrè, Milano.
Loro A., *L'assicurazione privata contro gli infortuni*, 1970, Giuffrè, Milano.
Miraldi G., *Gli infortuni sul lavoro e le malattie professionali*, 1979, Cedam, Padova.
Pellegrini R., *Elementi di infortunistica*, 1936, Cedam, Padova.
Peretti Griva D. R., *Infortuni sul lavoro e malattie professionali*, 1937, UTET, Torino.
Perrando G. G., *Manuale di medicina legale*, 1935, Idelson, Napoli.
Persiani M., *Diritto della previdenza sociale*, 1987, Cedam, Padova.
Puccini C., Nanetti L. *et al.*, *Invalidità pensionabile. Problemi medico-legali*, 1968, Università degli Studi di Ferrara.
Puccini C., *Istituzioni di medicina legale*, 1979, Ambrosiana, Milano.
Rossi F. P., *La previdenza sociale*, 1980, Cedam, Padova.
Soprana C., *La valutazione medico-legale dell'invalidità*, 1963, Istituto Italiano di Medicina Sociale, Roma.

NATALE MARIO DI LUCA

ASSORBIMENTO [v. vol. II, col. 1461]

SOMMARIO

Alcuni meccanismi di assorbimento attivo primario e secondario

Le sostanze che attraversano le membrane biologiche possono permeare grazie a una semplice diffusione più o meno limitata (*diffusione semplice libera* o *ristretta*) o più o meno facilitata (*trasporto passivo facilitato*) dalla membrana. In tutti questi casi la membrana non fornisce energia per la permeazione, bensì solo strutture limitanti o facilitanti il trasporto. In altri casi invece il trasporto netto di sostanza avviene con spesa di energia metabolica e può procedere contro gradiente di potenziale elettrochimico (cioè contro gradiente di concentrazione e di potenziale elettrico). Un trasporto di questo tipo è detto *attivo*.

Se l'energia metabolica affluisce direttamente al sistema di trasporto questo è definito *trasporto attivo primario*. L'utilizzazione diretta dell'energia metabolica è possibile in quanto il trasportatore in questo caso è una ATPasi, capace di idrolizzare ATP, quando è attivata dal substrato del trasporto. L'ATPasi copre tutto lo spessore della membrana plasmatica e l'idrolisi dell'ATP fa cambiare la sua conformazione, per cui l'attivatore, se legato nel citoplasma, viene portato fuori o viceversa.

Un assorbimento di questo genere si verifica per il Na^+/K^+ praticamente in tutte le cellule animali. Si tratta di un trasporto attivo primario, localizzato su tutta la membrana cellulare, capace di scambiare Na^+ con K^+: assorbe K^+ nella cellula, mantenendone alta l'attività citoplasmatica, mentre espelle Na^+ dalla cellula, tenendone così basso il livello. L'ATPasi che sostiene il pompaggio (ATPasi-Na^+-K^+) è inibita da un glicoside cardiaco, la ouabaina.

Nelle cellule epiteliali questo trasporto è localizzato solo sulla membrana plasmatica basolaterale per cui espelle Na^+ dal citoplasma al sangue e accumula K^+ dal sangue nel citoplasma. Il K^+ risfuggendo all'esterno della cellula, sia attraverso la membrana apicale sia attraverso quella basolaterale, porta fuori cariche positive e rende il citoplasma negativo. Inoltre la pompa stessa non è elettricamente neutra: essa trasporta 3 Na^+ fuori della cellula contro 2 K^+ verso il citoplasma, per cui a sua volta positivizza direttamente il lato della membrana basolaterale rivolto verso il sangue e negativizza il citoplasma (fig. 1). La pompa

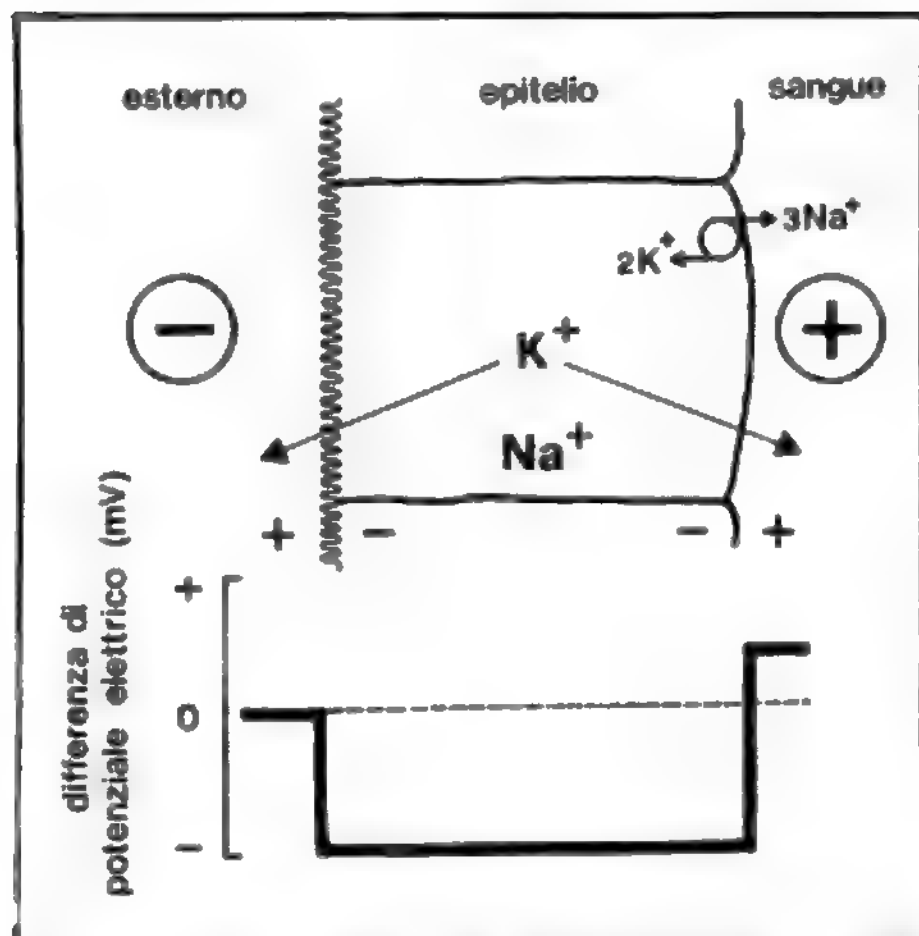



Fig. 1. La pompa Na^+/K^+ negli epiteli è localizzata solo sulla membrana basolaterale. Essa mantiene alto il livello di K^+ nella cellula e basso quello di Na^+; rende negativo il citoplasma e crea una differenza di potenziale elettrico transepiteliale positiva verso il lato del sangue.

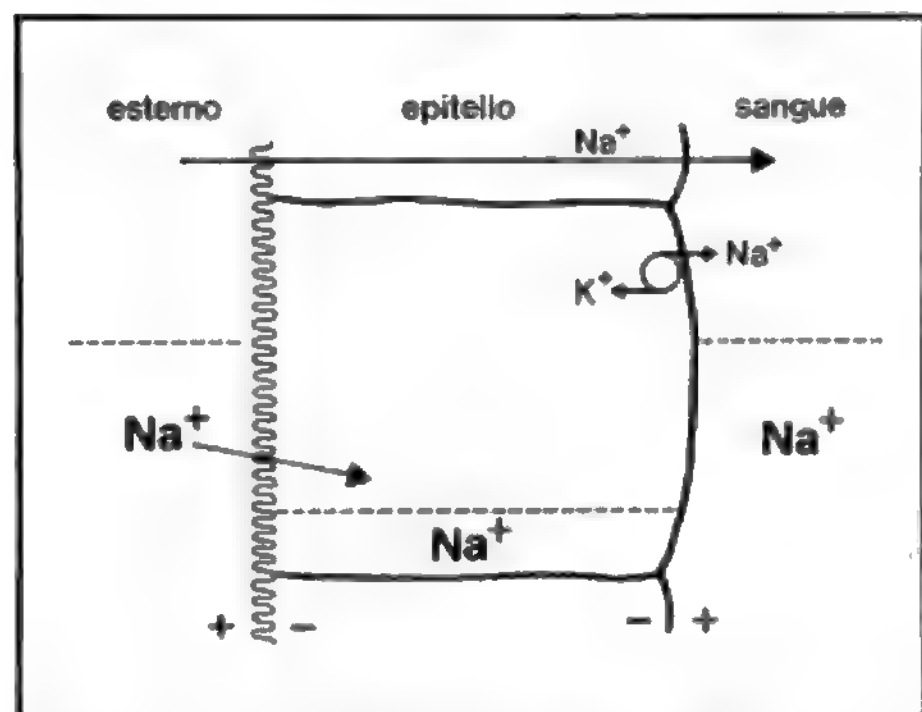



Fig. 2. In una cellula epiteliale il Na^+ entra dall'esterno attraverso la membrana apicale, passivamente secondo gradiente di concentrazione e di potenziale elettrico; esce attivamente attraverso la membrana basolaterale. Si ha allora un trasporto netto transepiteliale di Na^+ dall'esterno al sangue.

Na^+/K^+ è perciò la causa indiretta o diretta delle differenze di potenziale elettrico che si creano a cavallo della membrana apicale, basolaterale e di tutto l'epitelio (fig. 1, parte bassa).

Il Na^+ dell'ambiente esterno può entrare nella cellula attraverso la membrana apicale passivamente, guidato sia dalla differenza di concentrazione favorevole sia dalla differenza di potenziale elettrico negativa nel citoplasma (fig. 2). L'ingresso passivo apicale e il pompaggio attivo basolaterale comportano come risultato un trasporto netto transepiteliale di Na^+ dall'esterno al sangue. La localizzazione asimmetrica della pompa nelle cellule epiteliali porta dunque al doppio esito di *a*) omeostatizzare per il Na^+ e il K^+ la cellula, *b*) omeostatizzare per il Na^+ l'organismo.

L'a. attivo primario di Na^+ è il trasporto chiave a cui sono connessi più o meno direttamente anche i trasporti di molte altre sostanze (*trasporti attivi secondari*) quali, ad es., i trasporti attivi di glicidi, aminoacidi, acqua, che in questo modo ricevono indirettamente energia dal metabolismo. Le vie di connessione tra trasporto di Na^+ e di un'altra sostanza sono essenzialmente due: 1) l'energia dissipata dal Na^+, che entra nella cellula passivamente secondo il suo gradiente di potenziale elettrochimico, invece che essere dispersa sotto forma di calore, viene raccolta e utilizzata per trascinare dentro la cellula, contro gradiente di potenziale elettrochimico, la sostanza accoppiata (l'accoppiamento in genere avviene cotrasportando il Na^+ e la sostanza in esame su un solo trasportatore, fig. 3); 2) il sale di Na^+, trasportato attraverso la membrana apicale prima e basolaterale poi, viene alla fine riversato dalla pompa nel canale intercellulare, dove innalza l'osmolalità locale, provocando un gradiente osmotico con l'ambiente esterno e trascinando acqua (fig. 4).

La prima via di accoppiamento è sfruttata da glicidi e aminoacidi. A. o riassorbimenti attivi secondari di glicidi (glicoso, galattoso, xiloso) e di aminoacidi (neutri, acidi, basici) in epiteli si verificano solo nell'intestino tenue e nel tubulo convoluto prossimale. Sembra esistano un unico cotrasportatore col Na^+ di glicoso e galattoso, uno o più cotrasportatori per aminoacidi neutri e un trasportatore per aminoacidi acidi; è più controversa l'esistenza di un cotrasporto Na^+-aminoacidi basici. La permeazione di fruttoso e aminoacidi acidi è favorita anche dal fatto che, entrati in cellula, vengono trasformati in altre sostanze, per cui il loro gradiente di concentrazione è mantenuto elevato e favorevole, malgrado il trasporto.

La prima via di accoppiamento è sfruttata anche dal Cl^-. In alcuni epiteli (ad es. la pelle e la vescica di anfibio) il Cl^- segue il Na^+ per accoppiamento elettrico cioè è semplicemente trascinato, dall'esterno dell'organismo verso il sangue, dalla differenza di potenziale elettrico positiva, creata dal trasporto di Na^+ a cavallo dell'epitelio (fig. 1). In altri epiteli, invece (ad es.: intestino, cistifellea, tubuli renali,

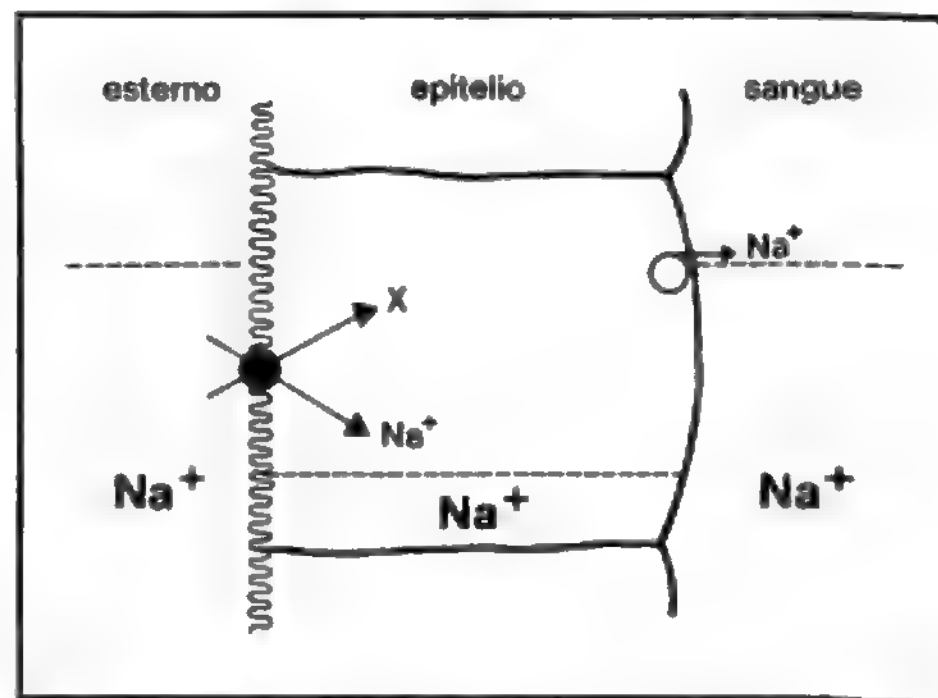



Fig. 3. L'energia dissipata dal Na^+ che entra passivamente nella cellula attraverso la membrana apicale è utilizzata per sospingere nella cellula, contro gradiente di potenziale elettrochimico, una sostanza X cotrasportata col Na^+.

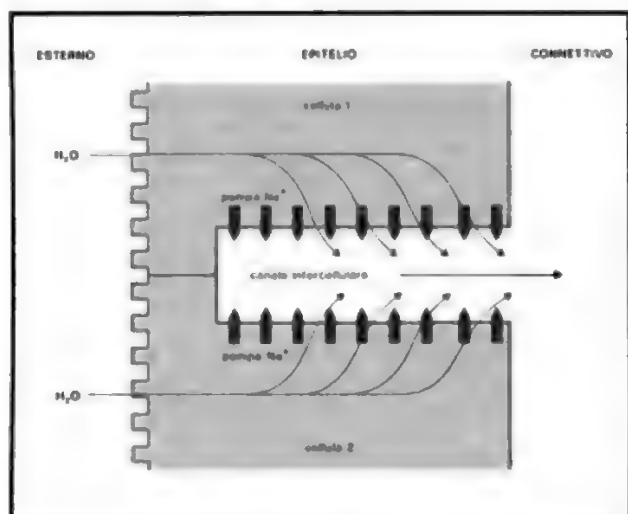



Fig. 4. Modello schematico di trasporto di fluido attraverso epitelio. (Cfr. spiegazione nel testo).

tratto spesso ascendente dell'ansa di Henle, vescica di pesce), il Cl^- segue il Na^+ grazie ad accoppiamenti neutri il cui studio è stato effettuato solo recentemente.

Essenzialmente le modalità di accoppiamento neutro tra Na^+ e Cl^-, finora rivelate, sono tre.

Nel caso più semplice (fig. 5, *A*) e più raro (cistifellea di mammifero, tubulo distale, vescica di pesce) sulla membrana apicale delle cellule epiteliali esiste una molecola che cotrasporta insieme Na^+ e Cl^-, permettendo con ciò al Cl^- di sfruttare l'energia, messa a disposizione dall'ingresso di Na^+, mediante un accoppiamento strutturale (cotrasporto Na^+-Cl^-). Inibitore tipico di questa forma di cotrasporto è la clorotiazide, uno dei primi diuretici conosciuti.

Un caso più complesso di accoppiamento neutro strutturale si verifica in molte cellule non epiteliali, oltre che negli enterociti dei pesci e nel tratto spesso ascendente dell'ansa di Henle, presente nel rene dei mammiferi: 2 Cl^- vengono cotrasportati insieme con 1 Na^+ e 1 K^+ su una singola molecola cotrasportatrice (cotrasporto Na^+-K^+-Cl^-; fig. 5, *B*). Un simile cotrasporto sfrutta l'energia messa a disposizione dal gradiente elettrochimico di Na^+ non solo per trascinare Cl^- nella cellula dall'esterno, ma anche per riportarvi il K^+ che è sfuggito fuori dal citoplasma attraverso le vie conduttive presenti nella membrana (apicale). Se è in gioco un epitelio, complessivamente si ottiene un a. netto transepiteliale di NaCl, mentre il K^+ ricicla continuamente tra citoplasma e ambiente esterno (lume intestinale, lume dell'ansa di Henle, etc.). Un potente inibitore di questa forma di cotrasporto è la bumetanide; meno potente è un composto similare, la furosemide (entrambi sono diuretici).

Nel terzo caso di accoppiamento neutro tra Na^+ e Cl^- è in gioco un doppio scambio Na^+/H^+ e Cl^-/HCO_3^- su due trasportatori separati presenti nella membrana apicale. Essi si raccordano l'un con l'altro grazie alle variazioni del pH intracellulare (fig. 5, *C*). Il Na^+ entra nella cellula su un trasportatore secondo il suo gradiente di potenziale elettrochimico; l'energia così dissipata è utilizzata dallo stesso trasportatore per sospingere 1 H^+ fuori dalla cellula nell'ambiente esterno; lo scambio è elettricamente neutro. Il protone espulso si combina all'esterno con HCO_3 e forma H_2CO_3 che rapidamente si disidrata a CO_2 grazie a una reazione catalizzata da un enzima presente sulla membrana apicale (anidrasi carbonica). La CO_2, elettricamente neutra e liposolubile, permea facilmente la membrana apicale ed entra nel citoplasma; qui, ricombinandosi con H_2O, forma H_2CO_3 che si dissocia in 1 H^+ (il quale viene riespulso in scambio con un secondo Na^+) e in 1 HCO_3^-, che esce dalla cellula verso l'esterno in scambio con 1 Cl^-. In tal modo si ha un a. netto di Na^+ e Cl^-, mentre H^+ e HCO_3^- continuano a riciclare sui due scambiatori.

Malgrado che il trasporto di Na^+ avvenga su un trasportatore distinto da quello del Cl^-, il trasporto dei due ioni è accoppiato. Se si toglie il Na^+ all'esterno, si blocca il primo scambiatore, non vengono espulsi H^+, il citoplasma si acidifica, l'H_2CO_3 non può dissociarsi a HCO_3^- e il Cl^- non

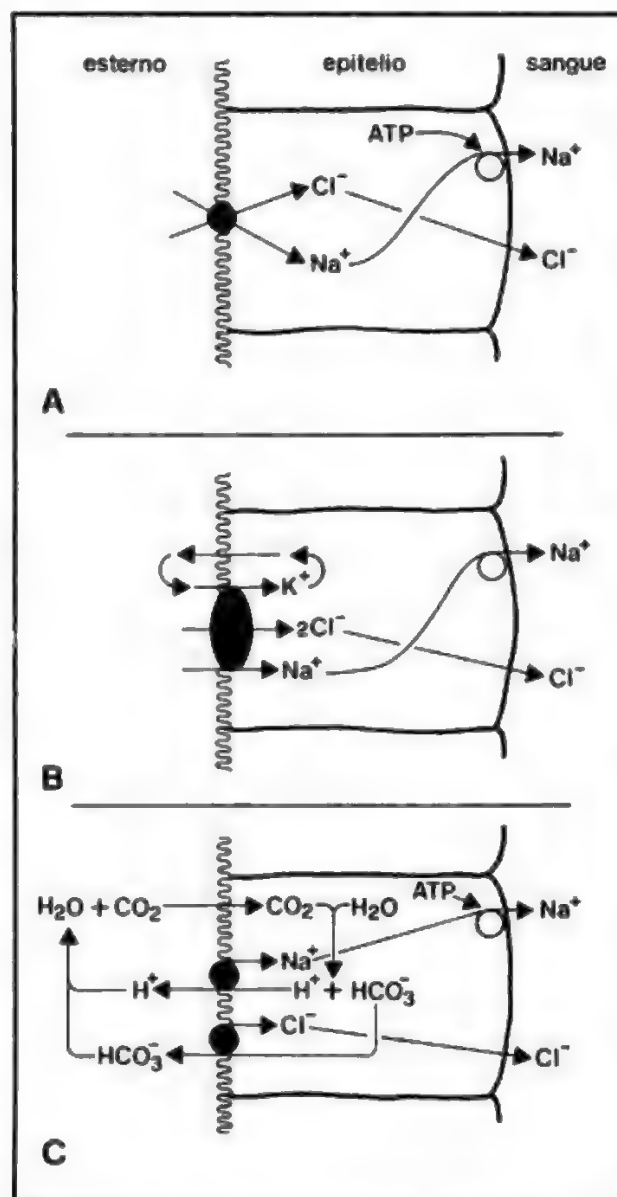



Fig. 5. Accoppiamenti neutri tra trasporti di Na^+ e Cl^-. *A*) Cotrasporto Na^+-Cl^- (accoppiamento neutro strutturale su un solo trasportatore). *B*) Cotrasporto Na^+-K^+-Cl^- (accoppiamento neutro strutturale su un solo trasportatore). *C*) Doppio scambio Na^+/H^+, Cl^-/HCO_3^- (accoppiamento neutro funzionale di due scambiatori).

può più entrare nella cellula per mancanza di HCO_3^- da scambiare. Se si toglie il Cl^- all'esterno, dal citoplasma non può più uscire HCO_3^-; esso, restato nel citoplasma, lega H^+ e alcalinizza la cellula; non essendovi H^+ da scambiare, anche il Na^+ non può più entrare nella cellula. L'accoppiamento tra i due sistemi di trasporto è chiaramente mediato dal pH intracellulare.

Un inibitore tipico dello scambiatore Na^+/H^+ è l'amiloride; lo scambio Cl^-/HCO_3^- è inibito dalla furosemide e dagli stilbeni (SITS, DIDS, etc.). L'anidrasi carbonica è inibita dall'acetazolamide. Anche tutte queste sostanze si comportano da diuretici, in quanto il mancato riassorbimento di NaCl riduce anche il riassorbimento di acqua nei tubuli renali. Il doppio scambio Na^+/H^+, Cl^-/HCO_3^- è presente nell'intestino dei mammiferi, nelle branchie dei pesci, nel tubulo prossimale.

È interessante notare che l'accoppiamento del trasporto di Na^+ e Cl^- è diverso nei vari tratti dei nefroni renali, per cui vari diuretici operano in settori diversi su diversi sistemi di trasporto. Nel tubulo prossimale è presente il doppio scambio (diuretici operanti: amiloride, furosemide, stilbeni, acetazolamide); nel tratto spesso dell'ansa di Henle è presente il cotrasporto Na^+-K^+-Cl^- (diuretici operanti: bumetanide, furosemide); nel tubulo distale è presente il cotrasporto Na^+-Cl^- (diuretico operante: clorotiazide).

Modulatori fisiologici di questi trasportatori sono il Ca^{2+} e l'AMP ciclico che si comportano da inibitori. In questi ultimi anni è stato dimostrato chiaramente che un innalzamento del livello cellulare di AMP ciclico inibisce entrambi gli scambiatori Na^+/H^+ e Cl^-/HCO_3^- operando su ciascuno dei due sistemi; l'AMP ciclico, inoltre, apre nella membrana apicale canali specifici per il Cl^- che fan sì che il Cl^- accumulato nella cellula dai trasportatori risfugga verso l'esterno (fig. 6). Poiché i livelli cellulari di Ca^{2+} e AMP ciclico sono sotto controllo ormonale è chiaro che per questa via può essere regolato fisiologicamente l'a. di NaCl e acqua. Questo sistema di controllo può deviare sotto la spinta di fattori esogeni, come la tossina colerica che, facendo aumentare la concentrazione di AMP ciclico nelle cellule intestinali, blocca l'a. di NaCl e acqua e provoca con ciò diarrea e disidratazione dell'organismo (la tossina però determina questi effetti non solo inibendo l'a., bensì anche stimolando la secrezione).

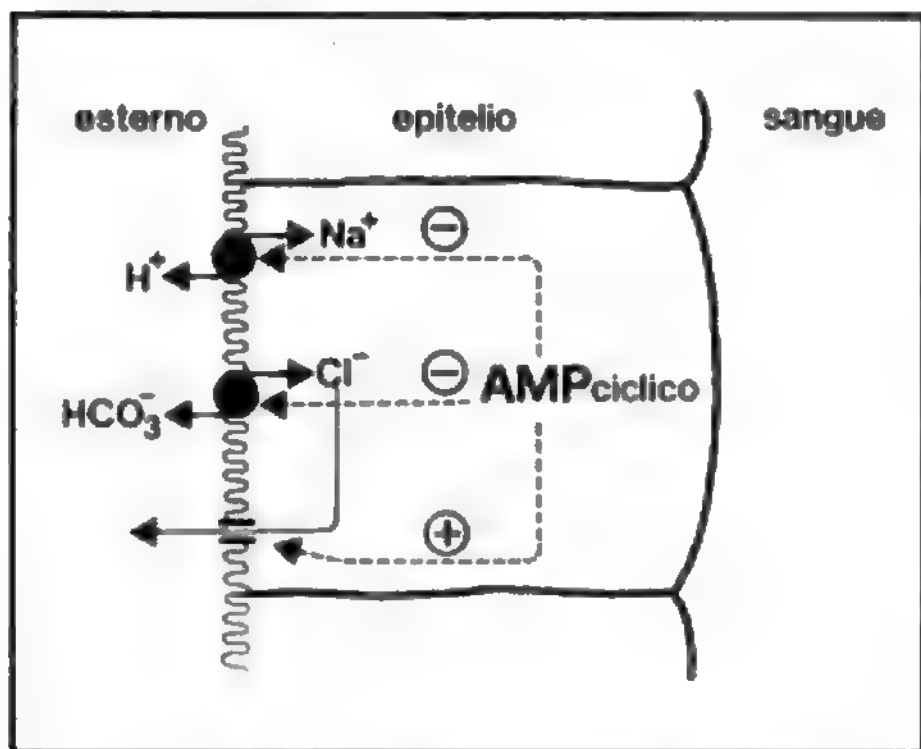



Fig. 6. L'AMP ciclico inibisce gli scambiatori Na^+/H^+ e Cl^-/HCO_3^-, e apre canali specifici per Cl^- nella membrana apicale.

Si è già detto che il trasporto attivo primario di Na^+ può accoppiarsi con altri trasporti (attivi secondari) anche in un altro modo cioè creando gradienti osmotici. È quanto avviene per il trasporto attivo secondario di acqua.

In molti epiteli (intestino, cistifellea, tubuli renali, vescica, etc.) si osserva un a. di acqua anche in assenza di gradienti osmotici apparenti o di differenze di pressione idrostatica; l'a. cessa, se si avvelena il metabolismo.

Poiché il trasporto d'acqua in tali condizioni si effettua solo parallelamente a un trasporto netto e attivo di sali di sodio, si è concluso che il trasporto del sale deve creare un gradiente osmotico sufficiente a richiamare acqua dall'ambiente esterno verso gli spazi connettivali. D'altronde il trasporto di acqua si ha senza che si riesca a evidenziare alcun gradiente osmotico a cavallo dell'epitelio; ciò in quanto lo spazio in cui si riversa il sale di sodio è virtualmente infinito. Questo fatto ha portato ragionevolmente a pensare che il gradiente osmotico si crei entro l'epitelio, tra epitelio e lume dell'organo cavo. Se così è, occorre che a livello dell'epitelio il sale sia riversato in particolari strutture da cui defluisca lentamente: ciò permette un accumulo locale e la comparsa di un gradiente osmotico. I *canali intercellulari*, lunghi, stretti, tortuosi rispondono a tali esigenze.

Sulla loro parete è presente, lungo tutto il loro decorso, l'ATPasi Na^+/K^+. Inoltre, recentemente si è dimostrato che la permeabilità osmotica della parete è molto più elevata di quanto si pensasse in passato. Ciò e il forte sviluppo dell'area della parete permettono un elevato passaggio di acqua in modo tale che la soluzione nel canale venga rapidamente ridiluita, tanto che in stato stazionario essa ha una osmolalità superiore alla soluzione luminale solo di 2-3 mOsm/l. Risulta da ciò che viene trasportata ad elevata velocità una soluzione sostanzialmente isotonica. Questa soluzione rigonfia i canali intercellulari e con questo crea una pressione di turgore (idrostatica) che la fa defluire verso l'uscita connettivale del canale (teoria dell'osmosi locale di Diamond, della doppia membrana di Curran e McIntosh).

La prima identificazione del significato dei canali intercellulari è stata effettuata nella cistifellea di coniglio. Successivamente l'interpretazione è stata estesa all'intestino e ai tubuli prossimali dei rettili. Nel tubulo prossimale dei mammiferi, invece, pur essendo presente un trasporto netto isosmotico di acqua, non sono presenti canali intercellulari. Si notano però ripiegature e invaginazioni della membrana plasmatica basale delle cellule che danno luogo a *canali basali intracellulari*, con l'apice e le pareti laterali chiusi dalla membrana plasmatica e la base aperta verso gli spazi connettivali. Tali strutture compaiono anche in altri tessuti in cui mancano i canali intercellulari malgrado la presenza di un trasporto d'acqua. Esse sono presenti non solo nei vertebrati, ma anche negli artropodi e nei molluschi. Per tutte queste ragioni si pensa che costituiscano la struttura adeguata a creare gradienti osmotici locali utili al trasporto d'acqua, in alternativa ai canali intercellulari.

È ovvio che la soluzione trasportata con questo meccanismo può essere isotonica o ipertonica rispetto al sangue, a seconda che le pareti del canale e la parete luminale della cellula assorbente siano più o meno permeabili all'acqua. Nelle strutture assorbenti, in cui il trasporto di acqua è regolato dagli ormoni postipofisari (v. IPOFISI), la membrana luminale della cellula assorbente è altamente impermeabile all'acqua in assenza dell'ormone, di modo che la soluzione trasportata risulta fortemente ipertonica. L'ormone permeabilizza tale membrana e permette un trasporto isosmotico e di conseguenza un elevato a. di acqua. Regolazioni scarse o nulle da parte degli ormoni postipofisari e parallelamente a. di acqua isotonici o solo lievemente

ipertonici si riscontrano nella cistifellea, nell'intestino, nel tubulo convoluto prossimale del rene. Substrati classici, invece, di tali ormoni, in cui la soluzione normalmente trasportata è decisamente iperconcentrata e diviene isotonica solo dopo trattamento ormonale, sono il tubulo convoluto distale e la vescica di anfibio.

L'acqua può venire assorbita anche secondo gradienti osmotici naturali oltre che secondo il gradiente osmotico creato dal trasporto attivo di Na^+. Il flusso di acqua, attraversando l'epitelio, può trascinare con sé piccole molecole, con ciò incrementandone l'a. in aggiunta alle quote diffusive (*effetto di trascinamento*).

Infine un ultimo meccanismo molto particolare di a. attivo primario è quello *pinocitotico* con formazione di vescicole. Un simile meccanismo permette l'a. di proteine (nell'intestino dei neonati e nel tubulo convoluto prossimale) e di lipidi (nell'intestino).

In conclusione, il maggior numero di diversi a. a carico di svariate sostanze si verifica nell'intestino e nel tubulo convoluto prossimale, mentre gli altri tessuti citati assorbono essenzialmente NaCl e acqua.

Il trasporto di H^+ e di HCO_3^-

Un cenno a parte merita il trasporto di H^+. Esso in genere avviene in senso secretivo (dal sangue all'esterno) e quindi non compete a questa sede.

La secrezione di H^+ però provoca a. di HCO_3^-. Infatti il protone uscito, reagendo con HCO_3^-, causa la formazione di H_2CO_3 che si disidrata a CO_2 con un meccanismo già descritto (fondato sull'anidrasi carbonica).

La CO_2 entra facilmente nella cellula dove si riidrata a H_2CO_3 che, dissociandosi, riorigina HCO_3^-. Quest'ultimo esce dalla cellula basolateralmente (con meccanismi a volte complessi) secondo gradiente di potenziale elettrochimico (fig. 7). All'esterno la reazione è spostata verso la formazione di CO_2 sia per l'immissione di substrato (H^+) sia per l'asportazione di prodotto (CO_2); nella cellula la reazione si sposta verso la formazione di HCO_3^- sia per l'ingresso di CO_2 sia per l'asportazione di H^+ e HCO_3^-.

La secrezione di H^+ che guida l'a. di HCO_3^- è fondata su due meccanismi diversi secondo gli epiteli.

Nell'intestino e nel tubulo prossimale (oltre che nella cistifellea) essa è dovuta al già citato scambiatore Na^+/H^+; perciò in ultima analisi è un trasporto attivo secondario legato al metabolismo attraverso la pompa Na^+/K^+.

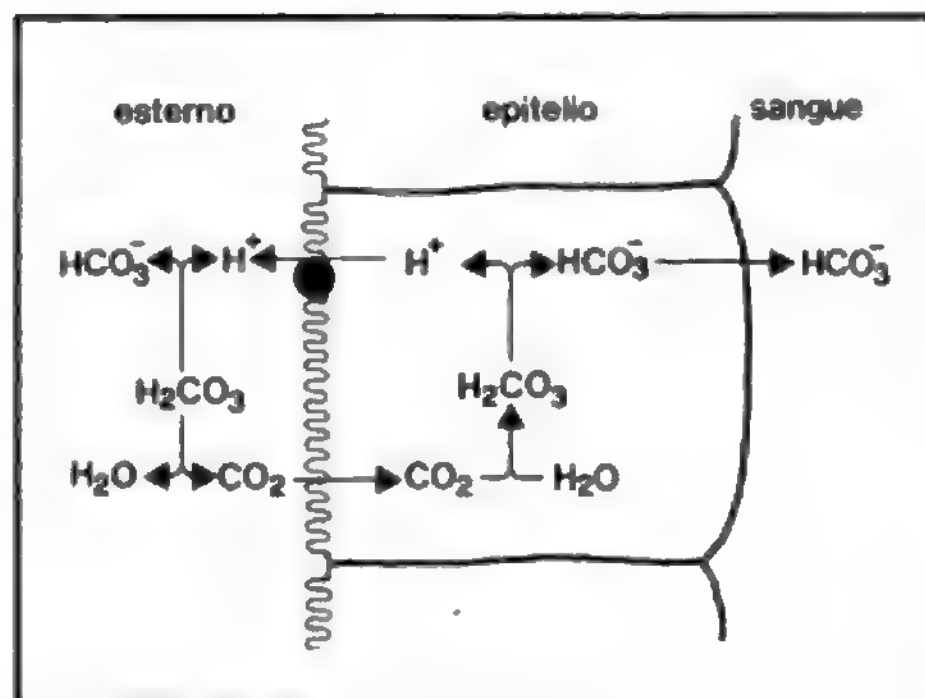



Fig. 7. Secrezione di H^+ e a. di HCO_3^-.

Nei dotti collettori renali e nella vescica di tartaruga, la secrezione di H^+ è un trasporto attivo primario sostenuto da una ATPasi-H^+, inibibile con N-etil-maleimide (NEM). L'ATPasi normalmente è contenuta nelle membrane di vescicole localizzate sotto la membrana apicale della cellula. Quando il sangue entra in acidosi o se s'innalza il tasso di aldosterone, queste vescicole si fondono con la membrana plasmatica, incorporando in essa l'ATPasi-H^+ ed espellendo il loro contenuto acido nel lume (*esocitosi*). In caso contrario, pezzetti di membrana apicale si introflettono e si riformano le vescicole (*endocitosi*). Si è anche osservato che, se l'organismo è in alcalosi, queste vescicole migrano sotto la membrana basolaterale della cellula e si fondono con essa, incorporando in essa l'ATPasi-H^+. In questo caso gli H^+ sono trasportati dal lume al sangue cioè nel senso di un a.

In conclusione, il trasporto di H^+ può essere un trasporto attivo primario o secondario, avvenire nel senso di una secrezione (più in generale) o di un a. (più raramente), implicare esocitosi ed endocitosi con movimenti di vescicole.

Esula da questa trattazione il trasporto attivo primario di H^+ nello stomaco, fondato su una ATPasi-H^+-K^+, in quanto in tal caso si ha a che fare con una pura secrezione.

La regolazione nervosa e umorale dell'assorbimento

La regolazione dell'a. sarà trattata molto sinteticamente e solo per ciò che concerne gli a. di sali di Na^+ e acqua, a livello intestinale e renale.

Nell'intestino la regolazione principale dei trasporti dipende dal cosiddetto *sistema neuroendocrino enterico* (SNE). Esso è costituito da tre componenti: 1) dalle fibre nervose vegetative estrinseche in arrivo, 2) dai gangli e dalle fibre che formano il *plesso mioenterico* e il *plesso sottomucoso*, 3) dal sistema enteroendocrino.

Le fibre nervose vegetative estrinseche possono essere parasimpatiche od ortosimpatiche. Le prime partono dal *nucleo dorsale del vago* (nel midollo allungato) e come fibre pregangliari vagali innervano l'intestino tenue e la parte prossimale del colon; la parte restante del colon e il retto hanno afferenze parasimpatiche portate dai nervi pelvici che partono dal midollo spinale sacrale. Tutte le fibre pregangliari parasimpatiche sono connesse a neuroni intramurali, ma la connessione non può essere strettamente sinaptica 1:1 in quanto le fibre vagali e pelviche sono nell'uomo 1500-2000, mentre il numero di neuroni intramurali del SNE è pari a 100-200 milioni. Le fibre ortosimpatiche pregangliari partono dalle colonne ortosimpatiche intermediolaterali del midollo spinale, attraversano la catena di gangli paravertebrali senza contrarre sinapsi, entrano nei gangli prevertebrali celiaco, mesenterico superiore e inferiore dove stabiliscono sinapsi. Da qui partono le fibre postgangliari che raggiungono o i neuroni intramurali o direttamente le cellule epiteliali. Mentre le fibre pregangliari para- od ortosimpatiche secernono come mediatore sinaptico solo acetilcolina, le fibre postgangliari possono secernere acetilcolina (*fibre colinergiche*), noradrenalina (*fibre adrenergiche*), polipeptide intestinale vasoattivo (VIP), gastrina/colecistochinina (CCK), somatostatina (SOM), sostanza P (SUBP), enkefaline (ENK) (*fibre peptidergiche*).

I plessi mioenterico e sottomucoso sono costituiti da centinaia di milioni di neuroni in quanto in essi si formano numerosissimi circuiti nervosi locali che vengono solo regolati dalle fibre vegetative estrinseche. Le loro sinapsi elaborano almeno 20 mediatori chimici, che, oltre a quelli già citati per le fibre postgangliari, annoverano la serotonina (5-HT), la neurotensina (NT), l'adenosina, l'ATP, l'ista-

mina (HIST). I loro neuroni presentano recettori per queste ultime sostanze oltre che per la CCK, le ENK e altri mediatori. Gli enterociti per contro hanno recettori colinergici muscarinici, adrenergici α, per la SUBP, la bombesina, il neuropeptide Y e, nel citosol, per la SOM. Le cellule endocrine intestinali sono localizzate nell'epitelio intestinale ed elaborano i loro prodotti sia stimolate dal contenuto intestinale, a livello della loro membrana apicale, sia stimolate da fibre nervose provenienti dai plessi intramurali. I loro secreti operano come ormoni a distanza oppure hanno azione paracrina, diffondendo attraverso il tessuto sulle cellule epiteliali vicine. I secreti sono costituiti dalle sostanze già citate come mediatori elaborati dal SNE oltre che da sostanze più tipiche (glucagone, secretina, peptide YY, β-lipotropina, motilina).

È evidente da tutto ciò che la regolazione dovuta al SNE è molto complessa ed è impossibile descriverla in breve. Si dirà qui soltanto che l'acetilcolina e le enkefaline stimolano l'a. di acqua, mentre la noradrenalina lo inibisce; la serotonina, la sostanza P, la neurotensina aumentano il Ca^{2+} cellulare e inibiscono il trasporto.

I principali ormoni di origine non intestinale che controllano il trasporto di Na^+ sono l'insulina, il fattore di crescita epidermico e, nel colon distale, l'aldosterone.

L'a. è inoltre modulato da tossine batteriche, rilasciate nel lume intestinale, che operano attraverso recettori localizzati sulla membrana apicale degli enterociti o attraverso il SNE. Queste tossine in ultima analisi alterano i livelli cellulari di AMP ciclico (tossina colerica, enterotossina labile al calore di *Escherichia coli*) e di GMP ciclico (enterotossina stabile al calore di *E. coli*) e con ciò stimolano la secrezione da NaCl e fluido e inibiscono l'a.

Gli a. renali di NaCl e acqua sono regolati da ormoni a partire dal tubulo distale (a. facoltativi), mentre nei settori iniziali del nefrone l'a. è obbligatorio. Gli ormoni su cui è fondato il controllo sono l'ormone antidiuretico (ADH) e l'aldosterone.

Il primo è elaborato dall'asse ipotalamo-postipofisi e viene rilasciato nel sangue quando l'organismo è in carenza di acqua. Esso permeabilizza all'acqua la parete dei tubuli distali e del dotto collettore, per cui l'urina che vi entra iposmotica (e che come tale verrebbe eliminata in assenza dell'ormone) perde acqua e diviene isosmotica. La perdita di acqua provoca il concentrarsi dell'urea che, a livello del dotto collettore papillare (a essa permeabile) fuoriesce nel tessuto interstiziale e innesca il complesso meccanismo di moltiplicazione in controcorrente operato dall'ansa di Henle. Il risultato è che il tessuto interstiziale si iperconcentra in soluti, aumentando la sua osmolalità di molte volte rispetto al sangue. Ciò crea un elevato gradiente osmotico tra urina che scorre nel dotto collettore e interstizio; in questo modo l'urina perde altra acqua e diviene iperosmotica e come tale viene eliminata. Il riassorbimento e il risparmio di acqua sono tanto maggiori quanto maggiore è il livello ematico di ADH. L'aldosterone è elaborato dalla parte corticale delle ghiandole surrenali quando l'organismo è in carenza di Na^+ o in eccesso di K^+. Opera aumentando l'a. di Na^+ sia grazie all'apertura di canali per il Na^+ nelle membrane apicali delle cellule del tubulo distale sia grazie alla stimolazione diretta dell'ATPasi-Na^+-K^+ sulle membrane basolaterali delle stesse cellule.

Per quanto riguarda il problema dell'a. dal punto di vista farmacologico, v. FARMACI (VI, 979).

V. anche: MEMBRANE BIOLOGICHE; TRASPORTO IN BIOLOGIA.

Bibliografia

Cremaschi D., *Fisiologia generale. Principi*, 1987, Ed. Ermes, Milano.
Cremaschi D., Esposito G., *Fenomeni di trasporto negli epiteli*, 1982, Ed. Ermes, Milano.
Johnson L. R. ed., *Physiology of the Gastrointestinal Tract*, 1987, vol. 2, Raven Press, New York.
Seldin D. W., Giebisch G. eds., *The Kidney: Physiology and Pathophysiology*, 1985, Raven Press, New York.

DARIO CREMASCHI

ASTROVIRUS

Il nome deriva dalla configurazione stellata della loro superficie: presentano infatti una stella a 6 punte, ma priva del «foro» centrale, a differenza dei calicivirus (v.*). Gli astrovirus sono stati scoperti da Madeley e Cosgrove nel 1975 con l'impiego della microscopia elettronica, e sono stati repertati solo nelle feci, sia di bambini normali, sia in quelle di bambini affetti da diarrea, la quale però non presenta generalmente alcun carattere di gravità.

Le particelle sferiche degli a. hanno un diametro medio di 28 nm; gli a. contengono RNA con p.m. di $2{,}7 \cdot 10^6$, non crescono su colture cellulari, a parte un solo caso in cui sono cresciuti su cellule di embrione fetale umano.

Gli studi immunologici dimostrano che più del 70% dei bambini, entro i primi 5 anni di età, presenta anticorpi anti-astrovirus.

Bibliografia

Madeley C. R., Cosgrove B. P., *Lancet*, 1975, **II**, 124; 451.
Madeley C. R., *Virus associati alla malattia diarroica acuta*, in Zuckerman A. J. *et al.*, *Virologia clinica*, 1988, Centro Scientifico Torinese, Torino.

RED.

ATOMICA ENERGIA, LESIONI DA [v. vol. II, col. 1519]

SOMMARIO

Introduzione

Gli anni trascorsi dalla pubblicazione della voce che il presente contributo si propone di aggiornare sono stati caratterizzati, dal punto di vista sociopolitico, da una certa attenuazione, a livello d'opinione pubblica, della carica di preoccupazione nei riguardi della possibilità del verificarsi di un conflitto termonucleare e invece dalla crescita sempre più rapida, specialmente durante gli ultimi anni, di una analoga carica nei riguardi delle applicazioni pacifiche dell'energia nucleare, in particolare nella produzione di energia elettrica.

A stretto rigor di logica non si può certo dire che il corso degli eventi sociali e politici e quello delle relazioni tra le grandi potenze contrapposte, durante gli ultimi 15 anni, fossero tali da giustificare una più ottimistica valutazione delle prospettive future. Durante questi anni è continuata la folle corsa agli armamenti con il conseguente aumento di un potenziale distruttivo tale da poter cancellare la civiltà attuale non una, ma numerose volte; è continuato lo sfruttamento di tutti i conflitti e delle contrapposizioni locali, perseguito con fredda determinazione e la più assoluta indifferenza verso ogni motivazione ideologica: ciascuno unicamente tenendo conto dei propri interessi e della possibilità di danneggiare quelli della potenza avversaria. Solo negli ultimi mesi del 1987 hanno cominciato a prendere forma concreta dei segni di inversione di tendenza con la firma avvenuta l'8-12-87 di un primo accordo sul disarmo nucleare. Prima che ciò avvenisse, sembrava che l'opinione pubblica, dopo anni di equilibrio del terrore, avesse in qual-

TAB. I. VECCHIE E NUOVE UNITÀ DI MISURA DELLE RADIAZIONI IONIZZANTI

Unità	Definizione nome (simbolo)		Fattore di conversione
	vecchia	nuova	
Dose assorbita	100 erg/g (rad)	1 joule/kg (Gray: Gy)	1 Gy = 100 rad
Dose equivalente	dose assorbita × fattore di qualità		
	rem	Sievert (Sv)	1 Sv = 100 rem
Radioattività in disintegrazioni/sec	$3,7 \times 10^{10}$ curie (Ci)	1 Becquerel (Bq)	1 Ci = $3,7 \times 10^{10}$ Bq

che modo accettato l'idea che fosse proprio l'esistenza di un equilibrio siffatto a rendere improbabile l'eventualità di un conflitto.

Per contro, la crescita dei timori sui rischi associati con la produzione di energia elettrica per mezzo di centrali nucleari è avvenuta in seguito al concorso di vari fattori, alcuni dei quali difficilmente riconducibili a motivazioni razionali e logiche, ma riferibili piuttosto a quella sfera della psiche dove si celano i terrori istintivi nei riguardi di forze e di agenti ritenuti misteriosi e incontrollabili. Di questi ultimi fattori sono senza dubbio prevalente espressione i referendum popolari in tema di energia nucleare, sui quali la popolazione italiana è stata chiamata a votare nell'autunno del 1987.

Tra i fattori pienamente giustificati sul piano razionale sono da ricordare, innanzitutto, la nuova coscienza ecologica, che sempre più tende ad affermarsi, specialmente fra le generazioni più giovani, e i rischi oncogeno e genetico da radiazioni. Gli sviluppi più recenti degli studi sperimentali ed epidemiologici hanno validamente confermato che l'induzione di tumori è il più importante e il più insidioso degli effetti somatici che le radiazioni ionizzanti producono nell'uomo (e nei mammiferi) a distanza di tempo più o meno lungo dall'esposizione. Trattasi di un effetto ben accertato alle dosi medio-alte di radiazioni, mentre alle basse dosi non è direttamente accertabile né quantizzabile. Tuttavia, l'esistenza di un rischio oncogeno anche alle basse dosi non è certamente da mettere in dubbio. Un ulteriore e non secondario fattore di crescita dei timori per i rischi da radiazioni legati alle centrali nucleari è costituito dagli incidenti che si sono verificati in reattori di potenza. Naturalmente gli incidenti che hanno avuto impatto particolarmente vivace sul pubblico sono quelli nei quali si sono avuti danni al nocciolo del reattore con conseguente espulsione di materiali radioattivi e contaminazione più o meno grave dell'ambiente esterno. Incidenti di questo tipo si sono verificati nel 1957 a Windscale, in Inghilterra; nel 1979 a Three Mile Island, in Pennsylvania, negli U.S.A. e, infine, nel 1986 a Chernobyl in Ucraina, nell'U.R.S.S.

Gran parte di quanto compare alla voce ATOMICA ENERGIA, LESIONI DA, nella II edizione di questa *Enciclopedia Medica Italiana*, conserva tuttora la sua piena validità. Abbiamo perciò ritenuto che i temi da trattare in sede di aggiornamento fossero quelli relativi agli incidenti nucleari e alla cancerogenesi da radiazioni nell'uomo.

Si ritiene utile premettere che, da alcuni anni, è stato introdotto nella dosimetria delle radiazioni ionizzanti il Sistema Internazionale fondato sul metro come unità di lunghezza, sul chilogrammo come unità di massa e sul secondo come unità di tempo.

La tab. I mostra sinotticamente le vecchie e le nuove unità di misura delle radiazioni ionizzanti.

Gli incidenti nucleari

Come è stato detto poc'anzi saranno qui ricordati quegli incidenti che hanno avuto come conseguenza il danneggiamento del nocciolo del reattore con liberazione di materiali radioattivi e contaminazione dell'ambiente esterno all'edificio contenente il reattore stesso.

L'incidente di Windscale

L'incidente è avvenuto nella località indicata nel nord dell'Inghilterra e ha interessato un reattore, moderato a grafite e raffreddato ad aria, destinato a scopi militari.

In reattori di questo tipo la grafite, per effetto dell'intenso bombardamento neutronico, accumula considerevoli quantità di energia, che, di tanto in tanto, deve essere liberata per non comprometterne la struttura fisica e l'efficienza funzionale come moderatore. Il processo di annichilazione dell'energia immagazzinata avviene a opera del calore, cioè si lascia riscaldare il nocciolo del reattore riducendone temporaneamente il raffreddamento. L'incidente avvenne nel corso di un'operazione del genere, quando furono commessi degli errori da parte degli operatori che portarono al surriscaldamento del nocciolo e all'incendio di parte della grafite. Di conseguenza, si ebbe danneggiamento di un certo numero di elementi del combustibile nucleare e liberazione di materiale radioattivo. La situazione fu aggravata dal fatto che, in quel tipo di reattore di prima generazione, non esisteva una struttura di contenimento progettata per limitare le conseguenze di un rilascio di materiale radioattivo, né, di conseguenza, esistevano filtri di carbone per l'intrappolamento dello ^{131}I. La diffusione all'esterno dell'impianto del materiale rilasciato avvenne perciò senza incontrare ostacoli di sorta, interessando il territorio inglese sottovento e anche territori del continente europeo al di là del Mare del Nord.

È stato calcolato che l'incidente di Windscale abbia portato alla liberazione nell'ambiente di quantità di radioattività i cui valori, limitati ai costituenti più abbondanti, erano i seguenti:

^{131}I	$740,0 \times 10^{12}$	Bq
^{137}Cs	$44,0 \times 10^{12}$	Bq
^{106}Ru	$5,9 \times 10^{12}$	Bq
^{133}Xe	$1200,0 \times 10^{12}$	Bq

Come si vede, il componente maggiore era lo ^{133}Xe. Si tratta di un gas nobile che, come tale, presenta minori rischi rispetto ad altri radioelementi. Esso, infatti, costituisce fonte di rischio soltanto come irradiazione dall'esterno del corpo o nel transito attraverso l'albero bronchiale insieme con l'aria respirata. La sua scarsa solubilità ne impedisce il passaggio nei fluidi organici e nei tessuti.

Il componente più pericoloso era lo ^{131}I come fonte di irradiazione per la tiroide (v. sotto). Sotto questo profilo, il gruppo di popolazione a maggior rischio erano i bambini più piccoli ad alimentazione prevalentemente lattea. Per questo furono introdotte restrizioni nella distribuzione del latte contenente ^{131}I in eccesso a 3700 Bq per litro, in un'area di 520 km^2 attorno al sito dell'incidente. Tali re-

strizioni furono mantenute, a seconda delle zone, da 25 a 44 giorni. Per l'acqua e gli altri alimenti non fu trovato necessario imporre altre restrizioni.

Le conseguenze dell'incidente di Windscale sullo stato di salute delle popolazioni esposte sono state calcolate, per Inghilterra e Galles, nella possibile induzione di 250 casi di tumore alla tiroide (dei quali 13 letali), in aggiunta all'incidenza naturale, in 40 anni; cioè a dire 6,5 casi aggiuntivi all'anno, contro un'incidenza naturale di 600-800 casi all'anno.

L'incidente di Three Mile Island

Avvenne in seguito a una bizzarra serie di errori umani e di inconvenienti meccanici, in un reattore destinato alla produzione di energia elettrica.

La dinamica dell'incidente è abbastanza complessa. Un errore umano provocò l'arresto della pompa destinata a rifornire d'acqua il generatore di vapore. I sistemi di sicurezza reagirono con l'arresto immediato della turbina del reattore e con l'apertura di una valvola di sfogo dell'eccesso di pressione nel circuito primario di raffreddamento. Una volta ristabilita la pressione nel circuito primario la valvola di sfogo non si richiuse come avrebbe dovuto, ma rimase aperta, mentre l'apposito indicatore sul pannello di controllo ne segnalava erroneamente la chiusura. Il cadere della pressione nel circuito primario di raffreddamento determinò automaticamente l'entrata in funzione di un sistema di raffreddamento di emergenza che immetteva acqua ad alta pressione nel circuito di raffreddamento del nocciolo. Questo processo fu però arrestato dagli operatori perché gli strumenti di misura indicavano che il reattore era troppo pieno d'acqua. L'indicazione era corretta, in quanto in alcune parti del sistema vi era effettivamente un alto livello d'acqua, ma ciò era dovuto al vapore generato dal surriscaldamento del nocciolo che spingeva l'acqua via dal nocciolo medesimo. A questo punto, parte degli elementi del combustibile furono seriamente danneggiati con conseguente liberazione di materiali radioattivi nell'ambiente interno del reattore, che, in questo caso, era installato in un edificio di contenimento suscettibile di chiusura ermetica automatica in caso di emergenza. La chiusura, tuttavia, non avvenne che 4 h dopo l'inizio dell'incidente: vi fu perciò una contaminazione dell'ambiente esterno, dovuta soprattutto a gas nobili, e in parte anche a ^{131}I, ma in misura alquanto limitata. Infatti, la maggior parte dei prodotti di fissione furono trattenuti dall'acqua e poterono essere recuperati senza sfuggire all'esterno.

Il rilascio riguardò, quindi, quasi essenzialmente, gli elementi allo stato gassoso, tra i quali i più importanti furono i seguenti:

^{131}I	550×10^{9}	Bq
^{133}Xe	370×10^{15}	Bq

I valori dell'esposizione conseguente sono risultati molto bassi. Le dosi individuali impegnate entro un raggio di 50 miglia dall'impianto erano in media dell'ordine di 0,015 mSv. Il solo effetto accertato dell'incidente in discussione è stato lo stress psicologico per coloro che vivevano nelle vicinanze dell'impianto, specialmente per le donne incinte e per le famiglie con figli in età infantile.

L'incidente di Chernobyl

È il più grave che si sia mai verificato nel corso dell'esercizio di un reattore di potenza. Anche in questo caso, e ancor più che nei due precedenti, l'errore umano ha svolto un ruolo determinante nel provocare l'incidente stesso. Anzi, si può ben dire che se fosse stato messo a punto e attuato un piano per far avvenire quel che poi è avvenuto, non si poteva fare di meglio.

In un recente articolo, pubblicato da *Medicina - Rivista della Enciclopedia Medica Italiana* (1987), A. Rindi ha dato dell'incidente di Chernobyl una descrizione sintetica così efficace da ritenere che valga la pena di riportarne qui larghi tratti.

«Il sito nucleare di Chernobyl, situato nella parte est della Bielorussia, è un grosso complesso di centrali nucleari: al momento dell'incidente vi erano quattro centrali con 4 reattori del tipo RBMK-1000 da 1000 MW elettrici ciascuno in funzione, più altri due in costruzione.

L'incidente è avvenuto al reattore n. 4 del complesso, che era entrato in funzione alla fine del 1983.

È l'una del mattino, ora locale, del 25 aprile 1986. I tecnici del reattore n. 4 stanno per iniziare un esperimento con la centrale, già previsto da tempo e approvato, pare con notevole leggerezza, dal servizio di sicurezza del centro.

L'esperimento consiste in questo. Le centrali nucleari producono elettricità attraverso il riscaldamento di un fluido, acqua nel nostro caso, che alimenta dei turboalternatori. Ma le centrali nucleari hanno anche bisogno di elettricità per funzionare. Ad es., tutte le pompe che fanno circolare il liquido sono alimentate elettricamente; tutti i sistemi di sicurezza automatici sono guidati da computer che richiedono elettricità. Normalmente si usa l'elettricità prodotta dal reattore stesso. Ma in ogni centrale c'è anche un generatore diesel che entra in funzione se, per una ragione qualsiasi, il reattore si blocca. Tuttavia, fra il momento in cui la centrale cessa di produrre calore e quello in cui il diesel entra in funzione, passa un certo tempo. I tecnici volevano vedere, appunto, cosa succedeva in questo intervallo di tempo: teoricamente, le turbine della centrale continuano a produrre, per inerzia, elettricità fino a quando non entra in funzione il diesel.

Per fare questa prova dovevano ridurre la potenza del reattore, staccare una parte delle pompe che fanno circolare l'acqua e vedere per quanto tempo le turbine continuavano a girare.

Un reattore nucleare è un apparecchio piuttosto complesso: non si accende e si spegne semplicemente girando un interruttore. La regolazione di un reattore viene effettuata introducendo o estraendo più o meno dal nocciolo delle lunghe barre di materiale, in genere boro, che assorbe i neutroni della fissione. Nel nocciolo dei reattori di Chernobyl, che è un cilindro di 12 m di diametro e 7 m di altezza, di queste barre ce ne sono 211. La loro manovra è estremamente delicata perché si deve fare in modo che in tutto il nocciolo la temperatura e la produzione di neutroni (la cosiddetta reattività) siano uniformi. All'interno del nocciolo c'è una miriade di misuratori di reattività, di termometri e di altri strumenti di misura collegati ai quadri di comando e al computer che regola il movimento delle barre, delle pompe di raffreddamento e di numerosi altri sistemi di funzionamento, di regolazione e di sicurezza del reattore.

Tra le ore 1 e 5 min del 25 aprile 1986 e le ore 1 e 23 min e 49 sec del 26 aprile 1986 (quando si verifica la seconda esplosione del reattore, quella finale e definitiva; la prima, di minore entità, era avvenuta 5 sec prima), gli operatori commettono gravissimi errori, tutti in violazione delle norme di sicurezza (isolamento del circuito di raffreddamento di emergenza del nocciolo, riduzione eccessiva della potenza del reattore, distacco dei regolatori automatici del flusso d'acqua dei circuiti di raffreddamento per poter controllare «a mano» il reattore, etc.).

Il principio che è alla base delle esplosioni del reattore n. 4 di Chernobyl è quello della *pentola a pressione*; un'esplosione del tipo più che convenzionale. Il vapore d'acqua surriscaldato ha fatto saltare il coperchio del nocciolo, che pesava circa 1000 tonnellate. Naturalmente, all'interno del nocciolo era successo il finimondo: i canali di conduzione dell'acqua si erano fusi come si erano fusi i tubi che contenevano l'uranio combustibile e i prodotti di fissione: acqua, combustibile, prodotti di fissione, etc., si erano tutti mescolati. Così quello che è uscito dal reattore scoperchiato non era soltanto vapore d'acqua.

In effetti, l'incidente vero e proprio è cominciato dopo le esplosioni. All'interno del nocciolo si sono raggiunte temperature vicine a 3000 °C. La grafite e altre parti del nocciolo hanno preso fuoco, alimentate dall'ossigeno e dall'idrogeno che si formavano in seguito a reazioni chimiche provocate dalla distruzione dei tubi contenitori dei diversi materiali. Dalle esplosioni sono stati espulsi metalli e grafite infuocati che hanno appiccato il fuoco agli edifici del reattore stesso e in particolare a quelli degli altri reattori.

Entro 4 h dalla prima esplosione i pompieri della centrale e dei paesi vicini erano riusciti a spegnere gli incendi «convenzionali» negli edifici circostanti. Tuttavia, il nocciolo del reattore n. 4 continuava a bruciare e a rilasciare prodotti radioattivi. Il problema dell'arresto della combustione era tutt'altro che banale perché si doveva non solo raffreddare termicamente o chimicamente le parti infuocate, ma anche raffreddare «nuclearmente» il combustibile che continuava a produrre reazioni a catena e i prodotti di fissione che, mescolati tutti insieme e condensati, continuavano a scaldarsi a causa delle radiazioni che emettevano.

Praticamente, solo il 6 maggio, 10 giorni dopo l'esplosione, si è potuto dire che l'emergenza al reattore era cessata. Durante quel periodo sono stati compiuti dei veri atti di eroismo da parte del personale della sicurezza della centrale e dei vigili del fuoco di Pripiat: infatti, la maggior parte delle vittime faceva parte di quelle squadre che, per mezzo di elicotteri, hanno scaricato 5 tonnellate di materiali diversi sopra il reattore ardente.

Nel momento in cui sono avvenute le esplosioni, all'interno del reattore si trovavano isotopi radioattivi per una attività totale di circa 4×10^{13} MBq (pari a circa 1000 MCi).

Radioisotopi per una attività totale di circa 2×10^{12} MBq (50 MCi) sono stati espulsi dal reattore e si sono dispersi nell'atmosfera.

Non tutti i radioisotopi si sono liberati al momento dell'esplosione. La perdita è continuata fino a circa il 6 maggio con delle variazioni notevoli dell'attività giornaliera media perduta, la cui causa non è stata ancora chiarita.

Alcuni dei radionuclidi sono dei gas. Quelli solidi e liquidi sono stati espulsi sotto forma di vapori e di polveri e aerosol. La pressione alla quale venivano emessi ha fatto sì che questi radioisotopi arrivassero a un'altezza di circa 1000 m prima che i venti li trasportassero orizzontalmente in modo da formare una «nube» di prodotti radioattivi. Naturalmente, non tutti sono saliti così in alto, ma sono ricaduti subito sul terreno delle centrali provocando la maggior parte delle vittime. La contaminazione radioattiva, cioè le polveri deposte al suolo, ha dovuto essere rimossa subito per poter procedere agli interventi di urgenza sul reattore danneggiato e sugli altri.

Circa il 50% dei radioisotopi è ricaduto in un raggio di 30 km dalla centrale. Un'altra percentuale notevole è ricaduta in zone in un raggio di 60 km. Tutti gli abitanti nella zona dei 30 km e parte di quelli della zona dei 60 km sono stati evacuati: un totale di 135.000 persone.

Il resto di polveri e aerosol radioattivi è rimasto nella nube.

Non appena una nube composta di gas, vapori, fumi, aerosol, nel nostro caso una nube di prodotti radioattivi, viene immessa nell'atmosfera, essa viene coinvolta nei moti interni dell'atmosfera e si verifica una serie di fenomeni il cui effetto d'insieme si può sintetizzare in:

a) *trasporto* della nube: la nube viene trasferita nello spazio seguendo delle traiettorie che dipendono dalle condizioni meteorologiche (pressione, direzione e velocità dei venti, temperatura, etc.); certe particolari condizioni meteorologiche possono impedire temporaneamente il trasporto, nel qual caso si ha ristagno della nube;

b) *diffusione* della nube: si ha un allargamento della nube nello spazio e, di conseguenza, decrescono i livelli di concentrazione dei radioisotopi presenti.

Contemporaneamente al trasporto e alla diffusione, si ha il deposito al suolo dei componenti la nube, prima dei prodotti più pesanti e poi dei più leggeri e dei gas. Il deposito viene notevolmente accelerato dalle precipitazioni atmosferiche quali pioggia, neve, etc. I componenti gassosi possono rimanere per lungo tempo nell'atmosfera e ricadere notevolmente diluiti a grandissima distanza e dopo lunghi intervalli di tempo dal luogo e dall'istante di formazione.

La nube radioattiva prese subito la via della Penisola scandinava e della Polonia. Quindi, con più calma, si preparò ad arrivare anche in Italia. Sembra, infatti, che in Italia siano arrivati gli isotopi emessi nei giorni dal 27 al 30 aprile».

A differenza degli altri incidenti, che non provocarono danni agli operatori, quello di Chernobyl ha avuto conseguenze assai gravi per gli addetti all'impianto e per i componenti delle squadre di soccorso, in primo luogo vigili del fuoco, intervenute prontamente. Complessivamente sono state ospedalizzate circa 300 persone, 31 delle quali sono decedute entro le 15 settimane successive. Queste cifre comprendono tutti i soggetti vittime di lesioni comunque riportate in seguito all'incidente. Tra questi soggetti, quelli colpiti da irradiazione acuta erano 203, 29 dei quali sono venuti a morte. I decessi sono avvenuti tra i soggetti esposti a dosi di radiazioni non inferiori ai 2 Gy fino a oltre i 6 Gy.

Al di là di un raggio di 60 km dal sito dell'incidente, la nube radioattiva ha continuato a diffondersi e a muoversi interessando zone sempre più vaste, mentre il contenuto di materiale radioattivo per unità di volume diminuiva per effetto di vari fattori, quali l'ingrandimento del volume totale, la progressiva deposizione del materiale stesso, il decadimento degli isotopi a vita breve. Quindi, man mano che ci si allontanava dal sito dell'incidente la possibile esposizione alle radiazioni delle popolazioni residenti sui territori interessati dalla nube scendeva a livelli sempre più bassi.

Esposizione delle popolazioni negli incidenti nucleari

Le vie attraverso le quali si realizza l'esposizione alle radiazioni dei membri delle popolazioni residenti su un qualunque territorio interessato dal passaggio di una nube di materiale radioattivo sono sommariamente riassunte nella fig. 1. La dose di radiazioni che, di conseguenza, riceve ciascun individuo sul territorio in questione dipende da vari fattori. Nel caso di irradiazione dall'esterno, tali fattori sono di natura esclusivamente fisica e comprendono: la quantità e la distribuzione dei radioelementi, la natura e l'energia delle radiazioni emesse, la vita media fisica, il tempo di permanenza nell'aria e al suolo; mentre, nel caso di irradiazione dall'interno, oltre ai fattori fisici entrano in gioco anche fattori biologici legati al destino metabolico dei vari elementi negli organismi viventi. Sotto questo profilo,

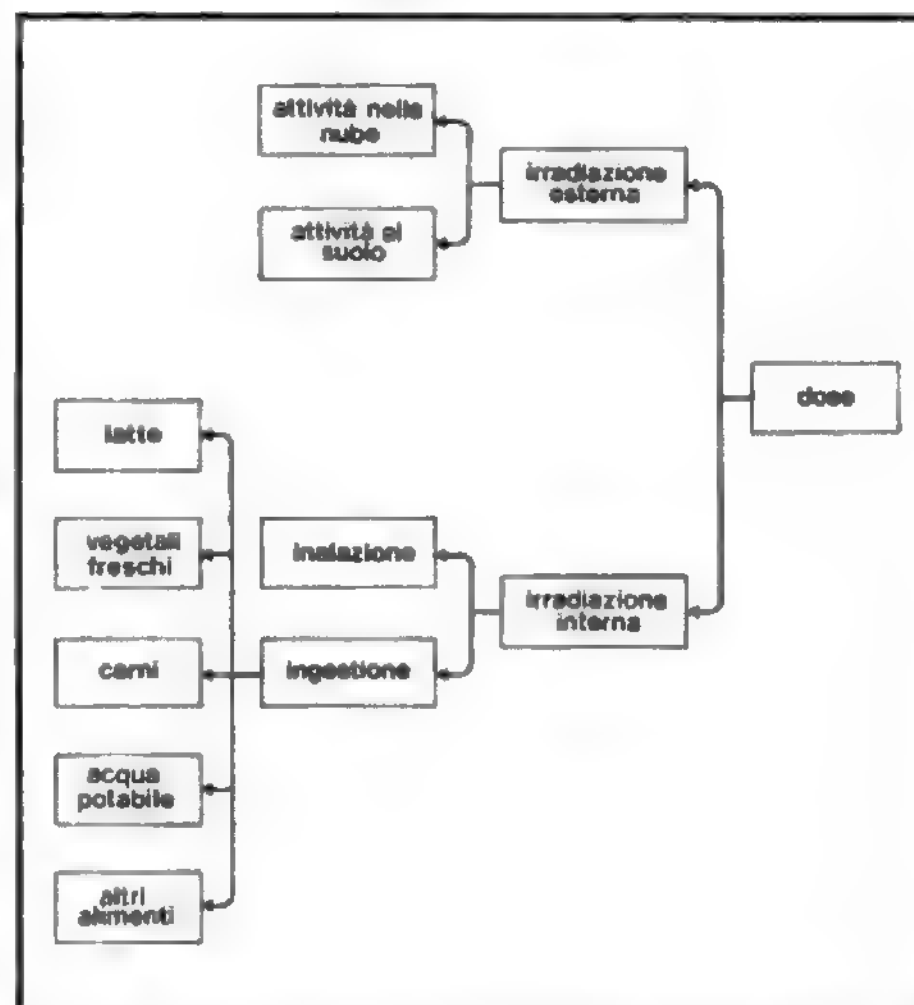



Fig. 1. Vie attraverso le quali i radionuclidi possono irradiare gli individui. (*Da Crick e Linsley, 1984*).

sono importanti quei processi che tendono a concentrare alcuni elementi in certi organi o tessuti, nei quali si avrà, di conseguenza, un'irradiazione più rilevante che nel resto dell'organismo. Gli esempi più noti di isotopi soggetti a processi del genere sono lo iodio-131 (^{131}I) e lo stronzio-90 (^{90}Sr).

Lo ^{131}I si concentra elettivamente nella tiroide, che è perciò l'organo critico per i suoi effetti biologici. La sua pericolosità è limitata alle prime settimane immediatamente successive al rilascio del materiale radioattivo, dato il breve periodo di dimezzamento fisico di 8 giorni.

Lo ^{90}Sr ha un periodo di dimezzamento di 28 anni. La sua particolare pericolosità è dovuta al fatto che tale elemento, appartenente al gruppo dei metalli alcalinoterrosi, possiede proprietà chimiche simili a quelle del calcio e, negli organismi viventi, segue il destino metabolico di quest'ultimo. Nell'uomo, quindi, si deposita nello scheletro, ove può rimanere stabilmente fissato.

Altri radioelementi osteotropi sono il radium-226 e vari isotopi del plutonio. Tali elementi sono assenti, o presenti in quantità trascurabili, nel materiale rilasciato dal nocciolo danneggiato di un reattore nucleare. Va però ricordato che il radium è stato causa, negli anni fra il '30 e il '50, di tumori ossei tra le operaie che usavano vernici contenenti tale elemento per la preparazione di quadranti luminosi e avevano l'abitudine di leccare l'apposito pennellino per dargli forma affilata.

Anche lo ^{90}Sr non è presente in quantità rilevanti tra i prodotti rilasciati nel corso di incidenti ai reattori nucleari, mentre si ritrova in gran quantità tra i componenti del *fall-out* radioattivo prodotto da esplosioni nucleari nell'atmosfera.

Oltre a quelli citati, sono importanti, ai fini della capacità di contribuire significativamente alla dose di esposizione alle radiazioni degli individui, anche gli isotopi del cesio. L'isotopo 134 ha un periodo di dimezzamento di 2 anni, mentre lo stesso periodo per l'isotopo 137 ammonta a 30 anni. Il cesio segue, entro certi limiti, il destino metabolico del potassio, distribuendosi ubiquitariamente negli organismi umano e animale. La maggior quantità si ritrova perciò nel tessuto muscolare che di tali organismi costituisce la massa più rilevante.

Gli isotopi radioattivi assunti all'interno degli organismi viventi seguono generalmente il destino metabolico dei corrispondenti elementi inerti, oppure quello di elementi con i quali presentano analoghe caratteristiche chimiche. Tuttavia, anche i radioelementi del tutto estranei agli organismi possono risultare dannosi. Tra i vari, ci limitiamo a citare l'esempio dei radioelementi allo stato gassoso che prendono origine dal decadimento del radium-226 o del radium-224. Essi sono, rispettivamente, il radon (^{222}Rn) e il toron (^{220}Rn). Entrambi hanno le caratteristiche dei gas nobili e si ritrovano nell'aria sotto forma gassosa o di aerosol. Quando sono inalati, tali elementi passano in circolo in quantità trascurabili, data la loro scarsa solubilità. Tuttavia, nei polmoni possono dar luogo a irradiazione delle cellule dell'epitelio bronchiale a dosi tutt'altro che trascurabili, tanto che, prima che venissero adottate adeguate misure di prevenzione, sono stati osservati significativi aumenti nella frequenza di cancro del polmone tra i minatori delle miniere di uranio.

Dal punto di vista degli effetti biologici, le dosi di radiazioni che una nube radioattiva, prodotta da un incidente nucleare, può impartire agli organismi viventi su un certo territorio possono oscillare entro limiti assai ampi. Nel caso dell'incidente di Chernobyl, tali dosi potevano, in breve volgere di tempo, ascendere a valori tali da provocare, come hanno infatti provocato, effetti da irradiazione acuta, anche letale, nelle vicinanze del sito dell'incidente, e ridursi invece a valori trascurabili a grande distanza.

Ma a quale livello una dose di radiazioni ionizzanti può essere considerata come trascurabile? Dipende dal tipo di effetto preso in considerazione. Se si tratta di *effetti stocastici* (v. RADIOPROTEZIONE; RADIOBIOLOGIA), per i quali, in vari casi se non sempre, si ammette una *correlazione con la dose del tipo lineare e senza soglia*, nessuna dose è teoricamente trascurabile. Gli effetti stocastici sono quelli per i quali la correlazione con la dose riguarda soltanto la probabilità che l'effetto si verifichi o no. *Non vi è correlazione tra dose e gravità dell'effetto, che risulta quindi del tipo tutto o niente.* L'effetto cancerogeno e gli effetti genetici delle radiazioni sono effetti stocastici, mentre i danni acuti dell'irradiazione globale del corpo sono *effetti non stocastici*. Per questi ultimi, infatti, esiste una *correlazione tra dose e gravità dell'effetto*.

L'induzione di leucemie e di tumori solidi è il più importante degli *effetti somatici* (si chiamano così per distinguerli da quelli *genetici*) che le radiazioni possono produrre a distanza di tempo dall'esposizione. Come è stato detto poc'anzi, si tratta di un effetto stocastico, la cui probabilità di verificarsi è, possibilmente, funzione lineare della dose, senza soglia. È ben comprensibile, perciò, che la cancerogenesi da radiazioni abbia polarizzato su di sé l'attenzione degli scienziati e delle istituzioni preposte alla radioprotezione e costituisca motivo di grande preoccupazione per il grosso pubblico.

La carcinogenesi da radiazioni nell'uomo

L'effetto oncogeno delle radiazioni ionizzanti (v.; v. anche: TUMORI) è noto fin dai primi anni del nostro secolo, cioè a dire fin da pochi anni dopo la scoperta delle radiazioni medesime. Tuttavia, soltanto dopo il II conflitto mondiale sono cominciate a emergere quelle caratteristiche, indicate alla fine del paragrafo precedente, che rendono tale effetto così interessante e così preoccupante al tempo stesso.

Le idee correnti sulla carcinogenesi in generale sono orientate a considerare il cancro come il risultato della crescita di un clone cellulare originato da una singola cellula attraverso un complicato processo comprendente vari stadi. Operativamente si distinguono 3 stadi: l'iniziazione, la promozione del tumore e la sua progressione. Ovviamente si tratta di una schematizzazione piuttosto sommaria, che può essere conveniente dal punto di vista sistematico e didattico, ma che non riflette realmente i vari momenti attraverso i quali le cellule e i tessuti debbono passare durante la loro evoluzione in cancro. Tale evoluzione richiede, in generale, un tempo assai lungo, che può oscillare tra i 5 e i 30 anni per tutti gli agenti cancerogeni noti, quali: radiazioni ionizzanti o ultraviolette, composti chimici e virus.

L'*iniziazione* viene oggi concepita come un evento di tipo mutazionale, che avviene quindi nel DNA cellulare, e che predispone la cellula colpita e la sua progenie alla successiva trasformazione neoplastica. Si ritiene che la frequenza con la quale vengono prodotte le cellule «iniziate» sia molto più alta, per unità di dose, della frequenza con la quale vengono prodotte le mutazioni genetiche.

La *promozione* del tumore viene invece considerata come un evento a probabilità molto bassa. Il meccanismo molecolare che è alla base del processo di promozione è ancora incerto; è stato tuttavia dimostrato che vari agenti chimici, dotati di attività promozionale, sono capaci di produrre danni cromosomici attraverso la formazione di radicali liberi (v. RADICALI LIBERI, PATOLOGIA DA). Si può sottolineare, a questo punto, che alle radiazioni ionizzanti si attribuiscono capacità tanto di iniziazione che di promozione.

La *progressione* del tumore, che è il processo attraverso il quale successive alterazioni delle cellule neoplastiche danno origine a sottopopolazioni di malignità progressivamente crescente è, ancor più della promozione, affetta da un elevato grado di incertezza per quanto riguarda il suo meccanismo molecolare. Anche per essa, tuttavia, si ipotizzano meccanismi che coinvolgono il DNA cellulare.

Gli studi sui meccanismi molecolari della cancerogenesi sono stati avvantaggiati dall'esistenza di un modello cellulare del processo che porta una cellula normale ad assumere le caratteristiche di una cellula neoplastica, trasmettendo tali caratteristiche alla sua progenie. Il processo è quello della trasformazione maligna, o semplicemente *trasformazione*. Gli stessi agenti che inducono la formazione di cancri negli animali da esperimento provocano la trasformazione maligna di cellule animali coltivate *in vitro*, e, a loro volta, queste ultime, se inoculate *in vivo*, danno luogo alla formazione di tumori solidi.

La trasformazione maligna provoca varie alterazioni nelle cellule trasformate: la più comune e la più facile da osservare è la perdita della inibizione da contatto della crescita *in vitro*. Normalmente, le cellule in coltura crescono aderenti alla parete inferiore del recipiente, sulla quale poggia il mezzo nutritivo nel quale sono coltivate, formando un unico strato di cellule ordinatamente disposte l'una accanto all'altra. Quando tutta la superficie disponibile è ricoperta da cellule, l'accrescimento si arresta. Le cellule trasformate, invece, danno origine a una progenie di cellule con minore tendenza ad aderire tra loro e alla superficie del recipiente, con conseguente formazione di *foci* ad accrescimento disordinato, nei quali le cellule sono variamente sovrapposte le une alle altre. Tali *foci* sono facilmente riconoscibili al microscopio ottico e permettono la valutazione qualitativa e quantitativa del potere trasformante dell'agente in esame. Ogni *focus*, infatti, risulta dalla moltiplicazione di una singola cellula trasformata: si può così misurare il numero di trasformazioni per unità di dose dell'agente trasformante. V. anche: MUTAGENESI.

Il meccanismo molecolare della trasformazione cellulare non è ancora noto nei suoi dettagli: esso tuttavia viene messo in relazione con l'introduzione (virus) o con l'attivazione di certi geni nel DNA delle cellule che vanno incontro alla trasformazione. I geni responsabili di questo processo, tanto quelli di origine virale quanto quelli risultanti dalla reazione con il DNA di un qualunque agente cancerogeno, sono detti *oncogèni*. Anche per la trasformazione maligna si distinguono gli stadi di iniziazione e di promozione; e vi sono agenti capaci di dar luogo all'uno o all'altro dei due processi, o a entrambi.

Le attuali conoscenze sugli *effetti cancerogeni delle radiazioni ionizzanti* sono il risultato di una vastissima sperimentazione, condotta tanto a livello cellulare quanto sui comuni animali da esperimento, e di estesi studi epidemiologici svolti sulla casistica umana accumulata nel corso di circa un secolo dalla scoperta delle radiazioni stesse. Diciamo subito che tutto questo materiale, che, invero, è di mole assai rilevante, non consente di risolvere un punto chiave del problema della cancerogenesi da radiazioni nell'uomo: quello della *valutazione del rischio legato all'esposizione alle basse dosi di radiazioni*.

Le ragioni di ciò sono varie: ne possiamo qui ricordare le principali. Innanzi tutto, tanto le radiazioni, quanto altri agenti, non inducono tumori con caratteristiche specifiche, piuttosto aumentano la frequenza di tumori del tutto indistinguibili da quelli a insorgenza cosiddetta «spontanea». La frequenza media dei tumori spontanei tra le cause di morte dei soggetti umani, di entrambi i sessi e con una distribuzione di età corrispondente alla media della popolazione in esame, è all'incirca del 16%, cioè a dire per ogni milione di soggetti presi in esame a un certo momento, 160.000 verranno a morte per cancro nel corso degli anni successivi. Un aumento dell'1% nei riguardi della frequenza spontanea corrisponde, all'ingrosso, a 1600 casi aggiuntivi di tumori letali per milione di persone in circa 35-40 anni. Secondo le stime di rischio proposte dalla ICRP (International Commission on Radiological Protection) un tale effetto richiederebbe una dose media individuale di 160 mSv di radiazione X o γ. Di fatto, le dosi alle popolazioni residenti su territori lontani dal sito di incidenti nucleari sono, di norma, inferiori a 1/10 del valore sopraindicato.

Orbene, né la sperimentazione animale né gli studi epidemiologici hanno finora permesso di stabilire con sufficiente attendibilità le correlazioni tra dose di radiazioni e induzione di tumori nell'ambito compreso tra 0 e 100 mSv di raggi X o γ. Naturalmente, i dati epidemiologici sono il risultato di osservazioni condotte su una casistica di proporzioni spesso limitate; dovuta al caso, all'incidente, oppure a interventi diretti a tutt'altri scopi che all'osservazione scientifica. Per quanto riguarda la sperimentazione animale, va premesso, innanzi tutto, che l'estrapolazione dei dati sperimentali dagli animali all'uomo non può essere fatta direttamente e richiede per lo meno una verifica della sua validità, verifica, tuttavia, non possibile per mancanza di dati sull'uomo. D'altra parte, neanche sui piccoli roditori di laboratorio sono stati tentati esperimenti su scala così vasta da permettere di affrontare il problema dell'identificazione della correlazione tra dose di radiazioni e induzione di tumori nell'ambito delle dosi molto basse. Una sperimentazione del genere richiederebbe un larghissimo numero di animali, ponendo problemi di spazio, di costi e di organizzazione di tale entità che solo pochissime istituzioni scientifiche al mondo sarebbero in grado di condurla. D'altra parte poi, quand'anche si decidesse di farla, rimarrebbe sempre il problema della piena trasferibilità all'uomo dei risultati ottenuti.

Tornando alla casistica umana, è importante ricordare che, in generale, il rischio di ammalare di cancro varia notevolmente con l'età e che, in particolare, le osservazioni epidemiologiche hanno messo in evidenza che l'età al momento della esposizione esercita una marcata influenza sull'effetto cancerogeno delle radiazioni ionizzanti. Tale influenza non è la stessa per tutti i tipi di cancro. Ad es., nel caso delle leucemie l'influenza delle radiazioni sul periodo di latenza e il livello di rischio osservati tra i superstiti dei bombardamenti atomici sono quelli mostrati nella fig. 2. Invece, nel caso di tumori maligni propri dell'età adulta il rischio tende ad aumentare progressivamente, in parallelo con l'aumento dell'incidenza dei tumori spontanei dipendente dall'età. È interessante, a questo proposito, il caso del rischio di cancro della mammella femminile, nel quale l'aumento dell'incidenza prodotto da una eventuale esposizione alle radiazioni avvenuta in età infantile non si rende manifesto prima dei 35-40 anni di età, cioè prima dell'età caratteristica alla quale il cancro della mammella comincia ad apparire nella popolazione in generale. Questo lungo periodo di latenza indica che le radiazioni esplicano, in questo caso, solo un ruolo di iniziazione, mentre il tumore non si sviluppa fino a che non avviene la promozione a opera della stimolazione ormonale dipendente dall'età.

Ancora a proposito della casistica umana, va sottolineato che essa presenta molto spesso notevoli difficoltà nell'identificazione delle dosi effettivamente ricevute da ciascun individuo. Ciò è facile da comprendere in quanto si tratta quasi sempre di esposizioni accidentali, o comunque non preordinate ai fini delle rilevazioni dosimetriche. L'unica eccezione è costituita dalle casistiche comprendenti soggetti sottoposti a trattamenti radioterapici.

È interessante, a questo proposito, il caso dei sopravvis-

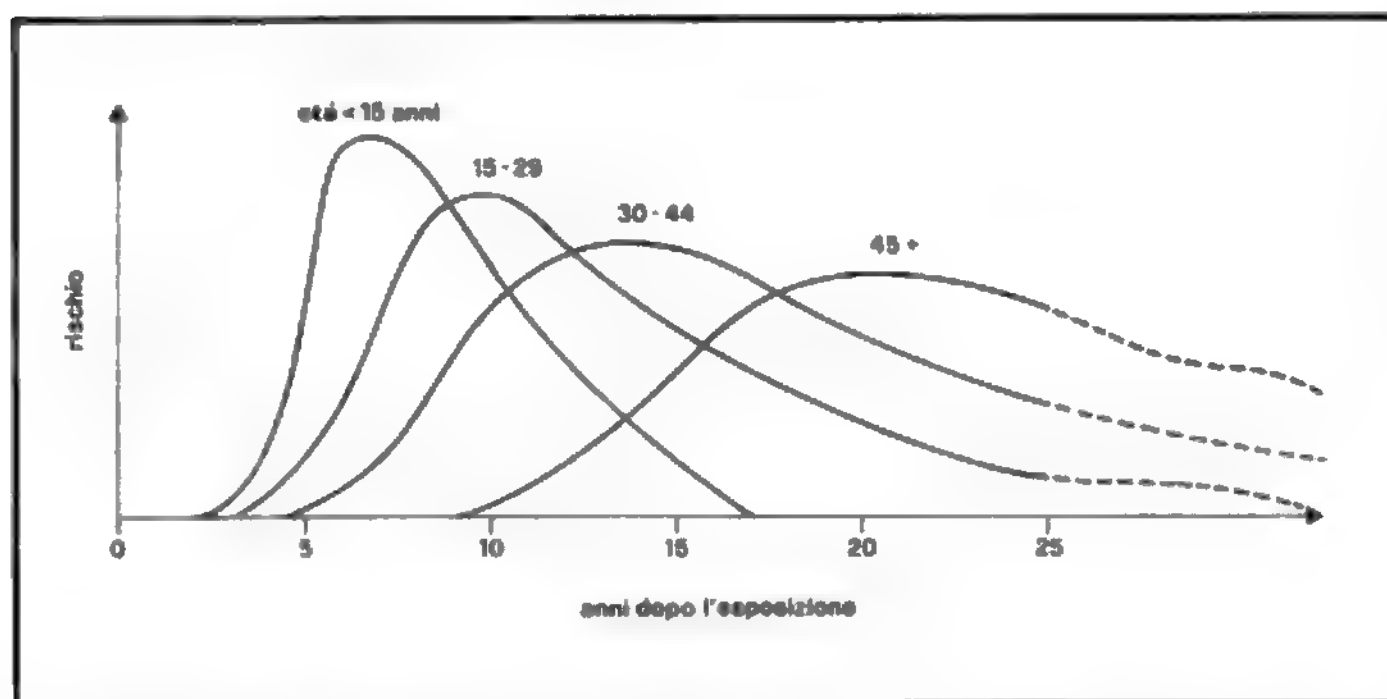



Fig. 2. Influenza dell'età al momento dell'esplosione sull'andamento del rischio di ammalare di leucemia, in qualunque forma, schematizzata dalle osservazioni condotte sulle popolazioni giapponesi sopravvissute ai bombardamenti atomici. Ciascuna curva si riferisce all'intervallo di età (in anni) indicato sulla curva stessa. (*Da UNSCEAR, 1986*).

TAB. II. ECCESSO DI MORTALITÀ PER CANCRO TRA I SUPERSTITI DEI BOMBARDAMENTI ATOMICI PER IL PERIODO 1950-1978

	Mortalità in eccesso (N.)	Percentuale globale (sopra) specifica (sotto)	Numero stimato di morti
Leucemia	190,6 (174,0-197,2)	0,28 (0,26-0,31) 49,3 (45,0-53,5)	387
Altre forme di cancro	335,7 (253,7-417,7)	0,50 (0,37-0,62) 3,2 (2,4-4,0)	10.421

Numero totale di morti 1950-1978 (stimato)	67.660
Numero dei superstiti (Hiroshima e Nagasaki)	283.498
Dose media di radiazioni per superstite (Gy)	0,161
Media di anni a rischio	24,27
Popolazione a rischio (persone·anno·Gy)	$1,11 \times 10^6$ ($283.498 \times 24,27 \times 0,161$)

suti ai bombardamenti atomici di Hiroshima e Nagasaki (tab. II). Per essi il problema della ricostruzione della dose di radiazioni ricevuta da ciascun individuo è particolarmente complesso e tuttora non risolto definitivamente, nonostante siano trascorsi oltre 40 anni dal momento delle esplosioni. Tra l'altro, vi è ancora qualche incertezza sulla composizione del campo misto di radiazioni (raggi γ, neutroni e radiazioni emesse dai radioisotopi originati dallo scoppio della bomba) prodotto dalle esplosioni. Entrano poi in gioco fattori quali: la distanza dall'epicentro dell'esplosione, la schermatura offerta dagli edifici circostanti e, eventualmente, dalle pareti nel caso di soggetti che si trovavano all'interno di un qualche edificio. Una prima valutazione dosimetrica approfondita venne proposta nel 1965 (TD65, *Tentative Dose 1965*). Recentemente è stata messa a punto una nuova metodologia dosimetrica (DS86, *Dosimetry System 1986*), la cui applicazione ai superstiti sotto controllo ha già portato a significative revisioni. Dal punto di vista della composizione del campo misto di radiazioni generato dalle bombe, non si sono avute sostanziali modifiche per quello di Nagasaki, mentre a Hiroshima la componente γ è aumentata di circa 3 volte e si è avuta una notevole riduzione della componente neutronica. Per quanto riguarda le stime di rischio, le valutazioni conseguenti alla revisione della dosimetria indicano un aumento, rispetto a TD65, di un fattore variabile da poco più di 1 a circa 2 a seconda dell'organo preso in considerazione e del valore assegnato all'efficacia biologica relativa dei neutroni. Questo discorso si applica alle dosi medio-alte di radiazioni, cioè a quelle dosi a proposito delle quali è possibile osservare direttamente delle correlazioni dose-risposta. Si riflette, tuttavia, indirettamente anche sulle stime di rischio relative alle basse dosi, in quanto tali stime sono ricavate, sia pure con le riserve di cui si è già detto, dai coefficienti calcolati per le dosi medio-alte.

Può essere ancora interessante notare, a proposito dei sopravvissuti di Hiroshima e Nagasaki, che non è stato finora messo in evidenza alcun aumento di malattie genetiche nella loro progenie. Parimenti negative sono state le osservazioni sull'incidenza di tumori nei soggetti irradiati in utero (UNSCEAR, 1986).

Le figg. 3 e 4 mostrano degli esempi di dati allo stato, per così dire, greggio, ottenuti, rispettivamente, da esperienze su animali di laboratorio (fig. 3) e dall'analisi epidemiologica di casistiche riguardanti soggetti umani (fig. 4). Le figure sono presentate al lettore per dare un'idea del tipo di materiale a disposizione dei ricercatori per l'elaborazione dei modelli sui quali saranno poi effettuate le stime di rischio.

La fig. 3 mostra alcuni esempi di curve dose-risposta relative all'induzione di vari tumori in animali da esperimento irradiati su tutto il corpo. La diminuzione di incidenza che si osserva alle dosi più elevate è espressione dell'effetto letale delle radiazioni sulle cellule potenzialmente capaci di subire la trasformazione maligna. La curva G mostra un esempio in cui un tumore, a elevata incidenza spontanea in quel particolare ceppo di topi, diminuisce di frequenza su tutto l'ambito delle dosi esaminate.

La fig. 4 si riferisce, invece, all'analisi dei dati epidemiologici relativi all'incidenza del cancro mammario in funzione della dose di radiazioni in alcuni gruppi di donne irradiate per ragioni mediche, o in seguito ai bombardamenti atomici di Hiroshima e Nagasaki. Per altri analoghi dati, relativi al cancro mammario, si rinvia alla col. 935.

Le conclusioni fondamentali alle quali gli studiosi sono pervenuti in seguito agli studi epidemiologici sulla specie umana, debitamente integrati dai risultati della sperimentazione condotta sugli animali di laboratorio, hanno portato alla conclusione che le correlazioni D/R (D/R = dose/

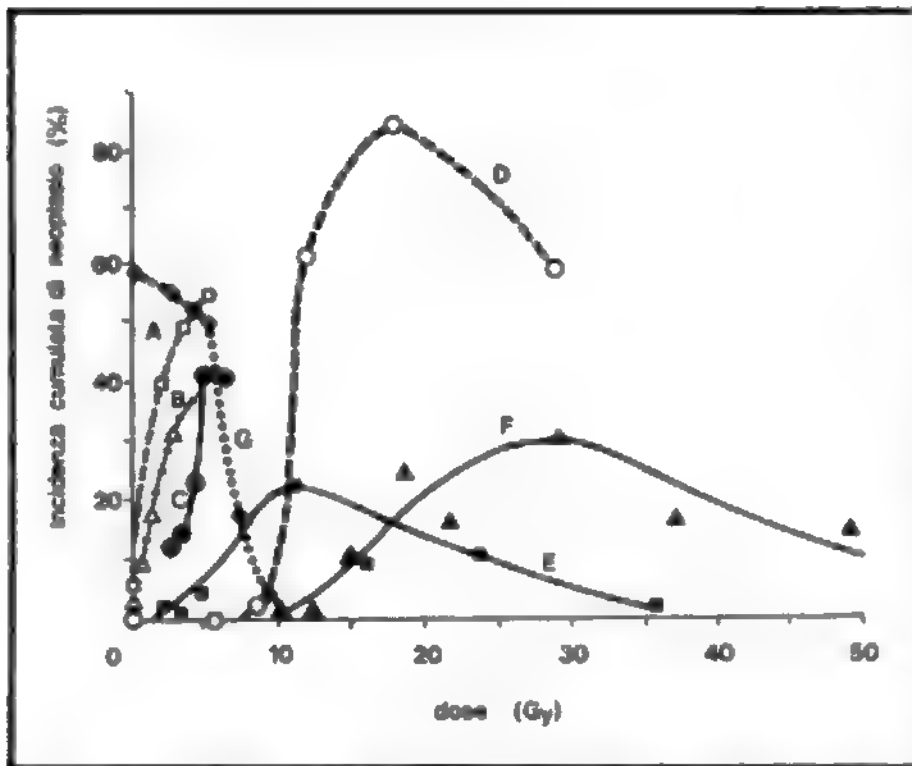



Fig. 3. Curve D/R per l'incidenza di vari tipi di neoplasia in animali esposti a irradiazione dall'esterno: (A) leucemia mieloide in topi irradiati con raggi X; (B) tumore della mammella a 12 mesi in ratti irradiati con raggi γ; (C) linfoma del timo in topi irradiati con raggi X; (D) tumore del rene in ratti irradiati con raggi X; (E) tumore della pelle in ratti irradiati con raggi α (incidenza percentuale x10); (F) tumore della pelle in ratti irradiati con elettroni (incidenza percentuale x10); (G) sarcoma a cellule reticolari in topi irradiati con raggi X. (*Da Upton, 1984, modificata e ridisegnata*).

risposta) che con maggiore probabilità possono essere applicate alla casistica umana sono praticamente riferibili a due modelli, entrambi senza soglia di dose al di sotto della quale non si ha alcun effetto. Essi sono il *modello lineare* e quello *lineare-quadratico*.

Secondo il primo dei due modelli, la frequenza della risposta neoplastica è una semplice funzione lineare della dose: mentre, secondo l'altro, l'espressione che determina detta frequenza contiene 2 termini: l'uno in funzione lineare, l'altro in funzione quadratica della dose. Il modello lineare appare applicabile ai tumori della tiroide e a quelli della mammella, quello lineare-quadratico a tutti gli altri.

Queste correlazioni non sono da ritenere come dimostrate al di là di ogni ragionevole dubbio, ma piuttosto suggerite, con maggiore o minore evidenza, dalle osservazioni epidemiologiche. Per quanto riguarda, poi, le basse dosi di radiazioni, tali correlazioni sono prive di qualunque supporto sperimentale o epidemiologico e la loro eventuale adozione può solamente rispondere a criteri analogici e alla necessità di adottare, ai fini protezionistici, delle ipotesi atte a garantire che il rischio reale non sia sottostimato.

Gli studi epidemiologici sulla cancerogenesi da radiazioni nell'uomo sono stati tutti condotti in epoca successiva alla II guerra mondiale e hanno, ovviamente, ricevuto un impulso più che determinante dai bombardamenti atomici che, nella fase conclusiva del conflitto, annientarono le città giapponesi di Hiroshima e Nagasaki.

In effetti, nel momento in cui le esplosioni nucleari furono dirette contro popolazioni umane, l'effetto cancero-

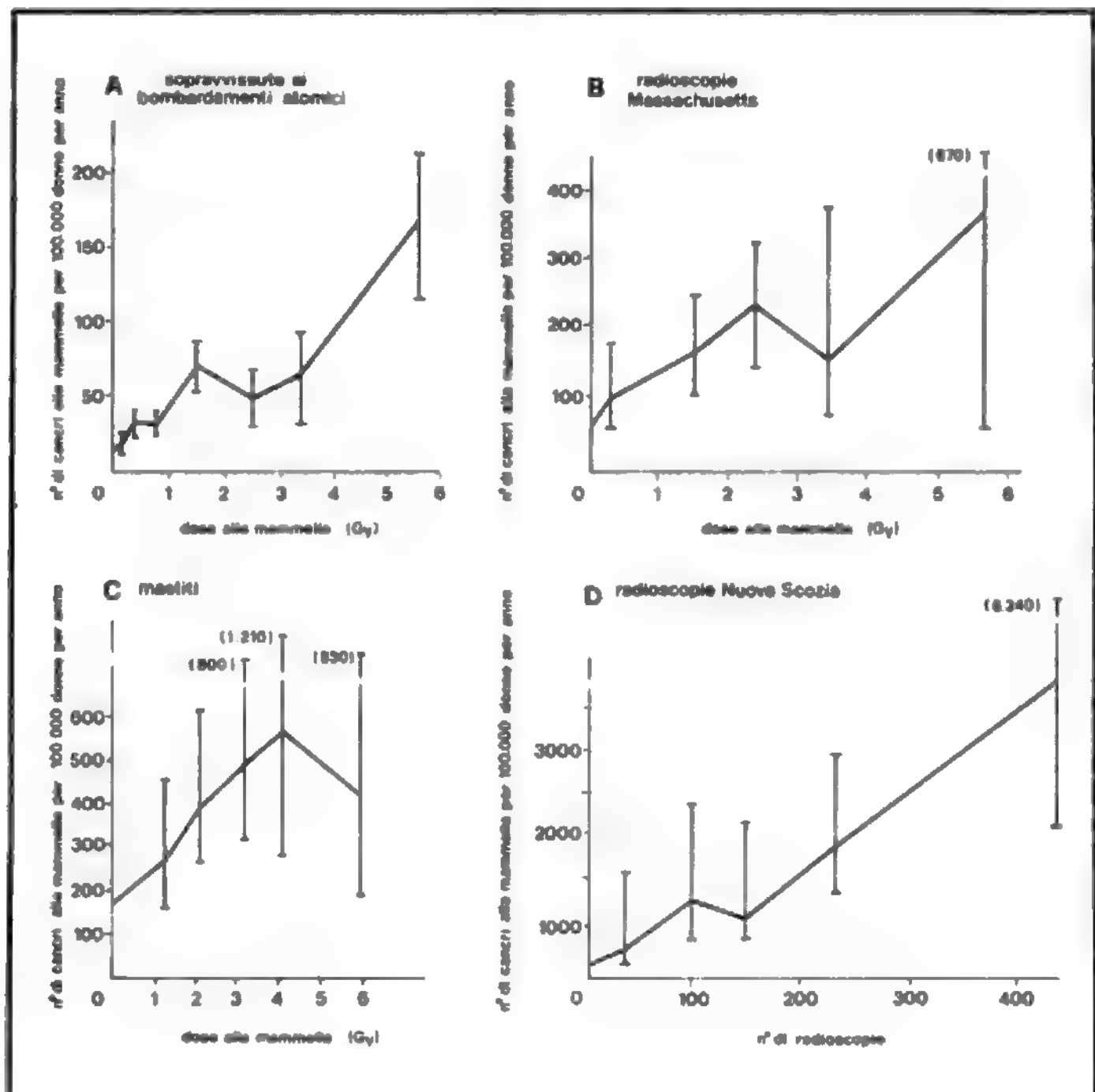



Fig. 4. Incidenza del cancro mammario in vari gruppi di donne irradiate. (*Da Boice et al., 1979*).

geno delle radiazioni era già ben noto. Si sapeva, infatti, che possono aversi tumori che prendono origine in tessuti irradiati a scopo terapeutico, tumori cutanei che si sviluppano sulla cute colpita da radiodermite, tumori ossei da ingestione di radioelementi a vita media-lunga con tendenza a fissarsi stabilmente nello scheletro (radium, plutonio, stronzio-90); cancri del polmone per inalazione di emanazione di radium e una più elevata incidenza di leucemie tra i medici radiologi; così come erano noti certi princìpi fondamentali della radioprotezione (v.). Va ricordato, infatti, che la Commissione Internazionale per la Protezione Radiologica (ICRP) era stata fondata nel 1928 nel corso di un Congresso Internazionale di Radiologia. Tuttavia, prima di Hiroshima e Nagasaki, sembrava che il problema dei rischi da radiazioni, e i conseguenti problemi di protezione, riguardassero un numero limitato di soggetti esposti per ragioni professionali o di applicazioni mediche. La sensazione, invece, anche a livello dell'uomo della strada, della dimensione planetaria di tali problemi venne percepita sempre più chiaramente negli anni dal 1945 in poi man mano che si sono estesi e approfonditi gli sviluppi militari e pacifici dell'energia nucleare.

Gli studi epidemiologici più significativi sulla cancerogenesi da radiazioni nell'uomo sono quelli che riguardano i soggetti sopravvissuti ai bombardamenti atomici delle due città giapponesi ricordate poc'anzi e i pazienti, affetti da spondilite anchilosante, che, nel Regno Unito, furono sottoposti all'irradiazione della colonna vertebrale a scopo terapeutico, durante gli anni 1935-1954. Il gruppo dei superstiti di Hiroshima e Nagasaki era costituito da una selezione di 79.856 persone scelte nel 1950 da una apposita commissione nippoamericana e sottoposte a continua sorveglianza medica per tutta la durata della loro vita. Il gruppo dei trattati per spondilite anchilosante comprendeva inizialmente 14.111 pazienti.

A questi gruppi principali, vanno affiancati, per quanto riguarda gli studi sul cancro della mammella, quello costituito dalle pazienti sottoposte a trattamento radioterapico per mastite negli ospedali di New York (11.872 casi) e quello costituito dalle ammalate di tbc sottoposte a ripetute indagini radioscopiche per il controllo del trattamento pneumotoracico o pneumoperitoneale nello Stato del Massachusetts (23.314 casi). Sono inoltre da ricordare, per i tumori ossei, le lavoratrici addette alla preparazione di quadranti luminosi, delle quali è stato detto più sopra: i soggetti irradiati nell'infanzia per ipertrofia del timo nell'area di New York (2856 casi), nei riguardi dell'incidenza di tumori della tiroide; i minatori delle miniere di uranio esposti all'inalazione di radon, in rapporto all'incidenza di tumori polmonari. Di questi ultimi esistono vari gruppi in U.S.A., in Canada e in Cecoslovacchia comprendenti complessivamente qualche decina di migliaia di lavoratori.

Su questo materiale, e su altro di minore consistenza numerica, è stato svolto un grosso lavoro di analisi e di elaborazione che ha dato luogo, tra l'altro, alla produzione di una letteratura molto vasta, per la maggior parte raccolta nelle bibliografie che compaiono nei rapporti delle istituzioni specializzate. Tra queste, oltre alla già ricordata ICRP, possiamo citare la United Nation Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR) e la Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiation (BEIR) della Accademia delle Scienze degli U.S.A.

Una sintesi efficace delle attuali conoscenze in tema di coefficienti di rischio per l'induzione di tumori da esposizione alle radiazioni è rappresentata dalla tab. III. La tabella è tratta da un rapporto, pubblicato recentemente dal Ministero della Sanità e dai Servizi Sociali degli U.S.A. contenente gli elaborati messi a punto da un gruppo di lavoro costituito dal National Institute of Health per lo sviluppo di tavole radioepidemiologiche. I coefficienti di rischio riportati nella tabella sono stati calcolati in base alle conoscenze del momento e con tutte le riserve nei riguardi della loro validità alle basse dosi di radiazioni. In effetti, nei rapporti delle più qualificate istituzioni sopra ricordate viene più volte ribadito il concetto che l'applicazione dei coefficienti di rischio di cancerogenesi a dosi inferiori a 100 mSv, nel caso di irradiazione acuta, o a 10 mSv all'anno, nel caso di irradiazione continua, è una pura esercitazione matematica non convalidata da alcun dato epidemiologico o sperimentale. Si deve anche tener presente che i coefficienti riportati nella tab. III servono semplicemente per calcolare la «probabilità di causazione» per un ipotetico membro medio della popolazione, mentre la loro validità per un qualsiasi individuo specifico è quanto mai discutibile. Essi sono stati calcolati allo scopo di fornire una base quantitativa per le richieste di compensi nelle cause per danni intentate, contro il Governo degli U.S.A., dai minatori delle miniere di uranio o dai cittadini del Nevada esposti alle ricadute radioattive a seguito delle esplosioni nucleari sperimentali.

L'esame della tab. III conferma, come già rilevato in precedenza, che il modello più usato di correlazione D/R è quello lineare-quadratico senza soglia, con l'eccezione dei tumori della tiroide e dello scheletro, per i quali la correlazione ritenuta più probabile è quella lineare, sempre senza soglia. In buona sostanza, la tab. III è ispirata alle valutazioni raggiunte dal BEIR nel suo III rapporto pubblicato nel 1980. In tale rapporto non viene proposto un coefficiente di rischio medio per l'irradiazione globale del corpo, valido per ogni età ed entrambi i sessi. Tale coefficiente è stato invece proposto nel 1977 dalla ICRP e dall'UNSCEAR. Entrambe le istituzioni hanno proposto un valore di 10^{-2} Sv^{-1}. La proposta di un coefficiente globale di rischio non esclude valutazioni specifiche a livello di particolari organi e tessuti (tali valutazioni sono infatti riportate dall'una e dall'altra delle istituzioni interessate), ma consente delle stime a carattere collettivo, relativamente semplici da effettuare pur dando confidenza di non sottostimare il rischio specifico a livello dei vari organi e tessuti. Ancora una volta viene ribadito il concetto che si tratta di valutazioni basate su osservazioni relative a dosi superiori al Sv. Pertanto, mentre è improbabile, nell'ambito delle basse dosi, che l'applicazione dei coefficienti di rischio sopra riportati conduca a una sottostima del rischio reale, non è da escludere il contrario.

Infine, non è noto, al momento attuale, se e come i processi riparativi del danno da radiazioni, specialmente quelli che operano a livello del danno al DNA, intervengano nella cancerogenesi. I dati della sperimentazione animale e su cellule in coltura sono tuttaltro che univoci e coerenti: sicché, in alcuni casi, possono essere interpretati in armonia con i cauti modelli di rischio attualmente accettati dalle istituzioni nazionali e internazionali; e, in altri, in contraddizione con essi.

Da quanto abbiamo discusso fino a questo punto, risulta che solo in seguito all'incidente di Chernobyl si sono verificate condizioni tali da presentare un rischio grave di irradiazione dall'esterno per le popolazioni civili residenti su territori al di fuori del sito del reattore accidentato.

Questo è avvenuto nel raggio di 30 km dal sito dell'incidente e ha portato al provvedimento di evacuazione della popolazione residente nell'area interessata. Il provvedimento, che è in fase di graduale revoca man mano che procede la decontaminazione nei riguardi degli isotopi a lunga vita, è valso a contenere l'incremento medio della

TAB. III. COEFFICIENTI DI RISCHIO PER L'INDUZIONE DI CANCRO DA RADIAZIONI A BASSO LET E A BASSE DOSI, IN RELAZIONE ALLA LOCALIZZAZIONE, AL SESSO, ALL'ETÀ, AL MOMENTO DELLA ESPOSIZIONE E AL TEMPO DOPO L'IRRADIAZIONE

Localizzazione	Età alla esposizione (anni)	Anni a rischio *	Modello D/R (dose/risposta)	Rischio assoluto **	
				M	F
Leucemia eccetto LLC	0 - 9	5 - 26	lineare-quadratico	0,1730	0,1100
	10 - 19	5 - 26		0,0854	0,0543
	20 - 34	5 - 26		0,0846	0,0538
	35 - 49	5 - 26		0,1050	0,0670
	50 +	5 - 26		0,1560	0,0990
Ghiandole salivari	0 - 14	10 - 30	»	0,00104	0,00104
Esofago	20 - 34	10 - 30	»	0,0052	0,0052
	35 - 39	10 - 30		0,0084	0,0084
	50 +	10 - 30		0,0224	0,0224
Stomaco	10 - 19	10 - 30	»	0,0160	0,0160
	20 - 34	10 - 30		0,0308	0,0308
	35 - 49	10 - 30		0,0508	0,0508
	50 +	10 - 30		0,1340	0,1340
Colon	20 - 34	10 - 30	»	0,0208	0,0208
	35 - 49	10 - 30		0,0336	0,0336
	50 +	10 - 30		0,0892	0,0892
Fegato	20 - 34	10 - 30	»	0,0280	0,0280
	35 - 49	10 - 30		0,0280	0,0280
	50 +	10 - 30		0,0280	0,0280
Pancreas	20 - 34	10 - 30	»	0,0180	0,0180
	35 - 49	10 - 30		0,0300	0,0300
	50 +	10 - 30		0,0788	0,0788
Polmone	10 - 19	10 - 33	»	0,0300	0,0300
	20 - 34	10 - 33		0,0560	0,0560
	35 - 49	10 - 33		0,0860	0,0860
	50 +	10 - 33		0,1200	0,1200
Mammella	0 - 9	10 - 35	lineare	—	0,3800
	10 - 19	10 - 35		—	0,7600
	20 - 29	10 - 35		—	0,4900
	30 - 39	10 - 35		—	0,4900
	40 - 49	10 - 35		—	0,1300
	50 +	10 - 35		—	0,0800
Rene e vescica	20 - 34	10 - 30	lineare-quadratico	0,0200	0,0200
	35 - 49	10 - 30		0,0368	0,0368
	50 +	10 - 30		0,0648	0,0648
Tiroide	0 - 9	10 - 34	lineare	0,1500	0,5000
	10 - 19	10 - 34		0,1500	0,5000
	20 - 34	10 - 34		0,0500	0,1500
	35 - 49	10 - 34		0,0500	0,1500
	50 +	10 - 34		0,0500	0,1500

* Dopo l'irradiazione

** N° di cancri per 1000 persone, per anno, per Sv (dose all'organo) di radiazione a bassa dose e a basso LET (*Linear Energy Transfer*: trasferimento lineare di energia), mediato per il periodo a rischio.

probabilità per ciascun individuo di morire per cancro entro il limite dello 0,5%. L'equivalente di dose impegnata per le persone coinvolte nel provvedimento di evacuazione oscilla tra i 30 e i 430 mSv.

Nel resto della Russia europea e nei paesi dell'Europa occidentale, i livelli di radioattività si sono mantenuti relativamente bassi, diminuendo in funzione della distanza dal sito del reattore danneggiato. In nessun caso si è dovuto ricorrere a provvedimenti restrittivi nei riguardi delle popolazioni civili, fatta eccezione per le limitazioni nell'assunzione di latte e vegetali freschi.

Per quanto riguarda, in particolare, i paesi dell'Europa occidentale, l'OMS ha riportato che, in seguito all'incidente di Chernobyl, l'equivalente di dose media efficace ricevuta dai 550 milioni di europei durante il 1° anno ammonta a soli 0,3 mSv e che all'incirca allo stesso valore ammonta la *dose impegnata* (cioè quella dose che l'organismo è destinato a ricevere nel futuro per tutta la durata

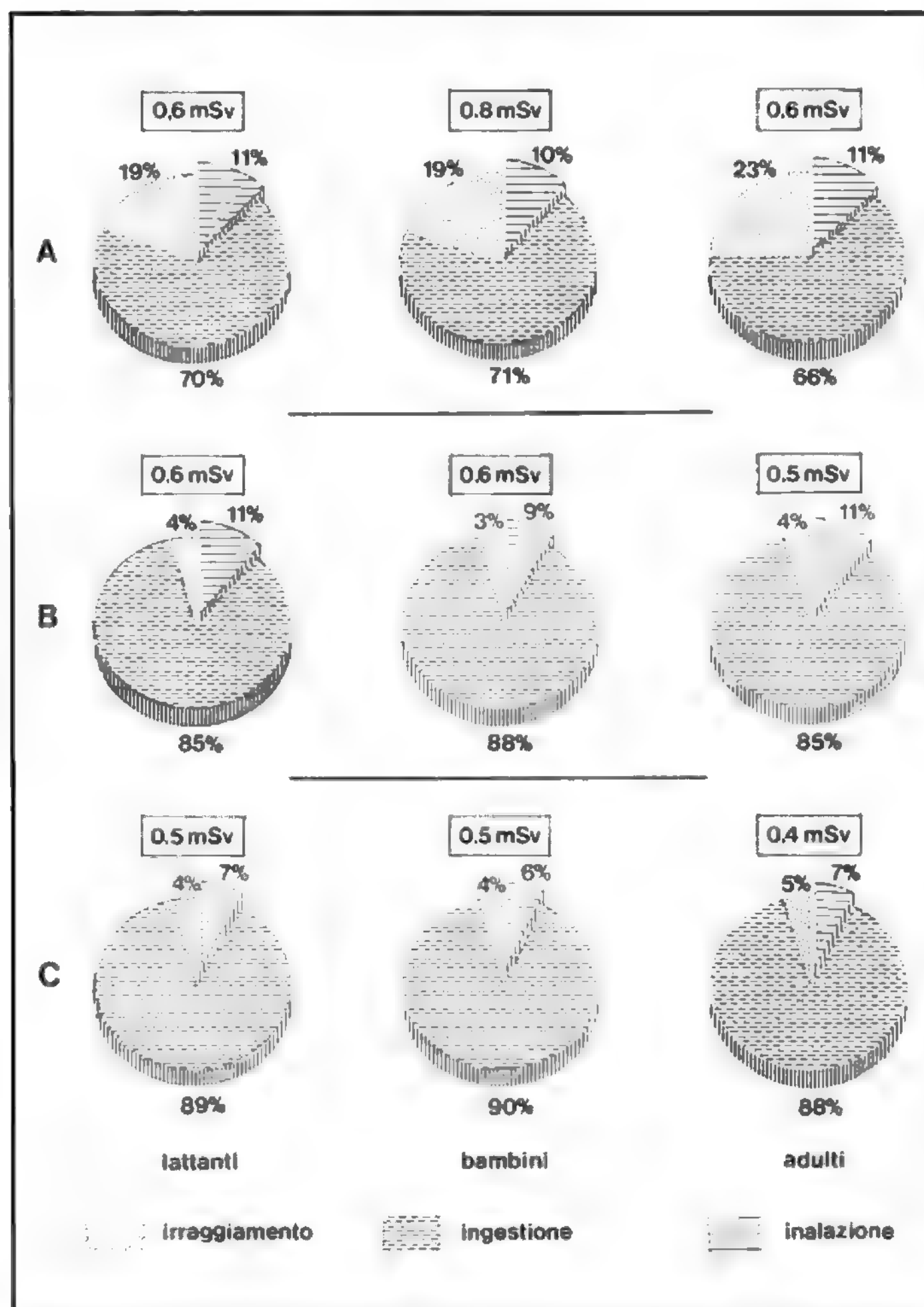



Fig. 5. Equivalente di dose efficace impegnato nel primo anno dopo l'incidente di Chernobyl: *A*) Italia settentrionale; *B*) Italia centrale; *C*) Italia meridionale. I grafici mostrano inoltre il contributo delle diverse vie di esposizione. (*Per gentile concessione degli Annali dell'Istituto Superiore di Sanità, 1987, 23, 382*).

dell'esposizione interna) nel periodo da 2 a 50 anni dall'incidente.

Per quanto concerne la distribuzione in Italia dell'equivalente di dose impegnato nel primo anno dopo l'incidente di Chernobyl si rinvia alla fig. 5.

Si ricorda infine che, per quanto riguarda il *fondo naturale di radiazioni* (comprendente le radiazioni cosmiche e le radiazioni emesse dagli isotopi radioattivi naturali presenti tra gli elementi che compongono la crosta terrestre, esseri viventi inclusi), esso corrisponde in Italia a circa 2 mSv all'anno.

Gli *incrementi di rischio*, valutabili in base a tali valori, per quanto riguarda gli effetti sullo stato di salute delle popolazioni interessate, comprendenti la mortalità per cancro, il ritardo mentale di grave entità e le malattie genetiche *sono talmente bassi da non poter in alcun modo essere messi in evidenza*. Limitandoci, infatti, a considerare l'incremento della mortalità per cancro, questa potrebbe ammontare a circa 3500 casi contro una mortalità prevista di circa 8 milioni di casi.

Considerazioni conclusive

La conclusione fondamentale che emerge da quanto è stato esposto nelle pagine precedenti è che i coefficienti di rischio correntemente in uso per valutare le possibili conseguenze a distanza di basse dosi di radiazioni ionizzanti non hanno di per sé fondamento sperimentale o epidemiologico. Essi sono estrapolati in base alle correlazioni D/R

dedotte dalle osservazioni relative alle dosi medio-alte. Tali deduzioni non sono certo arbitrarie e, dal punto di vista teorico, rappresentano delle ipotesi di lavoro per lo meno plausibili. Dal punto di vista pratico, poi, rispondono a precise esigenze di carattere protezionistico e offrono sufficienti garanzie di non condurre a sottostimare il rischio reale. Date queste premesse, è naturale che la quantizzazione degli effetti detrimentali fatta in base ai coefficienti in questione vada ugualmente considerata come un'ipotesi plausibile, ottimizzata, per così dire, al peggio, utilizzabile senza timori nel campo della sicurezza e della protezione.

Oggi si discute della possibilità che i coefficienti di rischio siano riveduti e portati a valori più alti. Come si concilia questo con quanto detto al paragrafo precedente? La spiegazione è la seguente. Come è stato detto prima, i coefficienti di rischio attualmente in vigore sono stati estrapolati dalle correlazioni D/R risultanti soprattutto dalle osservazioni epidemiologiche relative alla specie umana, tra le quali hanno avuto un peso preponderante quelle riferentisi ai sopravvissuti dai bombardamenti atomici. Poiché la revisione della dosimetria relativa a tali soggetti ha introdotto un certo fattore di scala nelle pertinenti relazioni D/R, sembra ragionevole che anche i coefficienti di rischio per le basse dosi di radiazioni, dedotti da tali relazioni siano modificati di conseguenza. Tuttavia, anche con l'introduzione di un fattore variabile da 2 a 5, il discorso sul significato da attribuire ai coefficienti in questione rimane sostanzialmente invariato.

A questo punto si deve sottolineare che, almeno nella opinione del sottoscritto, il fatto di non poter rilevare direttamente gli effetti cancerogeni o genetici delle basse dosi di radiazioni non significa certo che tali effetti siano di trascurabile importanza, o che addirittura non esistano. Significa, piuttosto, prendere atto dei limiti inerenti alle metodiche di indagine applicate fino a questo punto, cercare di affinarne le possibilità e di estenderne le applicazioni a tutte le possibili sorgenti di nuove informazioni. Ma significa soprattutto lavorare instancabilmente alla ricerca di nuovi strumenti di indagine, o di nuovi indici, che permettano di affrontare con migliori prospettive di successo il problema della cancerogenesi da basse dosi di radiazioni. Si tratta di un problema la cui importanza non può sfuggire, specialmente se lo si considera nel contesto più ampio della cancerogenesi da agenti esterni all'organismo colpito.

Bibliografia

Archer V. E., Wagoner J. K., Lunding F. E., *Health Phys.*, 1973, **25**, 351-371.
Boice J. D. jr., Land C. E. *et al.*, *Radiology*, 1979, **131**, 589-597.
Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiation, *The Effect on Populations of Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation*, 1980, National Academy of Sciences, Washington.
Crick M. J., Linsley G. S., *Int. J. Radiat. Biol.*, 1984, **46**, n. 5, 479-506.
International Commission on Radiological Protection, *Recommendation of the International Commission on Radiological Protection*, ICRP Publ. n. 26, 1977, Pergamon, Oxford.
Kato H., Schull W. J., *Radiat. Res.*, 1982, **90**, 395-432.
Kunz E., Steve J., Placek V. *et al.*, *Health Phys.*, 1979, **36**, 699-706.
Moss T. H., Sills D. L. eds., *The Three Mile Island Nuclear Accident: Lessons and Implications*, in *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1981, **365**.
Muller J., Wheeler W. C., H. Stoker eds., *Proc. Int. Conf. on Occupational Radiation Safety in Mining*, 1985, Canadian Nuclear Association, Toronto, vol. 1, p. 335-343.
Preston D. L., Pierce D. A., *The Effect of Changes in Dosimetry on Cancer Mortality Risk Estimates in the Atomic Bomb Survivors*, 1987, Radiation Effect Research Foundation, Technical Rep. 9.
Quintiliani M., *Medicina-Riv. EMI*, 1987, **7**, 161-174.
Report of the National Institutes of Health ad Hoc Working Group to Develop Radioepidemiological Tables, U.S. Department of Health and Human Services, Washington D. C., NIH publication n. 85-2748.
Righi E., Di Pofi M., *Medicina-Riv. EMI*, 1987, **7**, 291-308.
Rindi A., *Medicina-Riv. EMI*, 1987, **7**, 150-160.
Roesch W. C. ed., *US-Japan Joint Reassessment of Atomic Bomb Radiation Dosimetry in Hiroshima and Nagasaki*, vol. I, 1986, Radiation Effect Research Foundation.
Rowland R., Stehney A. F., Lucas H. F., *Health Phys.*, 1983, **44**, 15-31.
Shigematsu I., Kagan A., *Cancer in Atomic Bomb Survivor*, 1986, Plenum, New York.
Shore R. E., Hempelmann L. H. *et al.*, *J. Natl. Cancer Inst.*, 1977, **59**, 813-822.
Shore R. E., Hildreth N. *et al.*, *J. Natl. Cancer Inst.*, 1985, **74**, 1177-1184.
Smith P. G., Doll R., *Br. Med. J.*, 1982, **284**, 449-460.
United Nation Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR), i. *Sources and Effects of Ionizing Radiation*, 1977; ii. *Ionizing Radiation: Sources and Biological Effects*, 1982; iii. *Genetic and Somatic Effects of Ionizing Radiations*, 1986. United Nations, New York.
Upton A. C., *Biological Aspects of Radiation Carcinogenesis*, Boice J. D. jr., Frumeni J. F. eds., in *Radiation Carcinogenesis: Epidemiology and Biological Significance*, 1984, Raven, New York, p. 9-19.

MARCELLO QUINTILIANI

ATRIOPEPTINA: V. FATTORE NATRIURETICO ATRIALE*.

ATROFIA CUTANEA DEGENERATIVA SENILE E PRESENILE [v. vol. II, col. 1548]

Errata-corrige

(*limitata alla I tiratura dell'Enciclopedia*)

1) L'esponente (vol. II, col. 1548) è errato: *leggasi* **ATROFIA CUTANEA SENILE E PRESENILE DEGENERATIVA**;
2) il titolo **Atrofia cutanea degenerativa senile** (vol. II, col. 1548) è errato: *leggasi* **Atrofia cutanea senile**;
3) col. 1551, didascalia fig. 5, 4ª riga: la parola corneificazione è errata: *correggere in* corificazione;
4) col. 1552, 2ª riga della **Sintomatologia**: la parola corneificazione è errata: *correggere in* corificazione.

ATTIVATORE TESSUTALE DEL PLASMINOGENO: V. FIBRINOLITICI FARMACI*.

AUDIOMETRIA [v. vol. II, col. 1585]

SOMMARIO

La trasmissione aerea e la trasmissione ossea dei suoni

La trasmissione normale del suono attraverso l'apparato timpano-ossiculare (apparato di trasmissione) è indicata con il termine di *trasmissione aerea*. Simultaneamente il suono è trasmesso all'orecchio interno attraverso le ossa craniche, sia con l'intermediazione dell'orecchio medio (*trasmissione ossea osteotimpanica*), sia per trasmissione diretta al labirinto osseo (*trasmissione ossea vera*).

Quando la *sordità di trasmissione* è dovuta a un aumento dell'impedenza, e aumenta quindi la resistenza elastica del sistema di trasmissione del suono, la mobilità di questo

diminuisce per i suoni gravi e medi, in costanza di massa e attrito. Il punto di risonanza dell'orecchio medio si sposta verso le frequenze acute e si ha pertanto una perdita uditiva detta, dall'aspetto del grafico, «in salita», cioè più marcata nei toni gravi (otosclerosi).

Se però il sistema di trasmissione viene ulteriormente e progressivamente ammortizzato per l'aumento della massa e dell'attrito, il punto di risonanza si sposta verso i suoni gravi: la curva audiometrica si presenterà «in discesa», con sordità più grave per i toni medi e acuti (otite sieromucosa; tappo di cerume che aderisce alla membrana del timpano). Le ampie perforazioni della membrana timpanica e l'interruzione della catena ossiculare (disgiunzione traumatica o per processo osteitico) danno pure un'ipoacusia di trasmissione con una curva audiometrica che tende a essere orizzontale. In tutti questi casi la trasmissione ossea resterà in soglia o diminuirà solo se vi sarà anche una sofferenza cocleare (sordità «mista»).

Nelle *sordità di percezione* (per danno dell'orecchio interno o per lesioni retrococleari) le soglie uditive di conduzione aerea e di conduzione ossea coincidono. Si dovranno pertanto praticare gli *esami sovraliminari* complementari per differenziare le sordità cocleari da quelle retrococleari.

In questa diagnosi differenziale ha grande importanza la *ricerca del recruitment*. Con questo termine si identifica un particolare fenomeno, per il quale l'orecchio ipoacusico presenta un abnorme aumento della sensazione sonora, di fronte all'aumento dello stimolo, con perdita del rapporto di linearità tra questi due parametri. Ciò comporta una spiccata sensibilità di fronte a variazioni anche minime di intensità sonora, non apprezzabili da un orecchio sano, e inoltre un abbassamento della soglia del dolore. Chi è portatore di una sordità di percezione di questo tipo, percepirà male i suoni relativamente bassi, ma udrà la voce parlata forte come un soggetto normale, mentre lo infastidirà l'intensità sonora troppo elevata.

Il recruitment è presente nelle sordità percettive dovute a lesione dell'organo di Corti.

Determinazione del recruitment

Numerose sono le prove oggi impiegate per la ricerca del fenomeno: si utilizzano di solito il test di Fowler, il test di Lüscher e il SISI test.

Test di Fowler: un suono della stessa frequenza e della stessa intensità è inviato alternativamente ai due orecchi di un paziente la cui capacità uditiva è più scaduta da un lato rispetto all'altro. In rapporto alla differenza delle soglie uditive, l'intensità del suono percepito non sarà la stessa nei due lati. Questa differenza si attenua e sparisce man mano che l'intensità sonora aumenta: i suoni testati a un certo livello saranno apprezzati come di intensità uguale. Il test di Fowler è rappresentato graficamente in fig. 1.

Test di Lüscher (soglia di differenza di intensità tonale): si utilizza di solito nelle sordità percettive bilaterali simmetriche. Nei soggetti normali la possibilità di riconoscere delle piccole differenze di intensità di un suono continuo (aumento di ampiezza) è correlata al livello di intensità del segnale. A livello di soglia è necessario un aumento di 3-5 dB per apprezzare la differenza, ma a 80 dB bastano solo 0,35 dB. Nell'orecchio che presenta *recruitment* l'aumento soggettivo dell'intensità sonora per ogni dB d'accrescimento è considerevolmente più rilevante che nell'orecchio normale, cioè un orecchio con *recruitment* è in grado di apprezzare variazioni di intensità più piccole di quelle percepite da un orecchio normale.

La prova si esegue inviando all'orecchio da esaminare la frequenza prescelta a una intensità superiore di 40 dB al valore di soglia. Il suono viene modulato in modo tale da presentare 3 volte al sec una variazione di intensità, regolata dall'esaminatore, che sarà di 3; 2; 1; 0,75; 0,50; 0,30 dB.

Il paziente deve segnalare se percepisce il suono a intensità costante (suono continuo) o se percepisce oscillazioni di ampiezza (suono modulato). Un soggetto con udito normale o con ipoacusia senza *recruitment* è in grado di riconoscere una variazione di 1 dB; il riconoscimento di una variazione di ampiezza inferiore (0,75; 0,5; 0,3 dB) indica la presenza di *recruitment*.

Sullo stesso principio è basata la prova proposta da Jerger *et al.* nota come *SISI test*. Nel SISI test (*Short Increment Sensitivity Index*) l'intensità del suono, presentato a 20 dB sopra soglia, aumenta ogni 5 sec di 1 dB, per 200 msec. Al soggetto viene proposta una serie di 20 di tali incrementi, ed egli deve segnalare ogni incremento che riesce ad apprezzare. Il test risulta positivo per il *recruitment* quando almeno il 60% dei 20 incrementi viene apprezzato dal paziente.

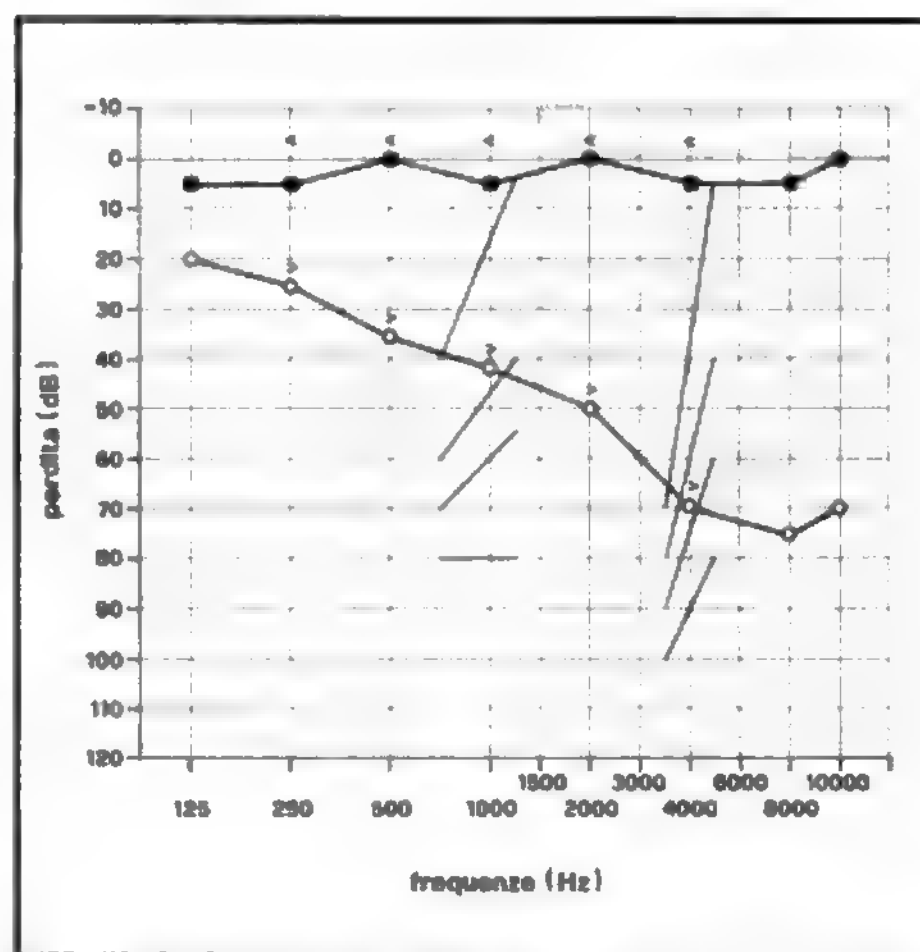



Fig. 1. Rappresentazione grafica del fenomeno del *recruitment*. Test di Fowler. L'audiogramma illustra un caso di ipoacusia percettiva unilaterale destra. Sulla frequenza 1024 Hz è presente il fenomeno del *recruitment*. Sulla frequenza 4096 Hz non è stato mai possibile ottenere un bilanciamento della sensazione soggettiva di intensità nei due orecchi, anche se, aumentando l'intensità, lo scarto iniziale necessario a ottenere il bilanciamento della sensazione si riduce notevolmente (*recruitment* incompleto).

Adattamento e fatica uditiva

L'*adattamento*, tipico di tutti i sistemi sensoriali, deve essere considerato come un fenomeno periferico che interessa solo l'orecchio stimolato; si manifesta anche per stimoli sonori di bassa intensità e breve durata, e il ritorno a valori normali di soglia è quasi immediato (0,4 sec).

La *fatica uditiva*, o innalzamento della soglia uditiva (*Temporary Threshold Shift*: TTS) è più rilevante, nella sua manifestazione audiologica, per durata e intensità ed è in rapporto con l'intensità del segnale, con la sua durata e la sua frequenza (è massima per le frequenze intorno ai 4 kHz). Il suo rilievo è di particolare interesse nei traumi acustici e nelle sordità (professionali o no) che ne possono derivare.

L'*adattamento patologico* è un segno di sordità retrococleare e si ricerca con la «prova di deteriorazione della soglia tonale» (*Tone Decay Test*) o con la «prova di Békésy (audiometria automatica)».

La *prova di deteriorazione della soglia tonale* si basa sul fatto che la soglia uditiva e la sensibilità all'intensità sonora subiscono delle variazioni che dipendono dalla durata dello

stimolo sonoro. L'innalzamento della soglia e la diminuzione della sensibilità superiori a 10 dB sono indicate come adattamento patologico.

Il *Tone Decay Test* registra l'aumento della soglia uditiva dovuto all'adattamento patologico in risposta a un suono continuo della durata di 1 min. Il suono continuo è presentato poco sopra il livello di soglia, e viene immediatamente incrementato di 5 dB non appena diviene inudibile. La prova, condotta in questo modo (*test di Carhart*, 1957) continua fino a quando il suono, invariato, resta udibile per almeno 60 sec.

Prova di Békésy (audiometria automatica). – Questa si ottiene mediante un'originale tecnica di indagine audiometrica, proposta dall'Autore nel 1947, che consiste nell'inviare al paziente uno stimolo acustico, continuo o discontinuo, a progressione di frequenza da 100 a 10.000 Hz. Anche l'intensità dello stimolo varia in modo continuo secondo un incremento o decremento prestabilito. Poiché è il paziente che, non appena percepisce il suono, deve premere un pulsante che lo fa progressivamente diminuire fino a renderlo impercettibile (e allora cessa di premere il pulsante e il suono risale per diventare nuovamente percettibile, e così via per tutte le frequenze) l'esame viene indicato con il nome di *a. automatica*.

Nel soggetto normale le curve del suono continuo e discontinuo sono ravvicinate e parallele (curva di I tipo). Quando è presente un adattamento patologico, nelle lesioni retrococleari, la curva del suono continuo cade rapidamente (e può raggiungere valori superiori a 60 dB) mentre la curva del suono interrotto resta sensibilmente orizzontale (curve di III e IV tipo secondo Jerger).

Un innalzamento della soglia superiore a 25 dB è segno di adattamento patologico per lesione retrococleare.

Impedenzometria

Tecnica di esame audiometrico le cui modalità consentono di valutare la funzione dell'apparato di trasmissione del suono (sistema timpano-ossiculare) e di ricercare i riflessi intratimpanici e il loro comportamento in relazione agli stimoli uditivi somministrati. I principali metodi d'esame sono la timpanometria e la misura del riflesso cocleostapediale, una volta stabiliti i valori assoluti di impedenza al timpano (impedenzometria assoluta).

Timpanometria

Essa consiste nella valutazione delle variazioni dell'impedenza acustica misurata alla membrana timpanica in funzione delle variazioni pressorie create nel condotto uditivo esterno da una pompa che, tramite un elettromanometro, ne consente un controllo graduato. Un microfono permette di misurare la pressione sonora, riflessa dalla membrana timpanica, di uno stimolo sonoro, opportunamente tarato (tono sonda: 220-800 Hz) in funzione delle modificazioni d'impedenza.

La rappresentazione grafica della curva timpanometrica viene iscritta su un sistema di assi cartesiani ove i valori di *compliance* sono riportati in ordinata mentre i valori di pressione (da − 300 a + 300 mmH_2O) nel condotto uditivo esterno sono indicati in ascissa.

Il vertice della curva è abbassato, oppure essa è del tutto appiattita, quando la membrana timpanica è irrigidita per fatti cicatriziali o per la presenza di un essudato nella cassa.

Il vertice è più elevato quando un processo atrofico della *pars tensa* o una disgiunzione della catena ossiculare aumenta la *compliance*.

Misura del riflesso cocleostapediale

Una stimolazione sonora che superi di circa 70 dB la soglia provoca un riflesso di contrazione del muscolo stapedio: ne risulta una modificazione dell'impedenza della membrana timpanica che viene registrata su di un grafico. Il riflesso si avvale della via acusticofacciale, la cui branca afferente sono il nervo uditivo e le vie uditive centrali fino ai centri uditivi. La branca efferente è formata dalle connessioni tra i centri uditivi e il nucleo del facciale (bilateralità del riflesso per decussazione di questo tratto) e dal nervo facciale fino alla diramazione del nervo stapedio. Lo studio del riflesso è utile per la diagnosi topografica di una paralisi del facciale (lesione di questo nervo prima dell'emergenza dello stapedio).

Fig. 2. Schema raffigurante la rete neuronale del riflesso omolaterale diretto e del riflesso stapediale crociato o indiretto.

Il riflesso è assente in caso di rigidità del timpano e di fissità del martello, in presenza di essudato nell'orecchio medio, nelle perforazioni timpaniche, nell'interruzione della catena ossiculare e nella fissazione della platina (otosclerosi). È assente, inoltre, nelle sordità retrococleari, in ragione dell'adattamento uditivo patologico e nelle lesioni del tronco dell'encefalo con interruzione della parte centrale dell'arco riflesso (fig. 2).

Audiometria vocale

Rappresenta un elemento importantissimo e talvolta indispensabile nella diagnostica audiologica, specie nelle affezioni otoneurologiche. La possibilità di intendere e di comprendere la voce umana (e la parola) è ovviamente più importante per la comunicazione che la possibilità di udire i suoni puri. Pertanto questa metodica di esame è fondamentale per poter attuare un'adeguata strategia terapeutica, medica, chirurgica o protesica, della sordità. Inoltre, viene valutata l'idoneità sociale di un soggetto, cosa importante in campo medicolegale.

L'a. vocale è determinante per valutare la capacità uditiva residua per la parola, e consentire la previsione del probabile beneficio di una protesi acustica (misura della discriminazione; soglia del disagio uditivo), per apprezzare la possibilità di integrazione dei centri uditivi in una sordità centrale; per misurare la perdita uditiva in funzione dell'invalidità sociale.

L'a. vocale è inoltre di grande importanza nella ricerca della sordità simulata, benché oggi prevalgano, a questo proposito, lo studio dei potenziali evocati uditivi e l'impedenzometria. Menzioniamo solo alcune delle prove classiche impiegate in proposito.

La *prova di Stenger*, o dell'effetto mascherante di un suono applicato a un orecchio rispetto all'orecchio controlaterale, è di particolare rilievo per valutare una sordità unilaterale. L'effetto mascherante non si manifesta se il suono è applicato all'orecchio sordo, mentre permane e sarà rilevabile se la sordità è simulata.

La *prova di Dörfler Steward* consiste nella capacità di intendere la voce, che viene modificata, in un soggetto ipoacusico, solo da un suono di disturbo che superi la soglia dell'ipoacusia, mentre nelle sordità psicogene o simulate la voce non è più intesa quando il livello di disturbo è vicino a quello della voce trasmessa.

La *prova di Azzi* è della voce differita: il soggetto presenta difficoltà ad articolare la parola quando, attraverso un registratore a cuffia, ascolta la propria voce da un solo orecchio con un ritardo di 30-70 msec; l'effetto non si realizza se l'orecchio è ipoacusico.

Audiometria a risposte elettriche (ERA)

Nell'ultimo decennio si è realizzata, in campo sperimentale e clinico, l'a. a risposte elettriche (ERA: *Electric Response Audiometry*), fondata sullo studio dei potenziali neuroelettrici evocati da stimolazioni sonore (v. anche: POTENZIALI EVOCATI). Essa offre la prerogativa di esplorare obiettivamente l'apparato uditivo, sia in modo globale, sia in modo settoriale, consentendo:

il rilievo dei valori di soglia uditiva;

la topodiagnosi delle lesioni uditive;

l'evidenziazione del fenomeno del *recruitment*;

l'accertamento di disordini delle funzioni percettive associative;

lo studio dei processi maturativi delle strutture uditive centrali.

L'importanza dell'ERA in campo clinico è rappresentata dalla possibilità di sostituirsi alle metodiche audiometriche ogni volta che il soggetto non sappia o non voglia collaborare. Rientrano in queste due categorie i bambini sin dall'età neonatale, i ritardati mentali, i cerebropatici, gli psicopatici e i simulatori.

Modalità tecniche dell'ERA

Si invia al soggetto in esame una stimolazione acustica adeguata, regolare o no. L'EEG permette di mettere in evidenza le modificazioni dell'attività cerebrale: mediante sistemi di calcolo elettronico (*computer-averaged*) è possibile memorizzare le singole risposte evocate da ogni stimolo uditivo, sommarle algebricamente e mediarle in modo da eliminare l'attività di fondo casuale. Questi potenziali uditivi evocati permettono di riconoscere dati sui meccanismi fisiologici dell'organo recettore, del primo neurone e sul sistema uditivo centrale, che nessun altro sistema riesce a dare.

L'*elettrococleografia* si effettua ponendo l'elettrodo attivo sul promontorio dell'orecchio medio oppure sul condotto uditivo esterno: essa fornisce la registrazione del *potenziale di sommazione*, del *potenziale microfonico cocleare*, e del *potenziale d'azione del ganglio spirale della coclea*.

I *potenziali del vertice*, ove è portato l'elettrodo attivo, si dividono in potenziali precoci del tronco encefalico e in potenziali tardivi della corteccia.

La registrazione e l'analisi dei potenziali evocati del tronco encefalico (BSER = *Brain Stem Evoked Response* [V. POTENZIALI EVOCATI]) e l'elettrococleografia sono oggi i due metodi diagnostici più importanti e più usati per la diagnosi differenziale delle sordità cocleari e retrococleari (per queste ultime, quelle determinate dal neurinoma dell'acustico).

Inoltre, i potenziali evocati uditivi sono di fondamentale importanza per lo studio della sordità in età neonatale e della prima infanzia. Essi sono inoltre di significativo interesse nel giudizio dei danni funzionali del S.N.C., nei gravi traumatismi cranici, nel coma e nella perdita di coscienza completa.

A proposito della necessità di una diagnosi precoce della sordità infantile, rileviamo come l'udito sia un fattore sensoriale di capitale importanza per l'acquisizione della parola, ed è pertanto essenziale che siano precocemente riconosciuti e trattati tutti i disturbi uditivi dell'infanzia onde evitare o attenuare i disturbi del linguaggio da deficit uditivo.

Più precocemente si inizia la rieducazione del grave ipoacusico, migliore sarà il risultato; si ritiene oggi che il trattamento debba iniziare nella seconda metà del 1° anno di vita.

I moderni metodi audiometrici, che abbiamo brevemente descritto, ci danno la possibilità di raggiungere con buona approssimazione, seppure con un lavoro non facile, tale risultato.

Bibliografia

Del Bo M., Giaccai F., Grisanti G., *Manuale di audiologia*, 1984, 2 ed., Masson Italia, Milano.

Stephens D., *Adult Audiology*, in *Scott-Brown's Otolaryngology*, vol. 2, 1987, 5 ed., Butterworths, London.

VINCENZO RICCI

AUTACOIDI

F. *autacoïdes*. - I. *autacoids*. - T. *Autacoiden*. - S. *autacoidos*.

Coniato all'inizio del secolo a partire dal greco *autòs* e *àkos* come alternativa al termine *ormone*, il termine autacoide ha conosciuto un lungo periodo di oblio e solo di recente è stato recuperato per indicare una costellazione eterogenea di sostanze, che ben poco hanno in comune, se non l'origine, essendo prodotte e utilizzate dai tessuti, e la capacità di svolgere intense azioni farmacologiche a concentrazioni minime. Tra gli a. sono state incluse amine, quali l'istamina (v.) e la 5-idrossitriptamina (v. TRIPTAMINA 5-IDROSSI), polipeptidi, quali l'angiotensina, le kinine, la sostanza P e il polipeptide intestinale vasoattivo (VIP), lipidi, quali le prostaglandine (v.) e i leucotrieni.

È evidente che le sostanze incluse in questo breve e incompleto elenco sono caratterizzate da proprietà farmacodinamiche talmente diverse da non giustificare la collocazione in una medesima classe. Né a giustificazione di questo accomunamento possono essere addotte l'ubiquitarietà e l'aspecificità degli effetti, poiché almeno alcune di queste sostanze (la 5-idrossitriptamina, la sostanza P e l'istamina, ad es.) svolgono anche ben calibrate funzioni di neurotrasmissione.

Ad aumentare la confusione semantica in questo campo è venuta la proposta di definire con il termine *endacoide* le sostanze che, dotate di attività farmacologiche, sono tuttavia normali costituenti cellulari.

Gli a. hanno tuttavia in comune la proprietà di svolgere una serie di azioni a carico dei vasi, della muscolatura liscia, delle secrezioni e dell'attività neuronale periferica, che partecipano, come è stato scritto, «alla segnalazione della *noxa* morbosa» e alla «reazione locale diretta al suo contenimento». La collocazione nel gruppo degli a. non definisce quindi in maniera esaustiva le proprietà fisiofarmacologiche di una sostanza, ma sta al contrario a indicare che essa, oltre a più specifiche e calibrate funzioni, ha quella di partecipare a fenomeni generali di reazione a stimoli esogeni nocivi, come nel caso dell'infiammazione e dell'allergia (v. anche: TESSUTALI SOSTANZE ATTIVE, XIV, 2077).

Bibliografia

Goodman & Gilman, *Le basi farmacologiche della terapia*, 1987, Zanichelli, Bologna, pp. 556-620.

Paroli E., *Farmacologia clinica e tossicologia*, 1985, Universo, Roma.

RED.

AUTISMO INFANTILE [v. vol. II, col. 1600]

Definizione

Sul significato e l'inquadramento dell'autismo infantile, è da notare che, secondo alcuni studi recenti, questo quadro morboso non rappresenterebbe propriamente una sindrome, come ritenuto un tempo diffusamente e come riportato sulla II ed. dell'EMI (II, 1600), quanto una anomalia comportamentale, alla base della quale vi possono essere cause diverse, in taluni casi organiche, in altri soltanto relazionali.

Etiopatogenesi

Vi sono alcune condizioni di danno organico del S.N.C. che si associano con particolare frequenza con un comportamento autistico. Una di queste è rappresentata dalla fenilchetonuria non trattata (Friedman), un'altra dalla sclerosi tuberosa, mentre l'associazione con la presenza di *cromosoma X fragile* è tuttora oggetto di discussione (Folstein e Rutter). Un'associazione significativa è stata notata anche con gli esiti di rosolia congenita e con quelli della malattia degli spasmi in flessione con ipsaritmia (Riikonen e Amnell).

A parte queste condizioni, gli studi condotti sui gemelli e sulle famiglie hanno dimostrato che più d'un bambino autistico si ritrova solo occasionalmente in una famiglia, mentre al bambino autistico si associano più spesso bambini con disturbi cognitivi e del linguaggio: tuttavia, ciò non può essere tradotto in un rischio di possibile ricorrenza di bambini autistici nella stessa famiglia (Folstein e Rutter). Va notato, invece, che i pochi studi autoptici di soggetti autistici non hanno rivelato alterazioni e hanno indicato anomalie sottili di difficile interpretazione (Darby; Bauman e Kemper). È quindi probabile che una parte dei bambini autistici abbia un S.N.C. sano: ciò indicano anche alcuni studi recenti, che hanno dimostrato delle percentuali consistenti di guarigione completa, specialmente se l'intervento veniva condotto nei primi anni di vita (Prekop; Lovaas; Zappella).

In che modo un bambino col S.N.C. sano possa acquisire un comportamento autistico è oggetto di ipotesi, che variano a seconda dei diversi indirizzi psicoterapici e che hanno comunque l'inconveniente di essere basati su valutazioni retrospettive e spesso anche su un numero limitato di casi. Dal punto di vista della terapia familiare sistemica è stata avanzata l'ipotesi che il processo parta da un iniziale stadio diadico, relativo a un'inadeguatezza nella relazione madre-bambino, per approdare a un successivo stadio triadico in cui il bambino si trova al centro di una conflittualità «coperta», non esplicitata, fra genitori, che di fatto assumono modalità di relazione con lui tra loro antitetiche (Selvini Palazzoli *et al.*). Un'interpretazione etologica del comportamento autistico è stata fornita dai Tinbergen, che lo considerano l'espressione di un permanente conflitto motivazionale nel bambino con eccesso di evitamento: questi studiosi chiamano in causa anch'essi una disfunzione della relazione tra genitori e bambino e la inquadrano come parte delle difficoltà di allevamento dei bambini nella società industriale avanzata. La scuola psicoanalitica kleiniana chiama in causa le fantasie inconsce relative ai primi rapporti oggettuali, caratterizzate da angosce eccessive, da cui il bambino si difende proiettandole al di fuori e conferendo di conseguenza all'esterno un carattere minaccioso.

Indipendentemente dalle ipotesi sopra indicate, e da altre, va tenuto presente che alcuni bambini con comportamento autistico nei primi anni di vita guariscono completamente senza l'ausilio di particolari interventi terapeutici, probabilmente perché s'instaurano condizioni più favorevoli alla loro crescita psichica. Anche nei bambini con comportamento autistico e danno organico osservati nei primi anni di vita, i sintomi autistici spesso si dissolvono senza particolari interventi psicoterapici (Knobloch e Pasamanick). Tutto ciò può essere probabilmente interpretato come una relativa labilità dei sintomi autistici nei bambini piccoli, almeno in una parte dei casi, e suggerisce l'opportunità di un intervento precoce secondo linee di intervento appropriate.

Per la *sintomatologia*, si rinvia alla col. 1600 del vol. II.

Trattamento

Sul piano farmacologico un intervento che ha tuttora un certo rilievo negli U.S.A. e nel Nord Europa è basato sull'uso di Vit. B_6 in megadosi e di magnesio (Rimland *et al.*), i cui vantaggi peraltro riguardano una percentuale limitata di bambini e consentono per lo più un miglioramento parziale dell'umore e della capacità di stare con gli altri.

L'uso della fenfluramina ha portato in pochi casi a dei miglioramenti giudicati transitori (Campbell). Va tenuto presente che circa 1/4 dei bambini autistici presenta nell'adolescenza convulsioni che vanno trattate con una opportuna terapia.

Gli interventi di carattere relazionale hanno presentato, negli ultimi anni, dei risultati di notevole rilievo, specialmente se condotti nei primi anni di vita. Lovaas ha ottenuto una percentuale di guarigioni complete del 47% in bambini autistici trattati con un metodo di condizionamento operante intensivo, attuato nel contesto familiare. Si trattava di bambini di età inferiore ai 4 anni, completamente normali a tutti gli esami di laboratorio condotti (EEG, T.A.C., etc.).

Risultati simili su una popolazione analoga per età e per risultati agli esami di laboratorio sono stati ottenuti col metodo etodinamico, una terapia familiare che si serve anche dell'*holding* (Zappella). L'*holding* consiste nel far tenere il bambino strettamente abbracciato da uno dei genitori, che vengono guidati dal terapista a entrare in una più ricca relazione con lui. Con l'aumentare dell'età le percentuali di successo si riducono, tanto più se la popolazione in esame comprende bambini con vari tipi di danno del S.N.C. (Prekop; Zappella). Anche gli AA. più pessimisti sull'esito del loro intervento concordano sui vantaggi che si hanno spesso affidando buona parte della relazione riabilitativa ai genitori stessi (Schopler). Altri interventi relazionali di rilievo sono basati sulla terapia familiare sistemica e su metodi psicodinamici.

Nonostante le speranze sollevate da questi recenti risultati, che richiedono ulteriori conferme, molti soggetti con comportamento autistico hanno un'evoluzione che li mantiene lontani dalla normalità, con deficit di varia natura e spesso residui di comportamento psicotico. È possibile che il progressivo affinarsi dei metodi diagnostici consenta sempre più l'ulteriore suddivisione in sottogruppi e un più efficace trattamento sia su base farmacologica che su base relazionale.

Bibliografia

Bauman M., Kemper T. L., *Neurology*, 1985, **35**, 866.
Bettelheim B., *La forteresse vide*, 1967, Gallimard, Paris.
Bosch G., *Infantile Autism*, 1970, Springer, New York.
Darby J. K., *J. Autism Child Schiz.*, 1976, **6**, 339.
Folstein S. E., Rutter M. L., *J. Autism Child Schiz.*, 1988, **18**, 3.
Friedman E., *Schizophrenia*, 1969, **1**, 249.
Kanner L., *Nerv. Child*, 1943, **2**, 217.
Kanner L., *Psichiatria infantile*, 1969, Piccin, Padova.
Knobloch H., Pasamanick B., *Pediatrics*, 1975, **55**, 182.
Lovaas O. I., *J. Consult. Clin. Psychol.*, 1987, **55**, 3.
Prekop J., *Kinderartz*, 1984, **9**, 1170.

Riikonen R., Amnell G., *Dev. Med. Child Neurol.*, 1981, **23**, 747.
Rimland B., Callaway E., Dreyfus P., *Am. J. Psychiatry*, 1978, **135**, 472.
Rodrigué E., *Analisi di uno schizofrenico mutacico di tre anni*, in *Nuove vie della psicoanalisi*, 1966, Saggiatore, Milano.
Rutter M., *Dev. Med. Child Neurol.*, 1965, **7**, 518.
Schopler E., *Autism - Today and Tomorrow, 3rd European Congress*, 1988, Hamburg.
Segal H., *Introduzione all'opera di Melanie Klein*, 1968, Martinelli, Firenze.
Selvini Palazzoli M., Cirillo S. *et al.*, *I giochi psicotici nella famiglia*, 1988, R. Cortina, Milano.
Tinbergen N., Tinbergen E., *Autistic Children: New Hope for a Cure*, 1983, Allan & Unwin, London.
Wing J. K., *Autismo infantile precoce*, 1970, Armando, Roma.
Zappella M., *I bambini autistici, l'holding e la famiglia*, 1987, Nuova Italia Scientifica, Roma.
Zappella M., *Il legame genitore-bambino come base della terapia nel metodo etodinamico*, in De Giacomo P., Scarcella M. eds., *Terapia dell'autismo infantile*, 1988, Scientif. Ed., Bari.

MICHELE ZAPPELLA

AUTOPSIA [v. vol. II, col. 1661]

Autopsia giudiziaria

L'art. 44 della legge 21 ottobre 1975, n. 803, Regolamento di Polizia Mortuaria, al titolo 8 (Autopsie e trattamenti per la conservazione del cadavere), così recita: «Le autopsie, anche se ordinate dall'autorità giudiziaria a norma dell'art. 16 delle disposizioni di attuazione del codice di procedura penale, pubblicate con regio decreto 28 maggio 1931, n. 602, devono essere eseguite da medici legalmente abilitati all'esercizio professionale...».

Fermi restando pertanto gli aspetti definitori e normativi in ambito penale e, in via subordinata, civile e assicurativo, afferenti all'a. giudiziaria, unitamente alle esaurienti argomentazioni operativo-comportamentali contenute nella omonima voce sopra citata, nella presente sede ci è dato essenzialmente puntualizzare che il citato dispositivo perpetua, davvero inopinatamente, la possibilità di affidamento di a. a sanitario *sic et simpliciter* abilitato all'esercizio professionale. Ciò a onta di quella specifica preparazione anatomopatologica e cultura medicoforense che si richiedono a ogni perito eventualmente incaricato di procedere a un'indagine severa e complessa quale deve intendersi l'a. giudiziaria, non solo sul piano tecnico, ma anche e soprattutto in prospezione diagnostico-epicritica.

Debbono ritenersi pertanto ancora disattese le prudenti raccomandazioni contenute nella vetusta circolare 30 giugno 1910, n. 1665 (cosiddetta circolare Fani, dal nome del Ministro di Grazia e Giustizia del tempo), riguardante le «Istruzioni sulla tecnica medico-legale delle autopsie giudiziarie», annesse al «Regolamento Italiano per le Autopsie giudiziarie», che al capo I propongono che l'indagine venga affidata a «medici che per il posto che occupano e per la specializzazione dei loro studi hanno sufficiente conoscenza dell'esame medico-legale del cadavere».

Del resto, pur nell'ottica dell'autonoma discrezionalità che la legge riconosce al magistrato nella scelta del perito settore, l'art. 314 C.P.P. propone altresì che quest'ultima si orienti «preferibilmente tra coloro che hanno conseguito la qualifica di specialisti».

Gli è che tali pur remoti suggerimenti procedurali, senz'altro da condividersi nella loro attualità, postulano nel nostro tempo, caratterizzato da progresso scientifico tumultuoso e impostazione disciplinare oltremodo specialistica, un dovuto ed esplicito inquadramento normativo, in mancanza del quale il conseguente maggior rischio di sempre prospettabile errore valutativo del sanitario settore, oltre a pregiudicare significativamente l'economia processuale relativa, può non da ultimo inficiare gravemente la univoca dimostrazione del ricorrere di ipotetica falsità dolosa peritale.

OZREM CARELLA-PRADA

AUTOTRASFUSIONE

F. *autotransfusion.* - I. *autologous transfusion*; *autotransfusion.* - T. *Autotransfusion.* - S. *autotransfusión.*

SOMMARIO

Definizione e premessa

L'uso per se stessi del proprio sangue, in caso di necessità di trasfusione, va sotto il nome di *trasfusione autologa* o *autotrasfusione*, che viene pertanto distinta dalla trasfusione di sangue allogenico, cioè donato da un individuo della stessa specie, ma con caratteristiche genetiche diverse da chi riceve la trasfusione (*trasfusione omologa*).

Da anni, per ovviare ai molteplici problemi connessi alla trasfusione di sangue omologo (Okochi *et al.*, 1984; Soulier, 1984; Veneroni, 1982), si cerca di realizzare il reintegro delle perdite ematiche perioperatorie con la pratica dell'a. I vantaggi che questa presenta sono indiscutibili e hanno fatto sì che la metodica avesse una rapida diffusione nei Paesi più progrediti. Questa pratica, infatti, oltre ad annullare i rischi da trasfusione errata e da trasmissione di malattie contagiose (epatite B, epatite non-A non-B, toxoplasmosi, malaria, brucellosi, infezione da citomegalovirus, lue, AIDS, etc.), non incrina il sistema difensivo immunitario, contribuisce a un notevole risparmio di sangue, in particolar modo utile quando si tratti di gruppi sanguigni rari, e dà la possibilità di realizzare trasfusioni di sangue anche in quei pazienti che, appartenendo a particolari gruppi religiosi, rifiutano le trasfusioni di sangue omologo. Riduce, inoltre, i tempi di degenza preoperatoria, spesso protratti per la cronica indisponibilità di sangue da parte delle emoteche.

Dell'a. sono state messe a punto tre metodiche: l'a. differita; l'emodiluizione intenzionale normovolemica acuta (EINA); il recupero e la reinfusione delle perdite ematiche intraoperatorie.

Autotrasfusione differita

La metodica consiste nel prelievo unico o multiplo di unità di sangue nei giorni che precedono l'atto chirurgico e nella sua reinfusione nel corso e/o al termine dell'intervento.

Il prelievo unico o ultimo, in caso di donazioni multiple, deve precedere di almeno tre giorni l'atto chirurgico in modo da consentire una completa, naturale rigenerazione plasmatica e della parte corpuscolata del sangue. Studi condotti sugli effetti del prelievo singolo e ripetuto hanno dimostrato che il volume plasmatico viene reintegrato nelle 12 h che seguono il salasso (Genetet e Mannoni, 1981), e che il contenuto proteico è ripristinato nel giro di 72 h (Adamson e Hillman, 1978). Quanto a piastrine e leucociti è noto che le riserve e le capacità di ripristino sono di molto superiori (piastrinoaferesi, leucoaferesi). Si è visto anche (Hamstra e Block, 1969) che in risposta al prelievo la produzione di eritrociti è da 4 a 6 volte superiore al normale, a condizione che esistano un midollo ben funzionante e una sufficiente disponibilità di riserve di ferro.

Importante è che il salasso non sia superiore al 12% del volume ematico totale e che le donazioni non superino la

frequenza di una ogni 3 giorni, come riferito nel Technical Manual della American Association of Blood Banks (1981), il che ugualmente consente un predeposito di 4-5 unità di sangue da 450-500 ml, anche se si ricorre alla conservazione tradizionale del sangue *in toto* a +4 °C, che oggi comporta la scadenza dopo 24-28 giorni.

Allo scopo di distanziare di più giorni i salassi o di disporre di depositi di sangue di maggiore entità e più fresco, o semplicemente per prevenire la scadenza delle sacche in caso di rinvio dell'intervento, si può ricorrere al congelamento delle emazie, che però risulta essere molto costoso, o a una tecnica particolare di questa metodica, chiamata *leap frog* (salto della cavallina). Tale tecnica consiste nel prelievo di un'unità di sangue seguito, dopo un periodo che può variare da 4 a 8 giorni a seconda delle condizioni generali del paziente, dal prelievo di altre due unità di sangue, con la reinfusione tra la prima e la seconda donazione di un'unità precedentemente prelevata, e così di seguito fino a ottenere la quantità di sangue necessaria all'atto chirurgico (Ascari *et al.*, 1968; Daggett *et al.*, 1970). Dall'osservazione dello schema riportato nella tab. I è possibile rendersi conto di come facilmente si possano accantonare predepositi anche di 2250-2500 ml di sangue, di cui l'unità più vecchia è di 11-17 giorni.

TAB. I. SCHEMA PROTOCOLLO DELLA TECNICA *LEAP FROG* (SALTO DELLA CAVALLINA)

Giorni prelievo	Unità prelevata	Unità reinfusa	Unità prelevata
1°	1ª	=	=
4°-8°	2ª	1ª	3ª
8°-15°	4ª	2ª	5ª
12°-22°	6ª	3ª	7ª
16°-29°	8ª	4ª	9ª

Unità disponibili per l'intervento: 5ª, 6ª, 7ª, 8ª, 9ª.

Come precedentemente detto, la realizzazione di questa metodica presuppone un midollo ben funzionante e l'impiego di terapia marziale tra un salasso e l'altro. Non tutti i pazienti vi possono essere sottoposti. Vanno esclusi i soggetti che abbiano meno di 18 o più di 70 anni di età; i pazienti che presentino condizioni generali compromesse con anoressia, dimagramento, febbre, anemia, e quelli con gravi turbe della conduzione cardiaca o con infarto del miocardio recente (periodo intercorso tra l'episodio infartuale e l'intervento chirurgico inferiore a 6 mesi), i pazienti affetti da ipertensione arteriosa severa e gli ipotesi, e quelli che presentano un'insufficienza epatica tale da comportare una ridotta sintesi dell'albumina plasmatica e/o di alcuni fattori della coagulazione quali l'attività protrombinica (ATP) e l'attività di tromboplastina parziale (APTT).

Emodiluizione intenzionale normovolemica acuta (EINA)

Consiste nel sottrarre, nella fase che precede immediatamente l'intervento, un determinato volume ematico e nel sostituirlo rapidamente con un volume pari o multiplo di un sostituto plasmatico. La quantità della massa che si rimpiazza dipende dalla natura del sostituto plasmatico: se trattasi di colloide la massa reinfusa sarà eguale al volume ematico prelevato; se invece la natura del *plasma expander* è quella di un cristalloide, il volume dovrà essere pari al triplo del sangue prelevato (Messmer, 1982).

Sono consentiti prelievi anche di 2-3 unità da 400-450 ml ciascuna, purché i valori della pressione arteriosa (PA), della pressione venosa centrale (PVC) e dell'ematocrito (Ht), che vanno controllati tra una donazione e l'altra, restino nel *range* dei valori normali.

Se invece si preferisce calcolare l'esatto volume di sangue da prelevare, può essere utile avvalersi della formula di Bourke e Smith:

$$L = V\,(Ht_o - Ht_x)\left(3 - \frac{Ht_o - Ht_x}{2}\right)$$

dove L = volume da prelevare; V = massa sanguigna; Ht_o = ematocrito basale; Ht_x = ematocrito che si vuole ottenere.

I controlli di PA, PVC e Ht vanno effettuati anche nelle 24-48 h successive all'intervento chirurgico, a intervalli di tempo che possono variare da soggetto a soggetto e a giudizio del medico responsabile. Le unità di sangue prelevate vengono reinfuse nella seconda metà dell'intervento o alla fine di esso. L'ordine di reinfusione sarà inverso a quello di prelevamento, per la maggiore concentrazione di emazie presente nelle sacche prelevate per prime.

Nel caso dei testimoni di Geova, che non accettano che il sangue sia staccato dal proprio corpo anche per un solo momento, si ricorre a un artifizio tecnico da loro stessi controllato e accettato. Ogni sacca prelevata non deve mai essere staccata prima che sia collegata, mediante un set da trasfusione, con una vena dell'altro braccio e non si cominci a far defluire in questo una minima quantità di sangue, necessaria per ristabilire la continuità fra contenuto della sacca e corpo del paziente. Solo allora si potrà staccare l'ago di prelievo, perché in questo caso non vi è mai stata interruzione fra sangue contenuto nella sacca e paziente.

La diminuita concentrazione di emoglobina, che si verifica in corso di EINA, comporta una riduzione di ossigeno a essa legato. Il compenso fisiologico a questa modifica avviene attraverso un incremento della gittata cardiaca (Messmer, 1980), in modo che i valori della frequenza cardiaca, della PVC e della PA restino pressoché inalterati. La riduzione dei valori dell'Ht e quindi della viscosità ematica, a volemia conservata, comporta un miglioramento della reologia e un incremento del microcircolo. Così, all'aumento della gittata cardiaca e alla migliorata fluidità del sangue consegue un aumento del flusso ematico in quasi tutti gli organi (Messmer, 1976; Messmer, 1982). Inoltre, dall'osservazione delle curve di Hint (fig. 1) si evidenzia che la massima capacità di trasporto dell'ossigeno da parte del sangue si ha con valori dell'Ht oscillanti intorno al 30%. Cioè, la riduzione dell'Ht intorno a questi valori realizza condizioni emodinamiche ottimali. Ma se ciò è vero per quasi tutti gli organi non lo è per il miocardio. Infatti, l'incremento della gittata cardiaca si traduce in un maggior lavoro per il cuore con un parallelo aumento del consumo di ossigeno da parte delle fibre miocardiche, che contemporaneamente non beneficiano di un aumentato flusso sanguigno (Messmer, 1979; 1980; 1982).

Tali modificazioni emodinamiche ne limitano l'utilizzazione. Essa è infatti controindicata in quei pazienti con patologia coronarica e/o cardiocircolatoria, in cui non può essere garantita l'entità della pompa cardiaca (Dyer *et al.*, 1972). Così pure l'emodiluizione acuta che si verifica ne sconsiglia l'impiego nelle emoglobinopatie, nelle turbe della coagulazione, nei gravi deficit renali e nelle gravi alterazioni ostruttive della funzione respiratoria (Messmer, 1982).

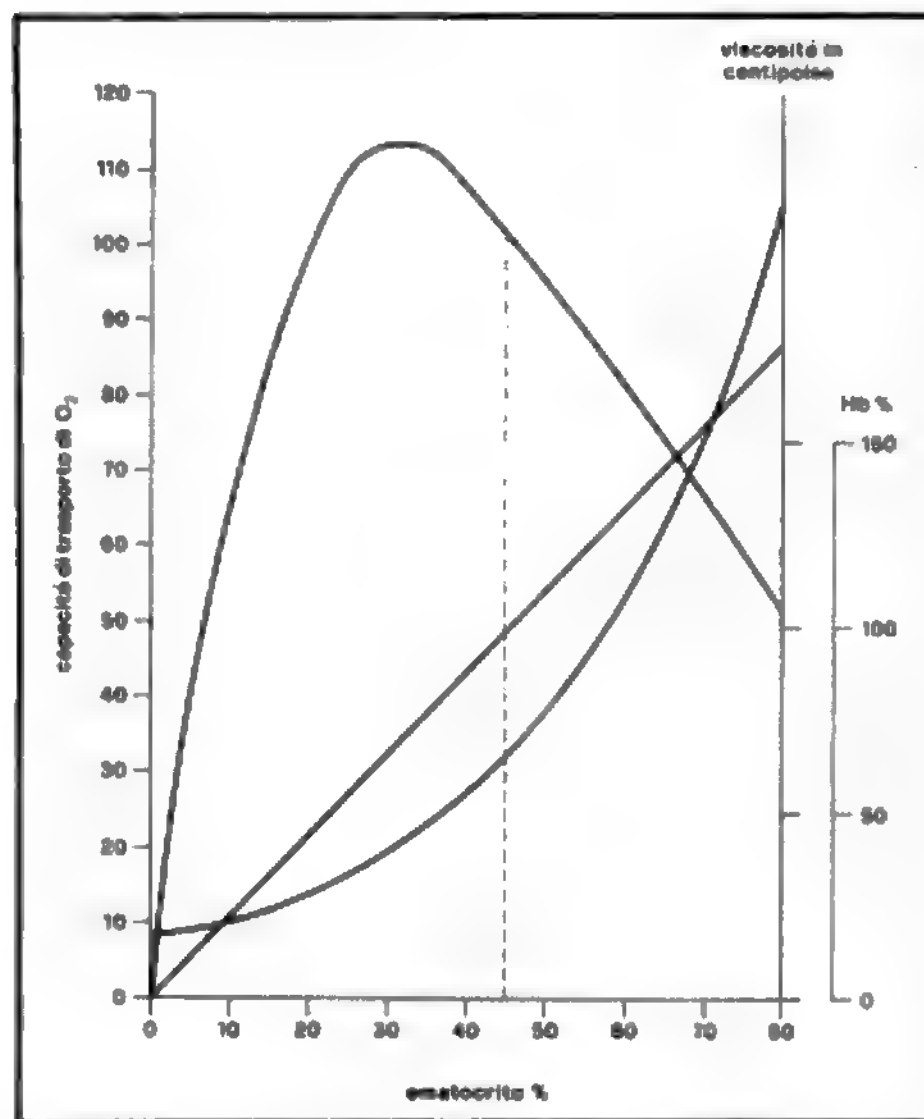



Fig. 1. Curve di Hint: trasporto sistemico di ossigeno in corso di emodiluizione normovolemica e di emoconcentrazione.

Inoltre, la realizzazione di questa tecnica autotrasfusionale costituisce un aggravio di lavoro per gli anestesisti, un prolungamento dei tempi preoperatori e un maggior impegno da parte del chirurgo nella realizzazione dell'emostasi.

Recupero intraoperatorio delle perdite ematiche

Esso consiste nel reinfondere al paziente il sangue travasato in corso di interventi particolarmente emorragici (aneurismi dell'aorta, porta-cava, resezioni epatiche, etc.). La tecnica si avvale di particolari attrezzature, assemblate con materiale completamente «monouso», i cui componenti essenziali sono la pompa aspirante, il serbatoio, il rotore della centrifuga, il filtro di depurazione del sangue e i circuiti che connettono questi elementi fra loro e con il paziente.

Queste apparecchiature sono in grado di raccogliere il sangue dal campo operatorio e di filtrarlo dopo addizione di soluzione anticoagulante; quindi il sangue mescolato a soluzioni di lavaggio viene centrifugato e il sopranatante eliminato. I globuli rossi recuperati vengono reinfusi al paziente nel corso dell'intervento (fig. 2). Il lavaggio degli eritrociti comporta notevoli vantaggi per l'allontanamento degli stromi, dei fattori attivati della coagulazione e delle sostanze anticoagulanti. La tecnica di suzione condiziona il grado di emolisi del sangue aspirato: minori sono le turbolenze, minore è il traumatismo degli elementi figurati. Si deve quindi preferire un'aspirazione «a pieno canale», e ciò limita in modo non trascurabile le possibili indicazioni della tecnica.

I rischi sono rappresentati principalmente dalle embolie gassose, dall'emolisi massiva delle emazie reinfuse, dalla

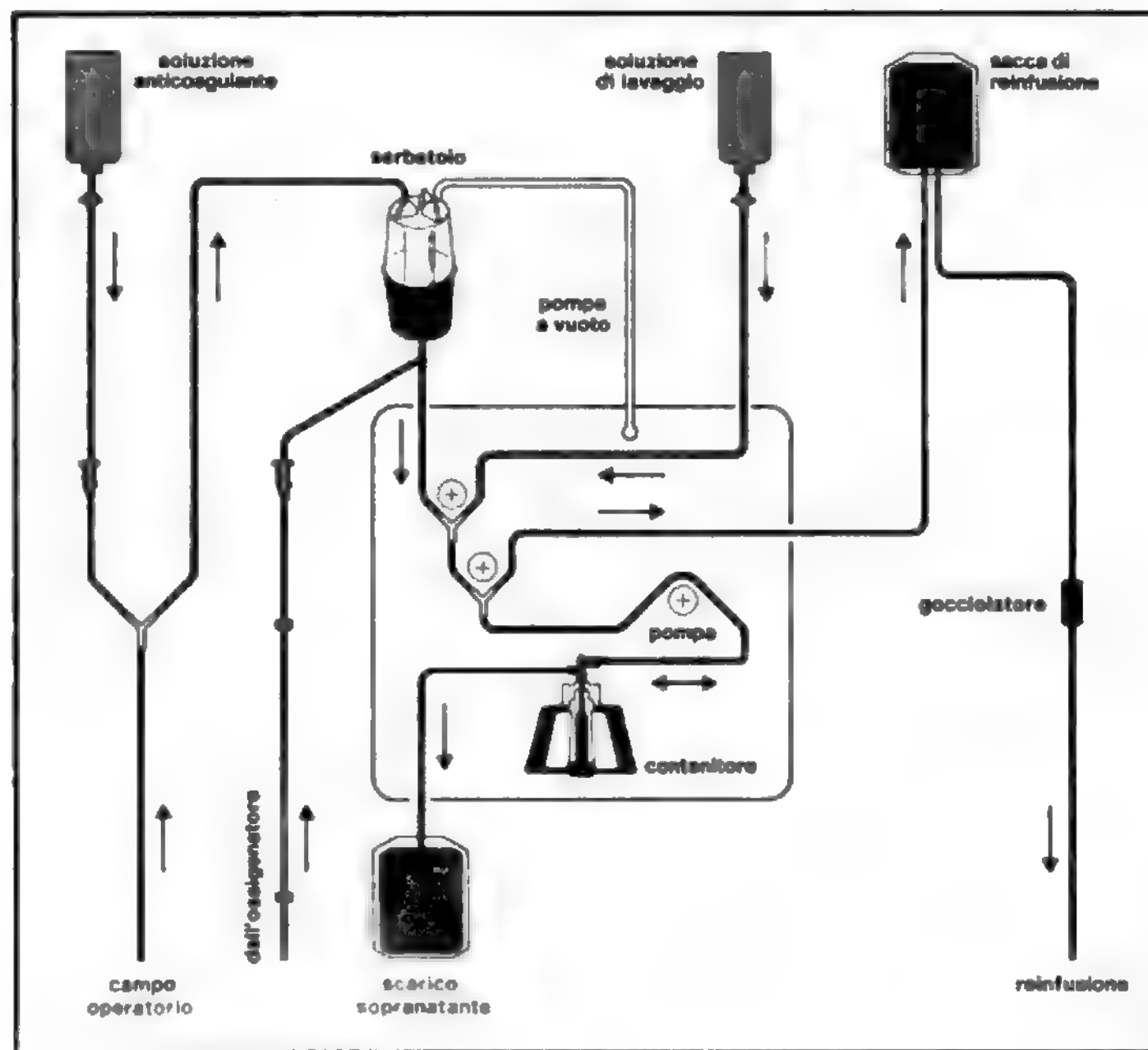



Fig. 2. Schema di funzionamento dei circuiti di un apparecchio per a. intraoperatoria.

sopravvivenza dei globuli rossi (emivita ~ 8 giorni), dalla piastrinopenia (possibile solo dopo 3 l di reinfusione), dalle turbe della coagulazione, dai microembolismi e dal pericolo di contaminazione. Ma si tratta di rischi comuni a ogni trasfusione massiva (Dyer *et al.*, 1972; Glover *et al.*, 1976; Khan e Bassett, 1975; Phillips ed Evans, 1970; Wall *et al.*, 1976). Intraoperatoriamente e nelle 12-24 h che seguono all'intervento è, pertanto, necessario controllare la viscosità ematica, l'Ht, l'Hb, l'Hb libera, le piastrine, il volume ematico (VE) e il volume cellulare medio (MCV), oltre alla ricerca batterica.

Gli svantaggi maggiori della tecnica sono: *a*) il campo di applicazione sostanzialmente limitato alla chirurgia vascolare e a quella demolitiva del fegato; *b*) gli elevati costi iniziali e le notevoli spese di gestione; *c*) la necessità di integrare l'*équipe* operatoria con un'altra unità medica, cui è affidato il compito di regolare di continuo il funzionamento dell'attrezzatura.

Da quanto esposto appare evidente che ciascuna tecnica presenta vantaggi, limiti e inconvenienti, per cui nessuna di esse può essere applicata indiscriminatamente.

Bibliografia

AABB, *Technical Manual*, 1981, Ortho, Milano, p. 199.
Adamson J., Hillman R. S., *JAMA*, 1978, **205**, 609.
Ascari W. Q., Jolly P. C., Thomas P. A., *Transf.*, 1968, **8**, 8.
Daggett W. M., Preston H., Leape L., *J. Thorac. Cardiov. Surg.*, 1970, **59**, 546.
Dyer R. H., Alexander J. T., Brighton G. T., *Am. J. Surg.*, 1972, **123**, 510.
Genetet B., Mannoni P., *La trasfusione*, 1981, DEMI, Roma, p. 127.
Glover J. L. *et al.*, *Surg.*, 1976, **80**, 474.
Hamstra R. D., Block M. H., *J. Appl. Physiol.*, 1969, **27**, 503.
Hint H., *Acta Anaesth. Belg.*, 1968, **19**, 119.
Khan R. M. A., Bassett H. F. M., *Thorac.*, 1975, **30**, 447.
Messmer K., *Anesth. Analg. Réan.*, 1976, **33**, 509.
Messmer K., *Ann. Anesth. Franc.*, 1979, **9**, 823.
Messmer K., *Abs. 3rd Int. Symp. Haemodilution and Flow Improvement*, Pontresina, 1980.
Messmer K., *Atti della Tavola Rotonda «Emodiluizione e Autotrasfusione»*, Milano, 6/5/1982, p. 9.
Okochi K., Sato H., Hinuma Y., *Vox Sang.*, 1984, **46**, 245.
Phillips J., Evans W., *Am. J. Surg.*, 1970, **120**, 351.
Soulier J. P., *Vox Sang.*, 1984, **47**, 1.
Veneroni G., *Atti della Tavola Rotonda «Emodiluizione e Autotrasfusione»*, Milano, 6/5/1982, p. 25.
Wall W. *et al.*, *Surg.*, 1976, **79**, 82.

VIRGINIA BRANCADORO

AVVELENAMENTI [v. vol. II, col. 1743]

SOMMARIO

Il continuo progresso nel campo della sintesi chimica e la conseguente diffusione di nuove sostanze nei più diversi settori d'applicazione (terapeutico, industriale, agricolo, etc.) rendono necessario un accurato aggiornamento delle misure atte a ridurre il rischio tossicologico acuto e cronico.

Classificazione degli avvelenamenti

In questa sede tratteremo soltanto i casi di avvelenamento acuto, che possiamo classificare in 3 tipi: a. accidentale, a. volontario, a. criminoso.

Avvelenamento accidentale

L'a. accidentale si riscontra più di frequente nei bambini di età inferiore ai 3 anni come conseguenza dell'acquisita indipendenza motoria e dell'innato desiderio di esplorazione dell'ambiente con la bocca, oltre che con gli occhi e le mani.

L'a. accidentale dei bambini di età superiore, o di adulti, può avvenire come conseguenza di un incidente a scuola, o sul lavoro, o nell'ambiente domestico (ad es., a causa della conservazione di liquidi tossici in bottiglie di bibite).

L'a. accidentale con medicamenti è spesso conseguenza di autoprescrizione o abuso.

Avvelenamento volontario

È la forma di intossicazione più riscontrata negli adulti a partire dall'adolescenza (crisi di identificazione) fino a tarda età con la massima incidenza intorno ai 20-35 anni (v. SUICIDIO).

I veleni più impiegati a tale scopo sono i medicamenti, con prevalenza di quelli a uso neurologico (i più frequentemente impiegati risultano gli antidepressivi e i tranquillanti).

Avvelenamento criminoso

In passato molto più usato, tale forma di a. oggi è molto meno frequente.

Modalità di avvelenamento

L'a. può avvenire per ingestione, inalazione, contaminazione della cute o delle mucose e per via parenterale.

Valutazione del tossico

Occorre valutare attentamente:

- la natura della sostanza o delle sostanze assunte;
- la quantità;
- lo stato fisico (solido, liquido, gas) e la concentrazione del tossico;
- il tempo trascorso dall'assunzione o contatto;
- l'ambiente e le circostanze dell'evento.

Valutazione del paziente

Per quanto concerne il paziente occorre considerare:

- l'anamnesi;
- l'età e il peso;
- le eventuali situazioni patologiche preesistenti;
- la sintomatologia in atto;
- le eventuali terapie già effettuate;
- lo stato di incoscienza: in tal caso l'impossibilità di raccogliere un'anamnesi (se assenti congiunti o testimoni) presuppone l'esclusione di altre cause di coma;
- l'età pediatrica (l'a. in tal caso, è di difficile diagnosi per la non attendibilità di quanto riferito dal bambino stesso e la frequente mancanza di testimoni).

Sintomi e segni

Molti veleni colpiscono vari sistemi e i sintomi e segni sono spesso numerosi e non specifici. Tenteremo, comunque, in questa sede, di dare delle indicazioni di massima sulle sindromi tossiche più comuni e i relativi veleni che le possono determinare, che riassumiamo nella tab. I.

TAB. I. SINDROMI TOSSICHE PIÙ COMUNI

Sindrome gastroenterica
- Sostanze irritanti (detersivi, farmaci, solventi)
- Sostanze ad azione centrale (nicotina, contraccettivi orali, narcotici, digossina)
- Vegetali: funghi velenosi

Sindrome gastroenterica emorragica
- Acidi - basi - ipoclorito di sodio
- Permanganato di potassio
- Salicilati
- Fenilbutazone

Sindrome neurologica
- *Depressione del S.N.C.*:
  - sedativi-ipnotici, antistaminici, antitussivi, solventi, organofosforici, carbamati
- *Eccitazione del S.N.C.*:
  - antidepressivi, antistaminici, antiparkinsoniani, tarmicidi, alcol, glicoli, vegetali (atropa, solanacee), funghi (*Amanita muscaria*), organoclorati, metaldeide

Sindrome cardiocircolatoria
- *Shock ipovolemico*:
  - corrosivi, emolizzanti, vasoplegici
- *Shock neurogeno*:
  - depressori del S.N.C., adrenomimetici
- *Shock cardiogeno*:
  - antidepressivi triciclici, digitale
- *Shock anafilattico*:
  - penicilline, mezzi di contrasto, punture di insetti

Insufficienza epatica acuta
- *Amanita phalloides*
- Paracetamolo
- FANS (farmaci antinfiammatori non steroidei)
- Solventi alogenati

Insufficienza renale acuta
- Antibiotici (aminoglicosidi, tetracicline, cefalosporine)
- FANS (fenilbutazone, aminofenazone, fenacetina)
- Metalli (boro, mercurio, arsenico)
- Glicoli - solventi alogenati (tricloroetilene, carbonio tetracloruro)

Diagnosi dell'avvelenamento acuto

Premessa di ogni approccio terapeutico è l'identificazione di situazioni patologiche che minacciano la vita e quindi la messa in atto della adeguata terapia d'emergenza.

In pratica si tratta di una scala di priorità:

a) valutazione della funzione respiratoria, cardiocircolatoria e dello stato neurologico;

b) applicazione immediata dei provvedimenti terapeutici rivolti ad assicurare e stabilizzare le funzioni vitali;

c) raccolta dell'anamnesi diretta e circostanziale;

d) applicazione delle misure mirate a bloccare e controllare l'evoluzione dell'intossicazione.

Mantenimento delle funzioni vitali

Nel paziente gravemente intossicato la prima misura terapeutica consiste nell'accertarsi della pervietà delle vie aeree e della adeguata funzione cardiocircolatoria.

Tralasciamo di entrare nel dettaglio della valutazione delle diverse insufficienze che minacciano la sopravvivenza e delle relative misure terapeutiche immediate che consistono essenzialmente nella rianimazione respiratoria e cardiocircolatoria.

Esamineremo invece in maniera più approfondita gli interventi terapeutici più specifici dell'a.

Interventi terapeutici specifici

Prevenzione dell'assorbimento del tossico

Lo svuotamento dello stomaco, nel caso di ingestione del tossico e ove il tempo trascorso non sia troppo lungo, costituisce la prima tappa nell'allontanamento del veleno. Esso può essere ottenuto mediante induzione del vomito, lavanda gastrica, somministrazione di adsorbenti, catarsi.

Adsorbenti orali e protettori della mucosa gastrica

Il carbone attivato, ossia carbone esposto a un processo di vaporizzazione ad alta temperatura che lo rende enormemente poroso, aumentandone la superficie adsorbente, è stato da lungo tempo considerato capace di catturare molte sostanze a livello gastrico e quindi di prevenirne e ridurne l'assorbimento. Perché funzioni è necessario che venga somministrato entro le prime ore dall'ingestione e in dosi massive, circa 10 volte la quantità del tossico. Nel caso di sostanze che hanno un ciclo enteroepatico (ad es., fenobarbitale e glicosidi cardioattivi) è utile la somministrazione di dosi ripetute. Nella tab. II sono indicate le sostanze adsorbibili con carbone attivato.

Il latte è stato considerato in passato una sorta di antidoto universale; ormai si sa bene che in molti casi esso è addirittura nocivo, determinando un aumento dell'assorbimento (sostanze liposolubili). Riportiamo nella tab. III una breve lista dei più comuni tossici in cui è indicato o controindicato l'uso del latte.

TAB. II. SOSTANZE ADSORBIBILI CON CARBONE ATTIVATO

Analgesici
- Ac. acetilsalicilico
- Paracetamolo
- Destropropossifene
- Fenilbutazone

Sedativi
- Barbiturici
- Glutetimide
- Diazepam
- Fenitoina
- Carbamazepina

Antidepressivi triciclici

Glicosidi digitalici

Etanolo

Paraquat®

TAB. III. INDICAZIONI E CONTROINDICAZIONI DELL'IMPIEGO DEL LATTE NEGLI AVVELENAMENTI

Sì	No
Caustici (ac. muriatico, candeggina)	Tarmicidi (canfora, naftalina)
Detersivi (liquidi, in polvere)	Smacchiatori (trielina)
Antiruggine (ac. fluoridrico)	Solventi (petroliodcrivati, trementina, toluolo, xilolo)
	Vernici (contenenti toluolo, xilolo)

Nel caso di ingestione da sostanze fortemente irritanti o caustiche, migliore impiego, rispetto al latte, trovano gli antiacidi a base di sali di alluminio.

Emesi

Consente la rapida eliminazione di almeno una parte del veleno ingerito ed è consigliabile nei bambini perché meno traumatica della lavanda gastrica. È però controindicata in caso di alterazioni del livello di coscienza (coma o convulsioni), nel caso di ingestione di sostanze caustiche, irritanti, schiumogene.

Procedimento. – Il metodo più efficiente consiste nella somministrazione di sciroppo di ipecacuana, 15-30 ml, seguiti da 200-300 ml d'acqua. Tale metodo ha un'efficacia del 70% entro 20-30 min. Si può ripetere, in caso di fallimento, la somministrazione dell'acqua. Nei bambini di età inferiore ai 2 anni la dose è di 5 ml; in quelli di età superiore, 10 ml, e la somministrazione d'acqua non deve superare i 15 ml/kg.

Lavanda gastrica

È indicata per la rimozione di tossici in pazienti non collaboranti e per sostanze potenzialmente molto tossiche e a lento assorbimento.

È controindicata nell'ingestione di caustici e irritanti; di derivati del petrolio (pericolo di aspirazione bronchiale con conseguente polmonite chimica); nel paziente in coma o con pericolo di stato convulsivo, deve essere effettuata previa intubazione endotracheale.

L'intervallo di tempo entro cui è ritenuta utile varia in relazione allo stato fisico del tossico (solido, liquido), allo stato del paziente (stomaco vuoto o pieno) e al tempo di assorbimento del tossico (ad es., i salicilati e i derivati triciclici si possono ritrovare nello stomaco dopo 10-12 h dall'ingestione).

Procedimento. – Comprende le seguenti fasi:
a) rimozione di protesi dentarie o corpi estranei nel cavo orale;
b) introduzione di sonda con punta arrotondata e di materiale morbido e flessibile, ma, al tempo stesso, sufficientemente rigida, di diametro adeguato (0,5 cm nell'adulto);
c) aspirazione mediante siringa del contenuto gastrico, da conservare come campione per indagine tossicologica;
d) lavaggi ripetuti con volumi d'acqua non superiori ai 120 ml negli adulti.

Additivi per lavanda gastrica. – All'acqua di lavaggio possono essere aggiunte le seguenti sostanze:
albume d'uovo: 1 albume per ogni 100 ml di acqua (a. da metalli pesanti);
amido: 80 g in 1000 ml di acqua (a. da iodio);
bicarbonato di sodio: soluzione al 3-5% in acqua (a. da alcol etilico, metilico, solfato di ferro);
carbone attivo: 100 g in 1000 ml di acqua; dimeticone (Mylicon®): 3 ml in 50 ml d'acqua (da somministrare prima di effettuare la lavanda gastrica in caso di ingestione di grandi quantità di detergenti).

Catarsi

Permette l'eliminazione di sostanze tossiche per via enterica. È indicata nel caso d'ingestione di sostanze a lento assorbimento, di sostanze con circolo enteroepatico e/o escrezione almeno in parte fecale.

È controindicata in caso di ingestione di caustici o sostanze che determinano alterazioni dell'equilibrio idroelettrolitico.

Si usano:

solfato di sodio o di magnesio: 30 g in 200-300 ml d'acqua nell'adulto; nel bambino, 1-2 g in 50 ml d'acqua (molti

TAB. IV. ANTIDOTI

Veleni	Antidoti	Modalità d'azione
Anticolinergici	Fisostigmina	Inibizione della colinesterasi
Anticoagulanti orali	Vit. K	Antagonista farmacologico
	Plasma fresco congelato Fattori della coagulazione	Rimpiazzamento dei fattori della coagulazione assenti
Benzodiazepine	Flumazenil (Anexate®)	Antagonista farmacologico
Betabloccanti	Glucagone	Stimola l'adenilciclasi miocardica
	Isoprenalina	Antagonista farmacologico
Cianuro	Edetato di cobalto	Agente chelante
Etilenglicole	Etanolo	Substrato competitivo per l'alcoldeidrogenasi
Metalli pesanti	Dimercaprolo Penicillamina	Agenti chelanti
Sali ferrosi	Deferossamina	Agente chelante
Metanolo	Etanolo	Substrato competitivo per l'alcoldeidrogenasi
Analgesici narcotici (morfina, eroina, metadone, pentazocina, etc.)	Naloxone (Narcan®)	Antagonista farmacologico
Insetticidi organofosforici*	Atropina Pralidossima	Antagonista acetilcolina Attivatore della colinesterasi
Paracetamolo	N-acetilcisteina Metionina Cisteamina	?/Donatori di SH o precursori del glutatione
Simpaticomimetici	Betabloccanti	Antagonisti farmacologici
Tallio	Blu di Prussia	Chelante

* A completamento del trattamento con atropina e pralidossima, oggi sono disponibili le colinesterasi sieriche umane (Serum Cholinesterase®) reperibili presso il Centro antiveleni di Roma dell'Università cattolica del Sacro Cuore e presso il Centro antiveleni di Milano dell'ospedale Niguarda Ca' Grande

pediatri sconsigliano l'uso di catartici salini nei bambini);
olio di vaselina: 2-3 ml/kg di peso per sostanze liposolubili o in caso di ingestione di solidi (palline di metallo, mercurio metallico, microbatterie);
mannitolo al 20%: 1 ml/kg di peso corporeo.

Antidoti

La somministrazione del cosiddetto antidoto può essere a volte risolutiva in un a.; purtroppo gli antidoti sono disponibili per un numero molto limitato di sostanze; v. tab. IV.

Tecniche per favorire l'eliminazione di sostanze tossiche dal sangue

Accanto alle tecniche usate per prevenire l'assorbimento di tossici a livello intestinale esistono varie metodiche per favorire l'eliminazione di queste sostanze una volta che abbiano raggiunto il torrente ematico. Un elenco di queste metodiche è riportato in tab. V.

Diuresi forzata

La più semplice e meno invasiva è la diuresi forzata. Una *flow chart* relativa all'impiego di questa metodica è riportata in tab. VI.

In rapporto alle caratteristiche della sostanza da eliminare si potrà variare il pH urinario così da favorire la ionizzazione del tossico a livello urinario e impedirne quindi il riassorbimento tubulare. In caso di intossicazione da sostanze acide (ad es.: salicilati, fenobarbital) sarà quindi utile un'alcalinizzazione delle urine per favorirne l'eliminazione; opposto dovrà essere il comportamento in caso di intossicazione da sostanze basiche (ad es., anfetamine). Protocolli per la diuresi acida e alcalina sono riportati in tab. VII.

Condizioni irrinunciabili perché si possa far ricorso alla diuresi forzata sono una buona funzionalità renale e cardiovascolare.

Le complicanze più comuni di questa metodica sono riportate in tab. VIII.

Dialisi peritoneale

In casi particolari può essere indicato il ricorso a tecniche più invasive di depurazione. I criteri di indicazione all'impiego di queste tecniche sono riportati nelle tabb. IX-XII.

La più semplice tra queste metodiche è la dialisi peritoneale, che, pur essendo una tecnica a bassa efficienza rispetto alla dialisi extracorporea, presenta indubbi vantaggi, quali: un minor impegno emodinamico, l'assenza di necessità di eparinizzazione, assenza di rischio di *rebounds* postdialitici in quanto la metodica è continua (tab. IX). La dialisi peritoneale si effettua introducendo un catetere in cavità peritoneale attraverso il quale viene introdotto liquido da dialisi in peritoneo (2000 ml nel paziente adulto). Il liquido viene mantenuto all'interno della cavità peritoneale per circa 90 min. Il ciclo completo dura circa 2 h.

Emodialisi

Per la sua maggiore efficacia si è imposta, come metodica di depurazione nelle intossicazioni, l'emodialisi. In caso di dialisi extracorporea in pazienti intossicati, vanno utilizzati filtri a superficie elevata. Non occorrendo flussi elevati di sangue e, avendo la dialisi, in questi pazienti, un carattere di urgenza, può essere vantaggioso l'impiego della dialisi con accesso venoso singolo (monoago). Le sedute dialitiche dovranno essere brevi e frequenti per prevenire fenomeni di *rebound*. Utile sarà il ricorso alle nuove membrane a permeabilità elevata. Perché un qualsiasi procedimento dialitico possa essere efficace, il tossico da eliminare deve

TAB. V. TECNICHE PER L'ELIMINAZIONE DI SOSTANZE TOSSICHE DAL SANGUE

Diuresi forzata
Dialisi peritoneale
Emodialisi
Emoperfusione su carbone attivato
Emoperfusione su resine a scambio ionico
Plasmaferesi
Exsanguinotrasfusione

TAB. VI. SEQUENZA OPERATIVA DELLA DIURESI FORZATA

Controlli di base

Elettroliti
Urea
Creatinina
Equilibrio acido-base
Livelli ematici del tossico
pH urinario

Misure immediate

Catetere vescicale
Infusione endovenosa
Monitoraggio pressione venosa centrale (PVC)
Correzione alterazioni idroelettrolitiche ed equilibrio acido-base

Diuresi forzata acida

durante la prima ora:
1000 ml di glicosata 5%
500 ml di soluzione fisiologica

Diuresi forzata alcalina

durante la prima ora:
1000 ml di glicosata 5%
500 ml di soluzione $NaHCO_3$ 1,26%

Controllo diuresi

Flusso > 3 ml/min
mantenere diuresi 9-12 ml/min
pH urinario ogni 30 min
bilancio idrico ogni ora
PVC ogni ora
Equilibrio acido-base ogni ora
Elettroliti del plasma e delle urine ogni ora

Flusso < 3 ml/min
Controllo PVC
Furosemide 20-80 mg e. v.
Se permane diuresi bassa abbandonare diuresi forzata
Dopamina 1-2,5 μg/kg/min se c'è ipotensione con oliguria

TAB. VII. PROTOCOLLI PER DIURESI FORZATA

Diuresi forzata acida

Mantenere il pH urinario a 5,5-6,5
10 g di lisina cloruro e. v. (durante 30 min);
seguiti da cloruro d'ammonio:
4 g ogni 2 h per bocca

Diuresi forzata alcalina

Mantenere il pH urinario a 7,5-8,5:
boli di bicarbonato e. v. (50 mmol all'8,4%)

(N.B. Il bicarbonato è in forma di sale sodico)

TAB. VIII. COMPLICANZE DELLA DIURESI FORZATA

Edema polmonare (N.B.: E.P.A non cardiogeno, possibile nelle intossicazioni da salicilati)
Edema cerebrale
Alterazione degli elettroliti plasmatici ad es.: calcio, magnesio, potassio
Alterazione dell'equilibrio acido-base

TAB. IX. CARATTERISTICHE DELLA DIALISI PERITONEALE

Minor efficienza rispetto a emodialisi ed emoperfusione
È una tecnica continua (minor rischio di *rebound* postdialisi); utile l'associazione con tecniche a maggior efficienza dialitica
Minor compromissione emodinamica in caso di pazienti in shock (però ridotta efficienza per ridotto flusso mesenterico non ovviabile con l'uso di vasodilatatori)
Non necessità di eparinizzazione

TAB. X. CRITERI DI INDICAZIONE PER L'EMODIALISI E PER L'EMOPERFUSIONE

Segni clinici di intossicazione grave:
ipotensione anche dopo infusione
apnea
grave ipotermia
Ingestione e probabile assorbimento di una dose potenzialmente letale
Livelli ematici potenzialmente letali
Compromissione dell'emuntorio preposto all'escrezione del tossico
Sostanze metabolizzate nell'organismo con produzione di cataboliti tossici
Progressivo deterioramento clinico malgrado adeguata condotta medica
Coma prolungato con rischio di:
polmonite *ab ingestis*
infezioni
neuropatia da compressione
Insorgenza di complicanze
Sostanze con grave tossicità ritardata:
ad es.: Paraquat®, *Amanita*, paracetamolo, etc.

TAB. XI. CARATTERISTICHE DELL'EMOPERFUSIONE

Shunt arterovenoso o incannulamento vena femorale
Pompa inserita sulla linea arteriosa (necessità di un flusso di 200-300 ml/min)
Priming del circuito con soluzione salina contenente 1 U. di eparina per ml
Iniezione di 5000 U. di eparina nella linea arteriosa distalmente al sito di campionamento
Infusione di eparina

TAB. XII. COMPLICANZE DELL'EMOPERFUSIONE SU CARBONE ATTIVATO

Piastrinopenia
Embolismo di particelle di carbone attivato
Reazioni febbrili da pirogeni
Leucopenia

Tali complicanze vengono ridotte con utilizzazione di carbone attivato ricoperto da: acetato di cellulosa, collodio, collodio + albumina, nylon

essere distribuito nel volume di acqua plasmatica o in un qualsiasi altro compartimento che si possa equilibrare con tale volume in un tempo pari a un ciclo di dialisi. Inoltre, la membrana semipermeabile impiegata per la dialisi (peritoneo, cellofan, polisulfone, poliacrilonitrile, etc.) deve essere permeabile al tossico. Anche se l'elenco delle sostanze dializzabili è molto ricco, clinicamente il ricorso all'emodialisi è oggi praticamente limitato alle intossicazioni da salicilati e da litio. Nella tab. X sono riportati i criteri di indicazione per l'emodialisi e per l'emoperfusione.

V. anche: DIALISI; RENE ARTIFICIALE.

Emoperfusione

Maggiore efficienza rispetto all'emodialisi possiede l'emoperfusione su carbone attivo o resine.

Dal punto di vista tecnico, per l'effettuazione dell'emoperfusione si procede in modo simile all'emodialisi (tab. XI), e quindi, anche con questa metodica, vi è necessità di un accesso vascolare e di eparinizzazione del circuito. Nel caso della perfusione su carbone attivato la depurazione avviene per adsorbimento del tossico su particelle di carbone attivato attraverso le quali viene fatto passare il sangue. L'incidenza delle principali complicanze di questa metodica, che sono riportate in tab. XII, si è notevolmente ridotta con l'impiego di particelle di carbone attivato ricoperte di acetato di cellulosa o altre sostanze. Un'alternativa alle cartucce di carbone attivato è costituita dalle colonne di resine. Per uso clinico sono disponibili colonne di amberlite XAD-2 e XAD-4. Anche queste resine per depurare sfruttano la loro capacità di adsorbimento. Oggi l'indicazione all'impiego delle tecniche di emoperfusione sembra certa in caso di intossicazione da Paraquat® o di gravi intossicazioni da barbiturici anche se ben più lungo è lo elenco delle sostanze adsorbibili su resina o carbone attivato.

Plasmaferesi

Un ruolo limitato ha, in tossicologia, l'impiego della plasmaferesi.

Il ricorso a questa tecnica sembra ipotizzabile solo in caso di intossicazione da sostanze con elevato legame proteico a livello plasmatico (ad es., digitossina), oppure da sostanze che determinano crisi emolitiche, così da rimuovere l'emoglobina libera prima che si instauri danno renale (v. PLASMAFERESI).

Exsanguinotrasfusione

Si tratta dello scambio dell'intera massa ematica dell'intossicato con sangue di donatori. L'indicazione principale di un metodo così invasivo è costituita dalle intossicazioni con importanti alterazioni dell'emoglobina, ad es. le metaemoglobinemie con tassi di metaHb superiori al 60%.

Nelle gravi forme di intossicazione da ossido di carbonio, l'exsanguinotrasfusione è da considerarsi alternativa all'ossigenoterapia iperbarica nei casi in cui il fattore tempo (indisponibilità immediata della camera iperbarica) rivesta un ruolo primario.

Bibliografia

Bayer M. J., Rumack B. H., *Poisoning & Overdose*, 1983, Aspen Publication, Rockville.

Bozza Marrubini M. L., Ghezzi Laurenzi R., Uccelli F., *Intossicazioni acute*, 1987, Organizz. Ed. Medico-Farmaceutica, Milano.

Dreisbach R. H., *Handbook of Poisoning*, 1987, 12 ed., Lange, California.

Frejaville J. P., Bourdon R., *Toxicologie clinique et analytique*, 1987, 4 ed., Flammarion, Paris.

Goodman & Gilman, *Le basi farmacologiche della terapia*, 1987, Zanichelli, Bologna.
Gosselin R. E., Hodge H. C., Smith R. P., Gleason M. N., *Clinical Toxicology of Commercial Products*, 1984, 5 ed., Williams and Wilkins, Baltimora.
Martindale - The Extra Pharmacopoeia, 1982, 28 ed., The Pharmaceutical Press, London.
Proudfoot A. T., *Diagnosi e trattamento dell'avvelenamento acuto*, 1983, Pensiero Scientifico, Roma.
Vale J. A., Meredith T. J., *A Concise Guide to the Management of Poisoning*, 1985, 3 ed., Churchill Livingstone, London.

SERGIO MAGALINI

AZATIOPRINA [v. vol. II, col. 1767]

L'utilizzazione come farmaco immunosoppressore ha relegato a un ruolo secondario l'azione dell'azatioprina come citostatico.

Numerosi studi sono stati effettuati per definire i meccanismi attraverso i quali l'a. esplica azione immunodepressiva. Ricerche sperimentali sembrano indicare un'azione selettiva sui linfociti T che si manifesta in vari modi: riduzione della capacità di formare rosette E con eritrociti di pecora in topi non immunizzati, azione inibente sulla reazione linfocitaria mista, possibilità di inibire selettivamente la migrazione di cellule linfonodali marcate ai linfonodi di riceventi singenici.

L'effetto inibente dell'a. e della 6-mercaptopurina sull'immunità cellulomediata è confermato dal prolungamento della durata di trapianti allogenici cutanei e renali.

Fra gli altri effetti biologici indagati, Leung e Vas, impiegando colture di frammenti linfonodali ottenuti da conigli iperimmunizzati, riscontrarono un effetto inibente dell'a. e della 6-mercaptopurina sulla sintesi anticorpale, maggiore di quello esercitato sulla sintesi proteica aspecifica, all'opposto del cloramfenicolo, che inibiva maggiormente la sintesi proteica non specifica rispetto a quella anticorpale.

Sebbene in pazienti trattati con a. non si sia riscontrata una consistente riduzione dei livelli sierici di IgG o IgM, studi di cinetica con gammaglobuline marcate con iodio radioattivo hanno evidenziato che la velocità di sintesi sia delle IgG che delle IgM è significativamente ridotta in una consistente percentuale di pazienti.

Si è anche ipotizzato che l'a. e la 6-mercaptopurina possano avere un effetto antinfiammatorio. Ad es., l'a. appare in grado di sopprimere sia la comparsa di cellule mononucleate in finestre cutanee, sia la formazione di granulomi causati dall'impianto di spugne di polivinile in ratti.

Studi più recenti, condotti su pazienti affetti da artrite reumatoide trattati con a. per periodi di 5-8 mesi, sembrano indicare anche un effetto inibente sull'attività cellulare *natural killer*.

Si può ricordare, a tal proposito, che, in pazienti sottoposti a trapianto renale in cui si utilizzarono a. e cortisone, spesso associati a globuline antilinfocitarie, actinomicina D e terapia radiante, per prevenire il rigetto, è stata descritta un'aumentata incidenza di linfomi e altre neoplasie. Si è pertanto posto il quesito se tale aumentata incidenza fosse attribuibile a una soppressione della «sorveglianza immunologica», o fosse invece il risultato di una persistente stimolazione immunologica associata all'immunodepressione.

In pazienti con malattie autoimmuni, nei quali l'incidenza di linfomi appare superiore alla norma, la terapia con a. e cortisone non sembra peraltro associata ad aumentata frequenza di neoplasie: McEwan e Petty riscontrarono 3 soli casi in un totale di 4000 pazienti trattati, e 3 casi in un più piccolo gruppo di controllo. Ciò porterebbe a ritenere che una ridotta sorveglianza immunologica conseguente all'immunodepressione non rappresenti la causa principale dell'aumentata incidenza di neoplasie in soggetti sottoposti a trapianto.

Fra gli effetti tossici del trattamento con a., il più frequente è rappresentato da ipoplasia midollare con leucopenia; secondo studi recenti tale complicanza potrebbe essere prevenuta dosando negli eritrociti la concentrazione di un metabolita citotossico dell'a., il 6-tioguaninanucleotide (TGN), che risulta nettamente aumentata nei soggetti che vanno incontro a effetti mielotossici rispetto ai soggetti in trattamento azatioprinico che non sviluppano citopenia. Altri effetti tossici meno frequenti includono: epatite tossica con stasi biliare, stomatiti, dermatiti, febbre, alopecia, disturbi gastrointestinali, reazioni da ipersensibilità che in rari casi possono giungere allo shock ipotensivo.

Bibliografia

Arinoviche R., Loewi G., *Ann. Rheum. Dis.*, 1970, **29**, 32.
Fournier C., Bach M. A. *et al.*, *Transplant. Proc.*, 1973, **5**, 523.
Hamburger J., Crosnier J. *et al.*, *Renal Transplantation. Theory and Practice*, 1972, Williams & Wilkins, Baltimore.
Leung F. C., Vas S. I., *Can. J. Microbiol.*, 1968, **14**, 7.
Levy J., Barnett E. V. *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 1972, **51**, 2233.
Maddocks J. L., Lennard L. *et al.*, *Lancet*, 1986, **1**, 156.
McEwan A., Petty L. G., *Lancet*, 1972, **1**, 326.
Patkowski J., *J. Pharm. Pharmacol.*, 1968, **20**, 957.
Pedersen B. K., Beyer J. M., *Allergy*, 1986, **41**, 286.
Penn I., Halgrimson C. G., Starzl T. E., *Transplant. Proc.*, 1971, **3**, 773.
Rosenthal E., *Postgrad. Med. J.*, 1986, **62**, 677.

DENNIS QUAGLINO

AZIDOTIMIDINA: v. ZIDOVUDINA (XV, 2388).

AZOTEMIA [v. vol. II, col. 1775]

Chimica clinica

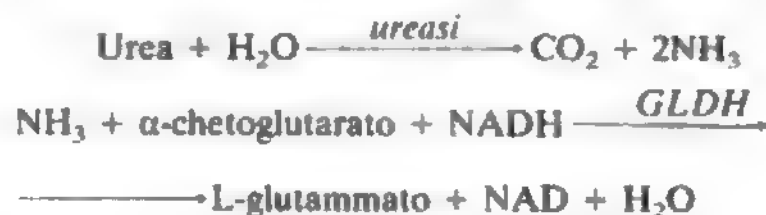
L'urea viene attualmente determinata con il metodo della ureasi, sfruttando 3 diversi sistemi di rivelazione (altri sistemi come il polarografico e il conduttometrico non hanno diffusa applicazione).

1. *Reazione di Berthelot*. – Oltre al procedimento già descritto, di questa reazione viene utilizzata una variante, in cui l'ammoniaca reagisce con ac. salicilico e ipoclorito (sviluppato dal sale sodico dell'ac. dicloroisocianurico): in presenza di nitroprussiato come catalizzatore, si forma un composto indofenolico colorato in blu. L'intensità del colore misurata a 650 nm è proporzionale alla concentrazione di urea.

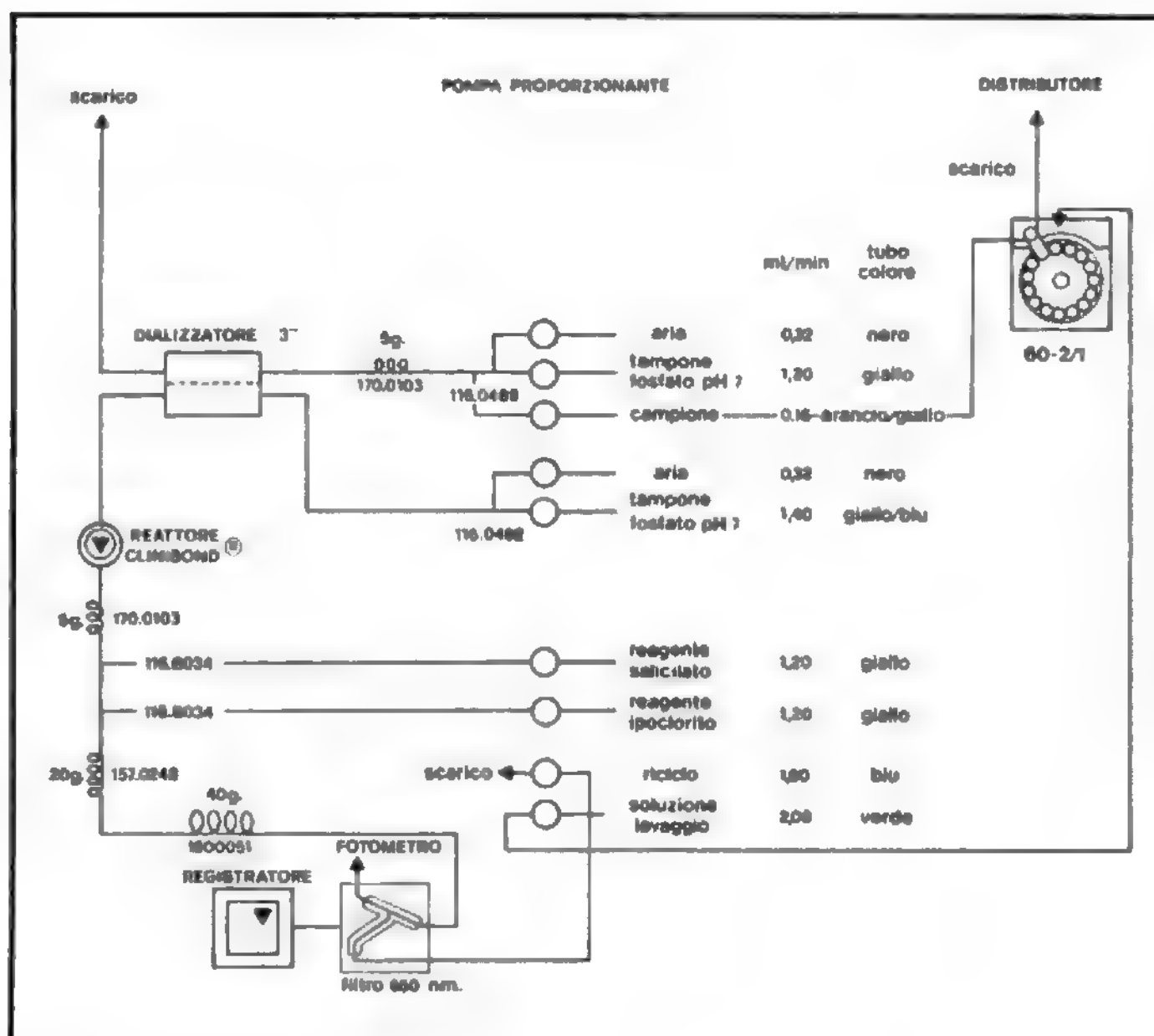
Il metodo trova applicazione in apparecchiature automatiche a flusso continuo a segmentazione ad aria, in cui l'enzima ureasi viene immobilizzato, con legami covalenti, alla parete interna di un tubo di nylon del diametro di 1 mm (Reattore Clinibond®). Questo Reattore viene inserito nel *manifold* e permette – senza rifornimento – l'esecuzione di almeno 10.000 analisi (fig. 1).

2. *Cinetica all'ultravioletto*. – Principio del metodo:

$$\text{Urea} + H_2O \xrightarrow{ureasi} CO_2 + 2NH_3$$

$$NH_3 + \alpha\text{-chetoglutarato} + \text{NADH} \xrightarrow{GLDH} \text{L-glutammato} + \text{NAD} + H_2O$$

(ove GLDH è l'enzima glutammatodeidrogenasi). Il consumo di NADH misurato a 340 nm è proporzionale alla concentrazione di NH_3 liberata e quindi di urea.

Il procedimento viene applicato nelle 2 varianti seguenti.
a) *Fixed Time*. A 1000 ml di monoreattivo (contenente tutte le

Fig. 1. Schema di flusso del sistema Technicon Autoanalyzer II®.

sostanze coinvolte nella reazione e ottimizzato per analizzatori veloci) si aggiungono 0,010 ml di campione. Si termostata a 30 °C, si fa una 1ª lettura dopo 60 sec e una 2ª lettura dopo altri 30 sec; uno standard di 50 mg/dl viene trattato come il campione.

b) *End Point*. A 1000 ml di monoreattivo si mescolano 0,005 ml di campione. La lettura va fatta, contro bianco, dopo 5 min di incubazione a 30-37 °C o dopo 10 min di incubazione a temperatura ambiente (20-25 °C); uno standard di 50 mg/dl viene trattato come il campione. Il metodo trova pratica applicazione negli analizzatori discreti operanti anche a temperatura ambiente.

3. *Reflometria con l'uso di microprocessori*. – La reazione avviene su strisce reattive monouso: una goccia di sangue, plasma o siero viene deposta e quindi assorbita su un'area costituita da strati sovrapposti che permettono la separazione degli eritrociti dal plasma e il contatto finale con lo strato reattivo, ove avviene la reazione

$$\text{Urea} + H_2O \xrightarrow{\textit{ureasi}} 2NH_3 + CO_2$$

$$NH_3 + \text{indicatore } (\textit{giallo}) \rightarrow NH_4^+ + [\text{indicatore}]^- (\textit{blu})$$

Questo viraggio di colore viene analizzato dal sistema Reflotron® costituito da uno strumento di lettura fotometrico in riflettanza la cui parte centrale, l'unità ottica, è rappresentata dalla «sfera di Ulbricht» (fig. 2). In questa sfera sono incorporati dei diodi luminosi e dei fotorivelatori. La luce pulsante che viene emessa dai diodi luminosi (LED) cade sulla superficie riflettente interna della sfera ed è riflessa in tutte le direzioni. Mentre uno dei fotorivelatori (E_1) misura l'intensità luminosa nella sfera (valore di riferimento), il secondo (E_2) determina l'intensità luminosa riflessa dalla zona riflettente della striscia reattiva (fig. 2). Sul retro di quest'ultima è disposto un codice magnetico che fornisce una serie di informazioni (tipo di test, durata della fase di reazione, lunghezza d'onda, etc.) che vengono utilizzate da microprocessori per la misurazione della riflettanza. Questa è comparabile alle misure

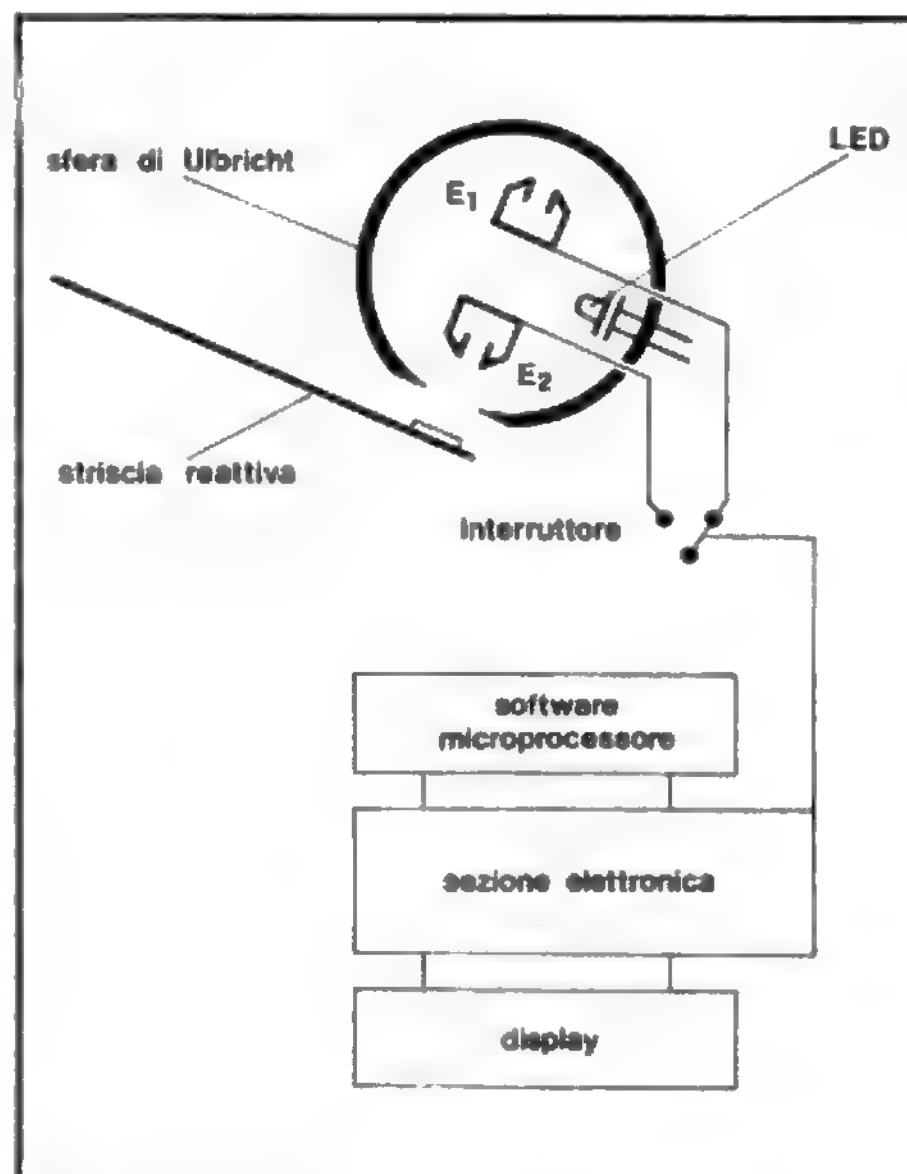



Fig. 2. Schema del sistema Reflotron®.

di trasmissione della spettrometria di assorbimento e, come queste ultime, convertibile in termini di concentrazione.

Sempre più spesso, nella formulazione dei referti, viene utilizzata come unità di misura la mmol/l. La correlazione è:

per l'urea mg/dl : 6,0 = mmol/l
per l'azoto ureico mg/dl : 2,8 = mmol/l

Bibliografia

Broughton P. M. G., Gowenlock A. M. *et al.*, *Ann. Clin. Biochem.*, 1984, **11**, 207.
Krom M. D., *Analyst*, 1980, **105**, 305.
Sanguini L. C., Ceriotti F., Bonini P. A., *G. Ital. Chim. Clin.*, 1986, **3**, 189.

CARLO GAROFOLI

AZTREONAM: V. CEFALOSPORINE*.

B

BABESIOSI

F. *babésiose*. - I. *babesiasis*. - T. *Babesiasis*. - S. *babesiasis*; *babesiosis*.

Introduzione

Babesiosi è il termine corretto per indicare la piroplasmosi (v.). È una grave malattia parassitaria (zoonosi), causata da protozoi del genere *Babesia* (ordine *Piroplasmida*, classe *Sporozoa*, *phylum Apicomplexa*), che si trasmette mediante la puntura di zecche infette, per lo più appartenenti al genere *Ixodes*.

Diverse specie (almeno 70), prevalentemente nelle zone tropicali e subtropicali di tutti i continenti, possono infettare il bestiame d'allevamento (soprattutto bovini) e diversi altri animali domestici e selvatici. Tra queste, *Babesia microti*, parassita abituale dei roditori, trasmessa da *Ixodes dammini*, e *B. divergens*, parassita dei bovini, trasmessa probabilmente da *I. ricinus*, oltre a *B. bovis*, *B. canis* e *B. equi*, assumono notevole importanza medica, in quanto responsabili delle diverse decine di casi di b. riscontrati nell'uomo in varie parti del mondo (U.S.A., Messico, Europa, U.R.S.S., etc.).

Morfologia e ciclo di vita delle babesie

Le babesie sono parassiti endocellulari di piccole dimensioni (1-5 μm), caratterizzati da una forma piriforme, tutte dotate del complesso polare (apparato endocellulare che permette la penetrazione del protozoo all'interno delle cellule ospiti), tipico degli sporozoi, e in generale delle specie appartenenti al *phylum*.

Nell'ospite vertebrato, in una fase successiva alla puntura di una zecca infetta, le babesie penetrano direttamente all'interno degli eritrociti, ove, nutrendosi, per pinocitosi, del citoplasma e della emoglobina presente, maturano in trofozoiti. Questi si moltiplicano asessualmente per divisione binaria o per schizogonia, dando luogo alla formazione di 2-4 merozoiti, in grado, per la rottura dell'eritrocita, di liberarsi e di infettare nuove cellule. Dopo un certo numero di generazioni, alcuni merozoiti cessano di dividersi per differenziarsi nei due diversi gametociti, pronti, questi ultimi, dopo il pasto infettante, a portare a termine, nel lume intestinale della zecca, un processo di riproduzione sessuata, peculiare per le diverse specie. In genere, lo zigote evolve verso la formazione di un oocinete; questo, penetrato nelle cellule dell'epitelio intestinale, dà luogo, per sporogonia, alla formazione di numerosi «sporocineti», che, in seguito alla rottura della cellula ospite, possono ulteriormente invadere diversi altri tessuti dell'artropode (cellule dell'emolinfa, tubi malpighiani, cellule muscolari, ovario, etc.) e moltiplicarsi. In molte specie si ha anche l'invasione degli oociti con conseguente trasmissione transovarica dell'infezione. In questi casi, le babesie si moltiplicano già nelle neolarve, in particolare nelle cellule dell'epitelio intestinale, che abbandonano, dopo la muta, per stipare le ghiandole salivari della ninfa ematofaga, in modo da infettare nuovi possibili ospiti.

Patogenesi e sintomatologia

Il quadro clinico della b. è strettamente correlato con la virulenza delle diverse specie e dei diversi ceppi di babesie, al grado di resistenza e di difesa dell'ospite, e conseguentemente all'entità dell'azione distruttiva esercitata dal parassita nei confronti delle cellule invase. L'infezione, pertanto, può avere un'evoluzione fulminante o relativamente rapida, come solitamente si verifica negli individui splenoectomizzati o particolarmente anziani affetti dalla forma sostenuta da *B. divergens*, o un decorso del tutto asintomatico o paucisintomatico, più frequente nelle forme da *B. microti*, anche in pazienti splenectomizzati (numerosi, in tal senso, i casi positivi ai soli test immunologici). Nella prima forma, il quadro più comune è dominato da anemia di tipo emolitico, da febbri elevate e irregolari, che possono protrarsi anche per diverse settimane, talora accompagnate da dolori muscolari, addominali, cefalea, intensi brividi. Analogamente a quanto si verifica nei gravi casi di malaria da *Plasmodium falciparum*, gli eritrociti parassitati possono evidenziare ispessimento della membrana e tendenza ad aderire all'endotelio dei capillari, con relativo blocco d'irrorazione di zone più o meno vaste nei vari organi (cervello, polmone, fegato, rene, etc.). Nei casi più gravi si possono manifestare anche emoglobinuria, ittero e insufficienza renale, per lo più con *exitus* del paziente.

Molto meno drammatico, in relazione al basso numero di emazie parassitate (1-10‰), è invece il quadro clinico delle forme sostenute da *B. microti*: dopo alcune settimane d'incubazione (1-4), nei casi palesi, si possono manifestare febbre moderata, sudorazione, mialgie, lievi brividi e talora

epatosplenomegalia, che possono risolversi in pochi giorni o perdurare anche per mesi.

Diagnosi

Il sospetto di b. deve tener conto della distribuzione geografica della malattia e va posto nel caso di pazienti punti da zecche, manifestanti un quadro clinico dominato da febbri elevate e da anemia emolitica. La diagnosi si basa sulla ricerca dei parassiti all'interno di eritrociti in strisci di sangue colorati con il metodo di Giemsa e/o di May-Grünwald. La somiglianza di *B. microti* con le forme «ad anello» di *Plasmodium falciparum* può portare a errori d'interpretazione, evitabili se si considera che negli eritrociti parassitati da babesie non si ha mai accumulo di pigmento residuo. Abbastanza tipica, invece, è la forma di *B. divergens*, di norma rotondeggiante, ovalare o piriforme.

In caso di negatività dello striscio, nei casi sospetti è consigliabile attuare un sistema di arricchimento mediante l'inoculazione sperimentale di hamster o gerbilli con il sangue del paziente, cercando poi, a distanza di tempo, le eventuali babesie riprodottesi nell'ospite abituale.

Infine, l'utilizzazione dei test immunologici (immunofluorescenza ed emoagglutinazione indiretta) può servire per la differenziazione delle diverse specie implicate.

Terapia e prevenzione

Il trattamento della b. risulta ancor oggi particolarmente arduo per la mancanza di farmaci totalmente efficaci: infatti, sia la *clorochina* (nelle stesse dosi usate per i casi di malaria) che la *pentamidina isetionato* (2-4 mg/kg/*die* per via i. m. per 15 giorni), attualmente utilizzate, pur riuscendo a provocare una temporanea riduzione della parassitemia, non sono in grado di distruggere completamente i parassiti, che, al contrario, possono permanere in circolo per lunghi periodi di tempo. Sembra, tuttavia, che il trattamento con *clindamicina* (600 mg, 2 volte al dì, nell'adulto; dose pediatrica: 20-40 mg/kg/*die* in 3 dosi) in associazione a *chinina solfato* (650 mg, 3 volte al dì, nell'adulto; dose pediatrica: 25 mg/kg/*die* in 3 dosi) per almeno 7 giorni, dia risultati più incoraggianti.

La prevenzione nell'uomo si basa, essenzialmente, sull'evitare la possibile esposizione alla puntura di zecche.

Bibliografia

Beaver P. C., Jung R. C., Cupp E. W., *Clinical Parasitology*, 1984, 9 ed., Lea & Febiger, Philadelphia.
Cox F. E. G., *Nature*, 1980, **285**, 535.
Young A. S., Morzaria S. P., *Parasitol. Today*, 1986, **2**, 211.

GIANFRANCO BORTOLETTI

BACITRACINA [v. vol. II, col. 1828]

La bacitracina non trova più impiego nel trattamento dell'endocardite batterica subacuta da *Streptococcus faecalis*.

RED.

BACTEROIDES GENERE

Generalità

Un largo ricorso all'analisi del contenuto percentuale della coppia di basi guanina-citosina (G + C) e dell'omologia del DNA ha permesso in anni recenti di pervenire a un assetto tassonomico del genere *Bacteroides* sicuramente più accettabile dei precedenti, col vantaggio di poter finalmente scorporare da esso quei microrganismi per i quali erano state espresse forti perplessità.

Nel *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology* (1984) il g. *B.* è trattato nella Sezione 6ª, relativa agli «anaerobi gramnegativi a bastoncelli diritti, curvi o elicoidali», ed è mantenuto ancora nella famiglia *Bacteroidaceae*, nell'ambito della quale è distinguibile dagli altri generi sulla base di una chiave fondata essenzialmente sui prodotti di fermentazione.

Caratteristiche dei microrganismi

Circa 40 sono le specie che vi afferiscono, tutte anaerobie obbligate, non sporigene, non mobili (salvo eccezioni rappresentate da stipiti forniti di flagelli peritrichi). I *Bacteroides* sono chemorganotrofi che metabolizzano carboidrati, peptone o prodotti intermedi. Nel corso della fermentazione le specie saccarolitiche danno origine a mescolanze di succinato, acetato, lattato, formiato o propionato e, talvolta, alcoli a catena breve; le specie non saccarolitiche, agendo sul peptone, possono formare in quantità variabili gli stessi prodotti, ma anche butirrato, isobutirrato, isovalerato e alcoli.

Le ricerche per definire le esigenze nutritive e di crescita di tali microrganismi hanno consentito di rilevare che l'aggiunta di emina e Vit. K ai componenti di base dei terreni colturali esercita forte stimolo allo sviluppo; per alcune specie risulta anche necessaria la presenza di CO_2 ad almeno il 5% in un'atmosfera assolutamente anossica. Altri additivi possono risultare vantaggiosi allo scopo (siero, liquido ascitico, Tween 80®, sali biliari, formiato di ammonio, etc.) se mescolati a terreno composto da peptone - estratto di lievito - glicoso; ottimali sono il pH 7 e l'incubazione a 37 °C. Non è rara la tendenza al pleomorfismo quando le condizioni colturali non sono ideali.

Metodi di caratterizzazione delle diverse specie

L'identificazione delle varie specie poggia su una serie piuttosto complessa di test che prende in considerazione i prodotti metabolici sviluppati in brodocolture PYG (*Peptone - Yeast extract - Glucose*), la crescita in bile al 20%, l'idrolisi dell'esculina, la produzione di indolo, la riduzione dei nitrati, la gelatinolisi e il comportamento (produzione di acido) nei riguardi di una lunga serie di zuccheri semplici e complessi, fra i quali lattoso e saccaroso. In verità, poche sono le specie non fermentanti (mute) già riconoscibili in base al preliminare saggio su esculina e su glicoso e maltoso.

I tentativi di avvalersi di metodi sierologici (con antisieri agglutinanti) per la diagnostica di specie e la distinzione in tipi, se da una parte hanno rivelato buona correlazione con i dati dell'omologia del DNA e del rapporto percentuale G + C, dall'altra sono risultati poco validi sul piano pratico per la notevole reattività crociata fra le specie, alcune delle quali posseggono anche antigeni capsulari oltre a quelli somatici.

Specie del genere *Bacteroides*

La specie tipo del g. *B.* è *Bacteroides fragilis*, che era stata indicata con numerose altre denominazioni fra cui *Fusiformis fragilis*, *Ristella fragilis*, etc., ma anche suddiviso in sottospecie oggi non più valide. A questo proposito si segnala che Johnson (1978) distinse circa 10 gruppi di omologia DNA-DNA in un campionario di stipiti già classificati come *B. fragilis*. È la specie più diffusa, costituendo un componente prevalente della flora batterica del colon, ove risultano convivere circa 400 specie microbiche, afferenti, oltre che al g. *B.*, ai generi *Fusobacterium*, *Eubacterium*, *Bifidobacterium*, *Peptostreptococcus*, *Clostridium*, etc.

TAB. I. SPECIE DEL GENERE *BACTEROIDES* DI PRINCIPALE INTERESSE MEDICO

	Habitat	Ruolo etiologico in patologia umana
Bacteroides fragilis (specie tipo del genere)	intestino crasso	appendiciti, peritoniti, infezioni urogenitali, ascessi rettali, infezioni di ferite chirurgiche, infezioni di valvole cardiache, batteriemia, etc.
*B. vulgatus**, *B. distasonis**, *B. ovatus**, *B. eggerthii*, *B. thetaiotaomicron**, *B. preacutus*	intestino crasso	vari tipi di infezioni (processi gangrenosi, fistole sacrococcigee, ascessi polmonari, etc.)
B. splanchnicus, *B. coagulans*, *B. bivius*, *B. disiens*	intestino crasso e vagina	infezioni addominali e pelviche
B. zoogleoformans, *B. gracilis*, *B. gingivalis*, *B. veroralis*, *B. oris*, *B. buccae*, *B. oralis*, *B. denticola*, *B. intermedius*, *B. melaninogenicus*, *B. pneumosintes*, *B. loescheii*	tasche gengivali e nasofaringe	sinusiti, infezioni cavità orale, ascessi mascellari, ascessi polmonari e pleurici, empiemi, ascessi cerebrali e meningiti, infezioni delle vie genitali, di ulcere da decubito, infezioni sistemiche, etc.
B. capillosus, *B. ureolyticus* (confuso con *Eikenella corrodens*)	cavità buccale, intestino (di adulti e bambini), vie urogenitali	infezioni respiratorie e addominali, infezione di ferite e di cisti, batteriemia dopo estrazione dentaria
B. hypermegas, *B. multiacidus*, *B. uniformis*	intestino umano, di polli, di cani, di suini	occasionalmente ritrovati in essudati di ferite chirurgiche
B. corporis, *B. asaccharolyticus*, *B. putredinis*	?	riscontrati in vari tipi di materiali clinici

* In vari articoli scientifici di interesse clinicoepidemiologico queste specie continuano a essere accorpate nella generica espressione «gruppo *fragilis*».

Nelle feci umane, materiale rappresentativo del contenuto del colon, le specie del g. *B.* isolate e studiate in una recente indagine assommano a circa il 32% di tutti i microrganismi coltivabili. Da un punto di vista qualitativo e quantitativo si è potuto rilevare che, in 1 g di materiale, *B. vulgatus* è presente in cariche dell'ordine di $30{,}4 \times 10^9$, *B. thetaiotaomicron* di $22{,}9 \times 10^9$, *B. distasonis* $15{,}4 \times 10^9$, *B. eggerthii* $3{,}7 \times 10^9$ e altre specie del g. *B.* $9{,}26 \times 10^9$.

Oltre alle specie del g. *B.* ad habitat intestinale, vi è una significativa quota di membri di tale genere nella bocca umana come componenti della flora microbica «fisiologica»; in prevalenza essi appartengono alle specie *B. melaninogenicus*, *B. oralis* e *B. ochraceus*. Alcuni di essi sono stati isolati da placche subgengivali di pazienti con avanzata periodontite, risultando adesi alla superficie della radice dei denti, ma non sullo smalto intatto.

Ragguagli su altri distretti corporei colonizzati da *Bacteroides* e sul coinvolgimento di questi microrganismi in patologia umana sono ricavabili dalla tab. I.

Numerose sono anche le specie del g. *B.* di interesse veterinario, come, ad es., *B. ruminicola*, presente nel reticolo-rumen di bovini, ovini e altri ruminanti, nonché nell'intestino di polli; vivace attività cellulosolitica esplica, nella stessa sede digestiva dei ruminanti, *B. succinogenes*, mentre *B. amylophilus* provvede alla scomposizione dell'amido.

La disponibilità di vari e appropriati terreni selettivi ed elettivi (Columbia agar-sangue con kanamicina e vancomicina, *Bacteroides* bile esculina agar, feniletilalcol agar-sangue, Wilkins-Chalgren agar-sangue con fosfomicina o con *G-N-anaerobe supplement*, etc.) ha reso, in anni recenti, più agevole l'isolamento dei microrganismi in questione da materiali umani, col vantaggio di poter meglio valutare il significato del loro reperto. Con queste possibilità è stato, ad es., stabilito nell'ordine di pochi giorni il tempo di insediamento di varie specie del g. *B.* nell'ambiente enterico di neonati dopo parto naturale o cesareo, allattati al seno o artificialmente.

Molte ricerche sono state svolte di recente con la finalità di accertare se la rappresentanza dei *Bacteroides* nel *pool* di specie microbiche ad habitat enterico vada soggetta a variazione in rapporto al diverso regime dietetico, all'uso di farmaci, di purganti, di clisteri, o a situazioni di dismicrobismo intestinale; non si è ancora pervenuti ad acquisizioni sicure a questo proposito.

In tema di meccanismo concorrenziale (antagonismo microbico), sembra che alcuni acidi grassi volatili (acetico, propionico, butirrico) prodotti da *Bacteroides* e coliformi possano inibire o, raramente, stimolare la crescita di altri batteri, mentre altri acidi possano essere anche i principali responsabili dell'impedimento alla colonizzazione di alcuni microrganismi patogeni.

Non si è ancora in grado di valutare quale importanza abbia nell'economia generale dell'organismo la funzione che i *Bacteroides* svolgono nella trasformazione degli acidi biliari in una varietà di metaboliti, e del colesterolo in coprostanolo, oltre che di altri steroli acidi e neutri. Aperta rimane la questione se i *Bacteroides*, come rilevante quota della flora commensale dell'intestino umano, sostengano un ruolo che porti esclusivamente vantaggio all'ospite (come è chiaro per quanto riguarda i *Bacteroides* del rumine, ove essi degradano il materiale vegetale in forma utilizzabile dall'animale) o, al contrario, qualche volta portino danno, in considerazione del fatto che essi possono, su particolari componenti dietetici, operare, con il loro multiforme corredo enzimatico, demolizioni che portano alla formazione di prodotti carcinogeni o cocancerogeni. In proposito va ricordato che i fecapentaeni, sostanze mutagene reperibili nelle feci, possono essere prodotti a livello del colon da membri del g. *B.*

Sensibilità del genere *Bacteroides* agli antibiotici

Come è stato accennato, molte sono le specie del g. *B.* che possono assumere rilevanza in patologia umana causando infezioni addominali, ostetricoginecologiche, pleuropolmonari, dentario-otomastoidee, osteomidollari e sistemiche, e assai diversa risulta la loro suscettibilità nei riguardi dei vari chemioantibiotici; intanto, i membri del gruppo *B. fragilis* (i più frequentemente implicati in tali processi), nelle valutazioni percentuali fatte da Finegold (1977) così risultarono sensibili: 99-96% a metronidazolo, cloramfenicolo e clindamicina; 80-70% a carbenicillina e minociclina; 67% a

cefoxitina; 50-40% a doxiciclina e tetraciclina; 26% ad amoxicillina; 20% a eritromicina; 13% a cefazolina e lincomicina; 10% ad ampicillina; 6-5% a cefalotina e penicillina G.

Risulta poi che, nei riguardi di altre specie, come, ad es., *B. splanchnicus*, *B. buccae*, *B. denticola*, etc., buona attività *in vitro* sulla maggioranza dei ceppi è stata riscontrata anche con tetraciclina, lincomicina, rifampicina, eritromicina, piperacillina e cefoperazone.

Di recente è stato richiamato l'interesse sulla possibilità di impiegare con vantaggio il cefotetan (derivato cefalosporinico del gruppo delle cefamicine) nei confronti di varie specie del g. *B.* clinicamente importanti, anche se in subordine a metronidazolo, imipenem e clindamicina, farmaco, quest'ultimo, da usare con prudenza per il rischio di sviluppare malattia diarroica da *Clostridium difficile* (v. CLOSTRIDIUM GENERE*; ENTERITI E ENTEROCOLITI*).

Comunque, nei reparti ospedalieri più interessati a questo tipo di patologia è opportuno, secondo quanto ribadito da Nardi *et al.* (1984), affidare al Servizio di microbiologia clinica il compito di monitorare — preferibilmente determinando la MIC (concentrazione minima inibente) col metodo della diluizione in agar — la suscettibilità dei ceppi del g. *B.* ai chemioterapici e agli antibiotici per una scelta adeguata dei farmaci da usare in terapia e a scopo di profilassi perioperatoria.

Bibliografia

Finegold S. M., *Ann. Ist. Super. Sanità*, 1986, **22**, 731.
Finegold S. M., Sutter V. L., Mathisen G. E., *Normal Indigenous Intestinal Flora*, in Hentges D. J. ed., *Human Intestinal Microflora in Health and Disease*, 1983, Academic Press, New York, p. 3.
Hodelman L. V., Kelley R. W., Moore W. E. C., *Genus Bacteroides*, in *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*, **1**, 1984, Williams & Wilkins, Baltimore, pp. 604-631.
Macy J. M., Probst I., *Ann. Rev. Microbiol.*, 1979, **33**, 561.
Nardi G., Auxilia F. *et al.*, *Ig. Moderna*, 1984, **82**, 810.
Panichi G., Gianfrilli P., *Giorn. Mal. Infett. Parassit.*, 1981, **33**, 691.
Ruckdeschel G., *J. Antimicrob. Chemother.*, 1983, **11** (Suppl. A), 117.
Van Tassel R. L., Wilkins T. D., *Ann. Ist. Super. Sanità*, 1986, **22**, 933.

GIUSEPPE CAROLI

BALANTIDIOSI [v. vol. II, col. 1837]

Le indagini relative alla *diffusione* della balantidiosi nell'uomo hanno attualmente rivalutato l'importanza dei maiali come principali fonti di contagio, facendo considerare tale affezione parassitaria come una tipica zoonosi, senza tuttavia disconoscere la possibilità di piccole epidemie legate al contagio interumano. La refrattarietà dell'uomo ai vari tentativi di infezione sperimentale con cisti di origine suina può considerarsi analoga a quella riscontrabile in natura, in rapporto al numero relativamente basso di casi da sempre segnalati nel mondo (alcune migliaia, tra cui poco più di 30 casi in Italia) e agli alti valori di prevalenza della parassitosi nel bestiame (talora anche l'80-100% dei suini risulta parassitato). Nei vari casi descritti, spesso il decorso è asintomatico, mentre in quelli caratterizzati dall'instaurarsi di gravi lesioni tessutali, rarissime (per lo più negli individui immunodepressi) sono le localizzazioni extraintestinali.

Riguardo al *trattamento*, ancor oggi il farmaco d'elezione è rappresentato dalla *tetraciclina*, nella dose di 500 mg 4 volte al dì, per 10 giorni (dosaggio pediatrico [d. p.]: 10 mg/kg, 4 volte al dì per 10 giorni), mentre un riscontro positivo ha avuto l'utilizzazione del *metronidazolo* (500-800 mg, 3 volte al dì per 5 giorni, nell'adulto) e del *cliochinolo* (250 mg, 4 volte al dì, per 10 giorni; d. p.: 10-15 mg/kg/*die*, in 3 dosi per 10 giorni).

Bibliografia

Beaver P. C., Jung R. C., Cupp E. W., *Clinical Parasitology*, 1984, 9 ed., Lea & Febiger, Philadelphia.
Knight R., Wright S. G., *Gut*, 1978, **19**, 940.

GIANFRANCO BORTOLETTI

BALISTOCARDIOGRAFIA [v. vol. II, col. 1844]

Questa ormai più che secolare tecnica di misura delle forze esercitate dall'attività del cuore, e probabilmente dei vasi, sull'organismo a causa dell'accelerazione del baricentro miocardico e del volume di eiezione sistolico, ha suscitato negli ultimi 20 anni un rinnovato interesse in conseguenza di nuove possibilità e metodiche di studio.

In particolare, sono stati riconosciuti e analizzati i principali fattori strumentali in grado di alterare la registrazione degli spostamenti corporei indotti da quelle forze, è stato eseguito l'esame computerizzato delle varie onde significative del tracciato e si è ottenuto il modo di misurare gli spostamenti stessi (o meglio, le accelerazioni corrispondenti) nei tre assi corporei. Infine, all'inizio degli anni '80, il balistocardiogramma (BCG) è stato registrato su soggetti liberamente levitanti in veicoli spaziali (v. anche: SPAZIALE MEDICINA, XIV, 637). I fattori di distorsione del segnale balistocardiografico (principalmente accoppiamento uomo-tavolo, inerzia di quest'ultimo, frequenza propria del sistema di supporto o sospensione, rigidezza e accoppiamento variabili dei segmenti corporei e relativo smorzamento) sono stati ulteriormente studiati e, in buona parte, eliminati con l'uso di tavoli rigidi di minimo peso, e di sistemi a bassa frequenza propria e indipendente dal peso del soggetto (o con tavoli a cuscino d'aria) e infine con l'applicazione di idonei sensori accelerometrici direttamente al corpo.

L'analisi computerizzata dei tracciati di gruppi di soggetti sani di varia età (il BCG è notevolmente diverso negli anziani) e di pazienti a 10-20 giorni da un infarto, nonché di ben 811 soggetti con accertata coronaropatia di sede e gravità varie, ha permesso a A. G. Dinaburg *et al.* (1984) di stabilire una relazione quantitativa inversa fra l'ampiezza dell'onda sistolica I-J, che è abitualmente la più grande, e l'età del soggetto (e, in minor misura, il peso). A parità di questi parametri, stenosi, anche gravi, in varie sedi delle coronarie non sembrano in grado di provocare variazioni significative del tratto I-J, che appare invece chiaramente ridotto dopo infarto, in stretto accordo con le variazioni enzimatiche. Non va dimenticato che l'influenza dell'età e valutazioni semiquantitative della potenza della pompa ventricolare mediante formule basate sul BCG sono state studiate con diverse metodiche da non pochi AA., tra i quali, con particolare acume, da V. Masini *et al.* (cfr. le rassegne dello stesso Masini, 1952; di W. R. Scarborough, 1964; di A. Scano *et al.*, 1986) e hanno portato a una migliore conoscenza dell'emodinamica cardiovascolare.

Una via del tutto nuova è stata aperta dalla possibilità di registrare il BCG direttamente dal corpo del soggetto levitante senza alcun supporto in condizione di microgravità. Un primo e parziale tentativo si deve a W. C. Hixson e D. E. Beischer (1964) che raccolsero brevi tracciati durante voli parabolici (in cui si ottiene un periodo di circa 20 sec di assenza di peso) ma con i soggetti assicurati a una pesante lettiga che annullava in buona parte i vantaggi della microgravità. Ricerche sistematiche durante veri voli spaziali sono state eseguite nella 1ª missione dello Spacelab (proposte nel 1977 e potute attuare solo nel 1983), nella 4ª

Fig. 1. Esempi di tracciati balistocardiografici: *A*) Registrazione al suolo su soggetto disteso sopra lettino sospeso (peso circa 2 kg, frequenza propria del sistema 0,3 Hz). *B*) Registrazione in microgravità nel corso della 1ª missione dello Spacelab (dic. 1983) sullo stesso soggetto levitante senza alcun vincolo con le strutture circostanti. In ambedue le condizioni il BCG era prelevato direttamente dalla regione dorsale mediante una unità accelerometrica triassiale preamplificata del peso di 70 g, fissata a livello della VI vertebra toracica, e registrato su nastro a 4 piste. Il tracciato BCG-X al suolo è un artefatto dovuto al sistema di sospensione. Sono evidenti le differenze di ampiezza e di morfologia dei 2 campioni. (*Da A. Scano, Sport e Medicina, 1984, 1 (III)*).

missione del Salyut-6 (1982) e nel volo congiunto sovietico-indiano (1986). Pur con le riserve dipendenti dal piccolo numero di soggetti e dalla loro differenza di età, vi è notevole concordanza nei risultati: infatti, i BCG triassiali registrati in microgravità sono significativamente più ampi rispetto ai controlli pre-volo, hanno di regola morfologia diversa, con una prevalenza relativa delle accelerazioni lungo l'asse trasversale del tronco rispetto a quello longitudinale (interpretata da Baevskij *et al.*, 1986, come espressione del ventricolo destro) e presentano modificazioni progressive con il protrarsi del volo, le quali sembrano di natura adattativa (fig. 1). Dopo il ritorno alla gravità terrestre, persistono inizialmente alcune caratteristiche dello stato precedente: il tracciato torna normale in 3-4 giorni.

Un fatto di carattere più generale ci sembra il rapporto reciproco tra frequenza cardiaca e somma delle onde sistoliche del BCG (e quindi, dell'accelerazione impressa alla massa eiettata dalla contrazione ventricolare) osservato su 3 dei 4 soggetti studiati nello Spacelab: se confermato, potrebbe costituire una via nuova, del tutto incruenta, per ottenere dal BCG informazioni, almeno comparative, sulla gettata sistolica.

Bibliografia

Baevskij R. M. *et al.*, *Kosm. Biol. Med.*, 1986, **20**, 26.
Baevskij R. M., Funtova J. I., *Kosm. Biol. Med.*, 1982, **16**, 34.
Calderale P. M. *et al.*, *Tecn. Osped.*, 1977, **4**, 40.
Cunningham D. M., Saunders K. V., *Ballistocardiography and Cardiovascular Performance*, 1976, Karger, Basel.
Dinaburg A. G., Zuckerman B. R., *Am. J. Cardiol.*, 1984, **53**, 238.
Hixson W. C., Beischer D. E., *Nav. Aerosp. Med. Inst.*, Monogr. n. 10, 1964, Pensacola.
Masini V., Rossi P., *Circulation*, 1953, **8**, 276.
Masini V. *et al.*, *Riforma Med.*, 1952, **66**, 496.
Noordergraaf A., *Circulation*, 1961, **23**, 413.
Scano A. *et al.*, *AGARD Conf. Proc. 377*, 1984, Neuilly-sur-Seine.
Scano A. *et al.*, *Minerva Aerospaz.*, 1986, **18**, 69.
Scarborough W. R., *Office Aviat. Med. FAA Rep. AM-64-12*, 1964, Fed. Aviat. Agency, Washington.
Starr I., Noordergraaf A., *Ballistocardiography in Cardiovascular Research*, 1967, North-Holland, Amsterdam.

ARISTIDE SCANO

BAMBINO [v. vol. II, col. 1854]

SOMMARIO GENERALE

FISIOLOGIA

SOMMARIO

Sviluppo staturoponderale

I fattori ereditari (comprendenti in linea generale fattori genetici, metabolici, neurormonali e cellulari) cooperano con altri fattori (geofisici, climatici e socioeconomici, includendo in questi ultimi anche quelli nutrizionali e culturali)

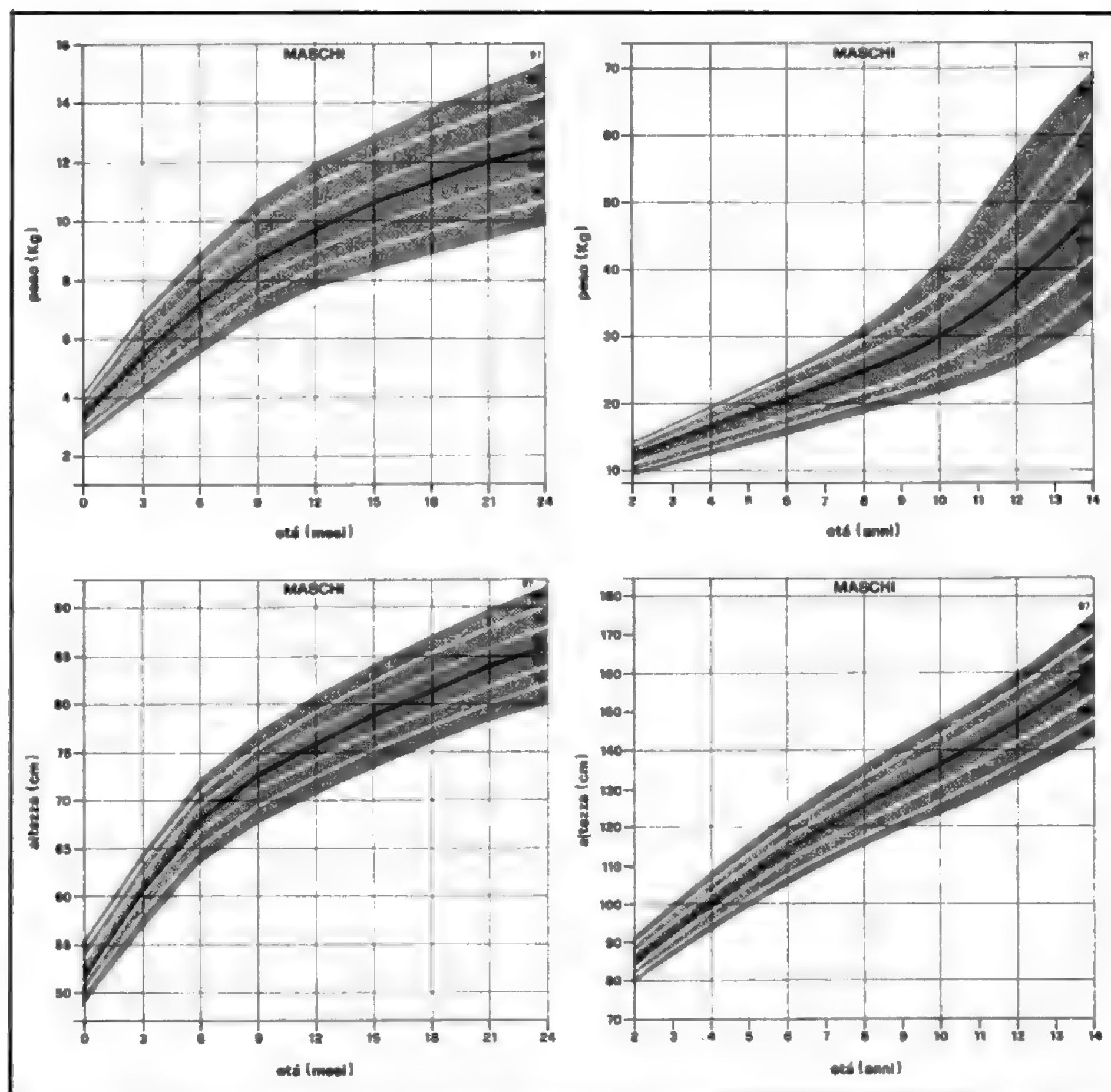



Fig. 1. Griglia di accrescimento da 0 a 14 anni nei maschi, elaborata da A. Scalamandré sui dati raccolti in Emilia, Toscana, Lazio e Campania nel 1975.

nell'influire sullo sviluppo staturoponderale. Le mutate condizioni di vita degli ultimi 20 anni, d'altro canto, hanno condotto, praticamente in tutti i Paesi occidentali, a importanti fenomeni di migrazione sia interna che proveniente dall'estero.

Tutto ciò si riflette spesso in maniera notevole sulla distribuzione auxometrica delle popolazioni e offre l'opportunità per alcune considerazioni in merito.

Da un lato, infatti, è senz'altro opportuno, forse anche necessario, che in ogni Paese siano disponibili carte auxologiche autoctone sufficientemente collaudate, cui fare riferimento. D'altro canto, non va dimenticato né sottovalutato il fatto che le sempre più frequenti unioni tra persone di razze diverse contribuiscono ad appianare le differenze rendendo molto simili, e pertanto confrontabili tra loro, popolazioni differenti.

In Italia, data l'assenza, fino a non molti anni fa, di grafiche auxologiche di sicura affidabilità, ci si trovava nell'obbligo di scegliere, tra le carte auxometriche provenienti da altri Paesi, quelle che maggiormente potessero avvicinarsi alle caratteristiche proprie della nostra popolazione. Studi recenti condotti in tal senso da vari gruppi di ricerca italiani hanno fatto riscontrare concordanze di grado sufficientemente elevato tra i valori ottenuti in diverse situazioni geografiche dell'Italia del Nord e quelli riscontrati da Tanner nella popolazione di Londra: ne deriva che, almeno in prima istanza, e sia pure limitatamente alle popolazioni dell'Italia settentrionale, possono essere utilizzate anche da

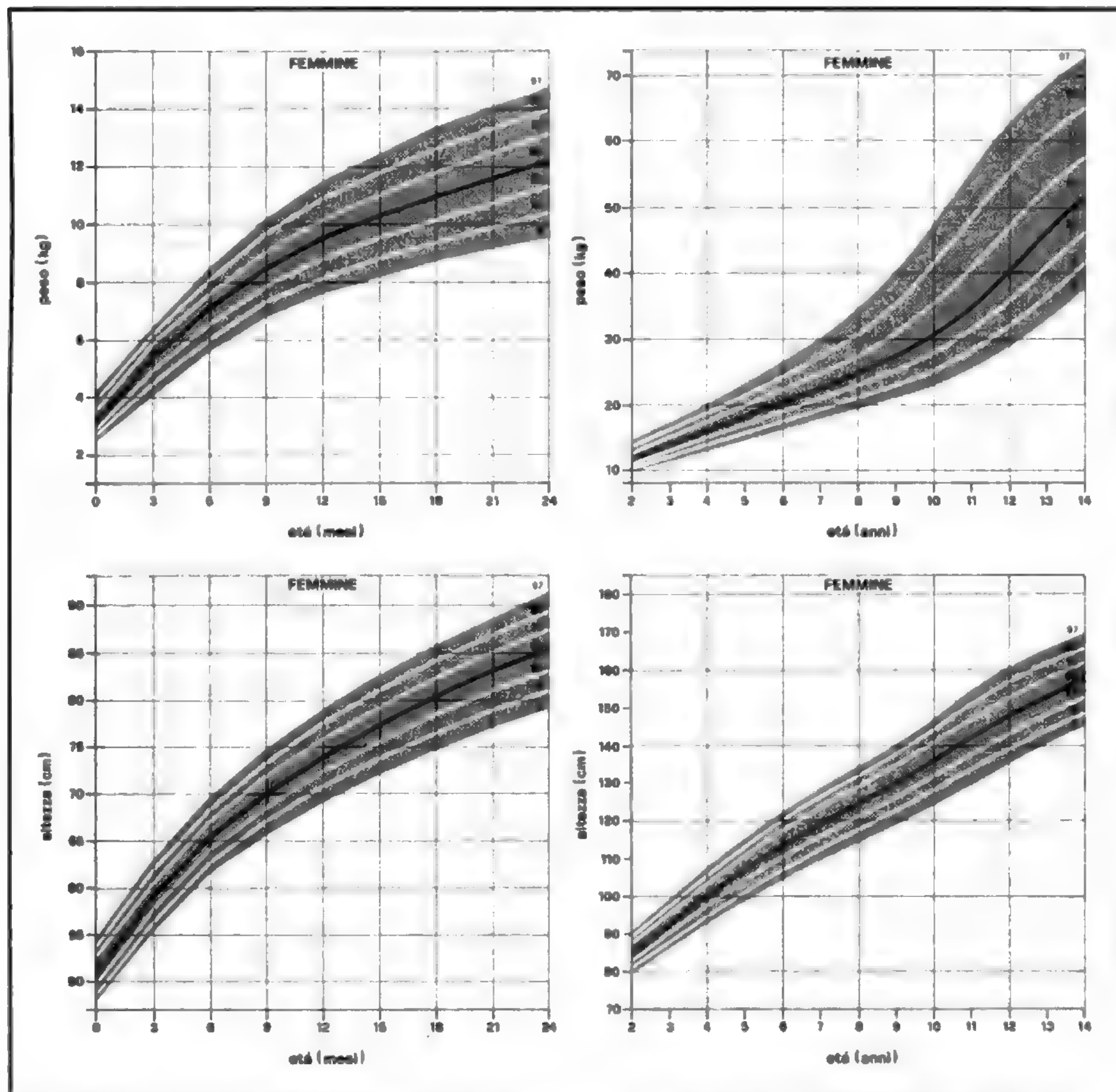



Fig. 2. Griglia di accrescimento da 0 a 14 anni nelle femmine, elaborata da A. Scalamandré sui dati raccolti in Emilia, Toscana, Lazio e Campania nel 1975.

noi le carte di Tanner, che permettono di seguire il bambino per tutto il periodo dell'infanzia e dell'adolescenza e di valutarne, inoltre, la velocità di crescita staturoponderale.

Sforzi per compilare carte auxometriche italiane che potessero avere validità generale, tuttavia, non sono mancati, e l'esempio più recente è senz'altro rappresentato dalle griglie di accrescimento da a 0 a 14 anni, elaborate da A. Scalamandré sui dati raccolti in Emilia, Toscana, Lazio e Campania nel 1975, griglie riportate nelle figg. 1 e 2. Si tratta di un'ampia popolazione, afferente a diverse situazioni socioeconomico-geografiche, cui è utile riferirsi anche nel tentativo di cogliere eventuali differenze con dati simili raccolti in passato sulle stesse o su altre popolazioni (cfr., ad es., i dati di Bulgarelli *et al.*, e di Tatafiore pubblicati alle coll. 1855-1856 della voce di riferimento). È un tentativo non sempre agevole, ma che può consentire di verificare come l'ambiente contribuisca in maniera importante alla realizzazione più completa del programma genetico.

Le carte antropometriche sono attualmente riconosciute come lo strumento ottimale per una corretta valutazione dell'accrescimento, soprattutto in quelle situazioni in cui esso non segua un ritmo normale. A tal proposito, va sottolineata l'importanza che rivestono anche, ai fini di una miglior comprensione del ritmo di accrescimento staturoponderale, le curve che rappresentano la velocità di crescita: il loro uso consente, tramite controlli periodici (solitamente semestrali), di valutare se il bambino cresce con

TAB. I. FORMULE PER IL CALCOLO APPROSSIMATIVO DELLA STATURA E DEL PESO MEDI DI LATTANTI E BAMBINI NORMALI
(da Weech, in *Nelson Textbook of Pediatrics*, 1987)

Peso (in chilogrammi)	
da 3 a 12 mesi	$\frac{\text{età (in mesi)} + 9}{2}$
da 1 a 6 anni	età (in anni) × 2 + 8
da 7 a 12 anni	$\frac{\text{età (in anni)} \times 7 - 5}{2}$
Statura (in centimetri)	
alla nascita	50
a 1 anno	75
da 2 a 12 anni	età (in anni) × 6 + 77

regolarità, vale a dire secondo il proprio programma genetico, o se, per l'influenza di una qualche patologia (ad es., un'intolleranza alimentare o una malattia cronica a esordio più o meno precoce nella prima infanzia, oppure una discrinia ormonale in età puberale), si sta progressivamente allontanando da tale programma. Il concetto basilare delle curve della velocità di crescita, cioè quello di una periodicità dei controlli, riveste poi particolare importanza in tutta l'età pediatrica, ed è imprescindibile per una stima precisa dello stato di salute del b.

Nella pratica clinica, tuttavia, può essere a volte sufficiente e accettabile una valutazione orientativa circa la crescita del b. Non sono nuovi, perciò, i tentativi per comprendere in formule semplici e mnemonicamente ritenibili con facilità le complesse modificazioni in peso e in statura che si verificano nell'arco dell'età pediatrica. In tab. I sono riportate alcune di tali formule: la loro apparente complessità trova ragione nella necessità che esse consentano di ottenere, per qualsiasi età considerata, dei valori il più possibile vicini alla mediana della popolazione (vale a dire al 50° centile riportato nelle carte auxometriche).

Bibliografia

Litt I. F., Vaughan V. C. III, *Growth and Development of Fetus, Infant and Child*, in Behrman R. E., Vaughan V. C. III eds., *Nelson Textbook of Pediatrics*, 1987, 13 ed., Saunders, Philadelphia.
Rigon F. *et al.*, *Min. Ped.*, 1985, **37**, 555.
Rigon F. *et al.*, *Min. Ped.*, 1986, **38**, 713.
Scalamandré A., *Centili del peso e dell'altezza da 0 a 14 anni su dati raccolti in Emilia, Toscana, Campania e Lazio nel 1975*, Abbott, Pomezia.
Signoretti A., *Accrescimento e sviluppo somatico*, in *Pediatria* (a cura di Ungari S., Castello M. A., Scalamandré A.), 1985, Masson, Milano.
Zacchello F., Rigon F., *La crescita e lo sviluppo del bambino normale*, in Schwarz-Tiene E., *Manuale di pediatria*, 1988, 9 ed., Ambrosiana, Milano.

Sviluppo del tessuto adiposo

Il tessuto sottocutaneo, sede principale dei depositi di adipe nel nostro organismo, va incontro, durante la vita infantile, a modificazioni anche notevoli: esso è destinato, nei primi mesi di vita, a un abbondante sviluppo, che tocca il suo apice intorno al 9° mese. Nei mesi immediatamente successivi, e in genere fino al 2°-3° anno di vita, si verifica solitamente nel b. una diminuzione dell'appetito cui corrisponde una riduzione più o meno pronunciata del tessuto sottocutaneo precedentemente accumulato. Tale configurazione corporea tende a mantenersi, in assenza di patologie organiche o di comportamenti patologici (ipernutrizione o iperalimentazione), per tutta la seconda infanzia, e in seguito la quantità e la distribuzione del tessuto adiposo sottocutaneo tenderanno a individualizzarsi ulteriormente, distribuendosi lungo intervalli di normalità piuttosto ampi.

Da quanto sinteticamente sopra esposto può essere facilmente compresa l'importanza che riveste la valutazione della componente sottocutanea in uno studio completo dello stato di sviluppo e di nutrizione del b. Proprio per tale importanza svariati metodi di misura sono stati di volta in volta proposti e sostenuti dai diversi AA. Il metodo più diretto è indubbiamente rappresentato dalla misurazione delle pliche cutanee (sottoscapolare e tricipitale, principalmente) per mezzo dell'apposito plicometro. In mani esperte la plicometria, purché ripetuta più volte per eliminare ogni possibile errore, assume un valore dirimente notevole e consente di valutare accuratamente lo stato di nutrizione (o di ipernutrizione) del b.; i risultati ottenuti andranno naturalmente confrontati con quelli di apposite grafiche c/o carte: anche per questa misura antropometrica esistono ottimi modelli elaborati e utilizzati correntemente nei Paesi di lingua inglese, il cui uso può essere valido — in prima approssimazione — anche nell'Italia centrosettentrionale; a titolo d'esempio vengono riportate in fig. 3 le grafiche elaborate da Tanner per le pliche tricipitale e sottoscapolare. Del tutto recentemente, inoltre, carte plicometriche pediatriche sono state elaborate anche nell'Italia meridionale (Basciettto *et al.*). I valori ottenuti con la plicometria, infine, possono essere convertiti, grazie a specifici nomogrammi, nei corrispondenti valori di grasso corporeo totale, così come la plica tricipitale, unitamente alla misurazione della circonferenza del braccio, può fornire informazioni, sebbene grossolane, sulla massa muscolare del soggetto in esame.

Una valutazione affatto diversa dello stato di nutrizione del b., che consente di giungere a risultati sovrapponibili a quelli ottenuti con la plicometria, è rappresentata dall'indice di massa corporea (IMC), che prende in considerazione solo la statura e il peso del soggetto, e non le sue pliche. Esso è facilmente calcolabile con la formula:

$$\frac{\text{peso (kg)}}{\text{statura (m)}^2}$$

e il valore ottenuto può essere confrontato con un nomogramma che consente di individuare soggetti sottopeso, normali e sovrappeso. La mancanza, per quest'indice, di dati riferibili all'età pediatrica è in corso di superamento grazie al lavoro svolto in questo campo dai ricercatori dell'Istituto Nazionale della Nutrizione, cui si deve la preparazione di carte auxologiche (per ora limitate ai valori medi) relative all'IMC.

Bibliografia

Bascietto F. *et al.*, *Pediatria Oggi*, 1987, **7**, 299.
Istituto Nazionale della Nutrizione, *Una migliore nutrizione per una migliore qualità della vita*, *Atti Simp. 50° Anniversario, 21-23 ott.*, 1986, Roma.
Tanner J. M. *et al.*, *Arch. Dis. Child.*, 1975, **50**, 142.
Vaughan V. C. III, Litt I. F., *Assessment of Growth and Development*, in Behrman R. E., Vaughan V. C. III eds., *Nelson Textbook of Pediatrics*, 1987, 13 ed., Saunders, Philadelphia.

Apparato digerente

Il progredire dei metodi di indagine anche in questo campo ha permesso e continua a permettere l'applicazione all'uomo di stimoli sempre più parafisiologici al fine di approfondire e migliorare le nostre conoscenze circa i complessi meccanismi impegnati nella digestione e nelle nume-

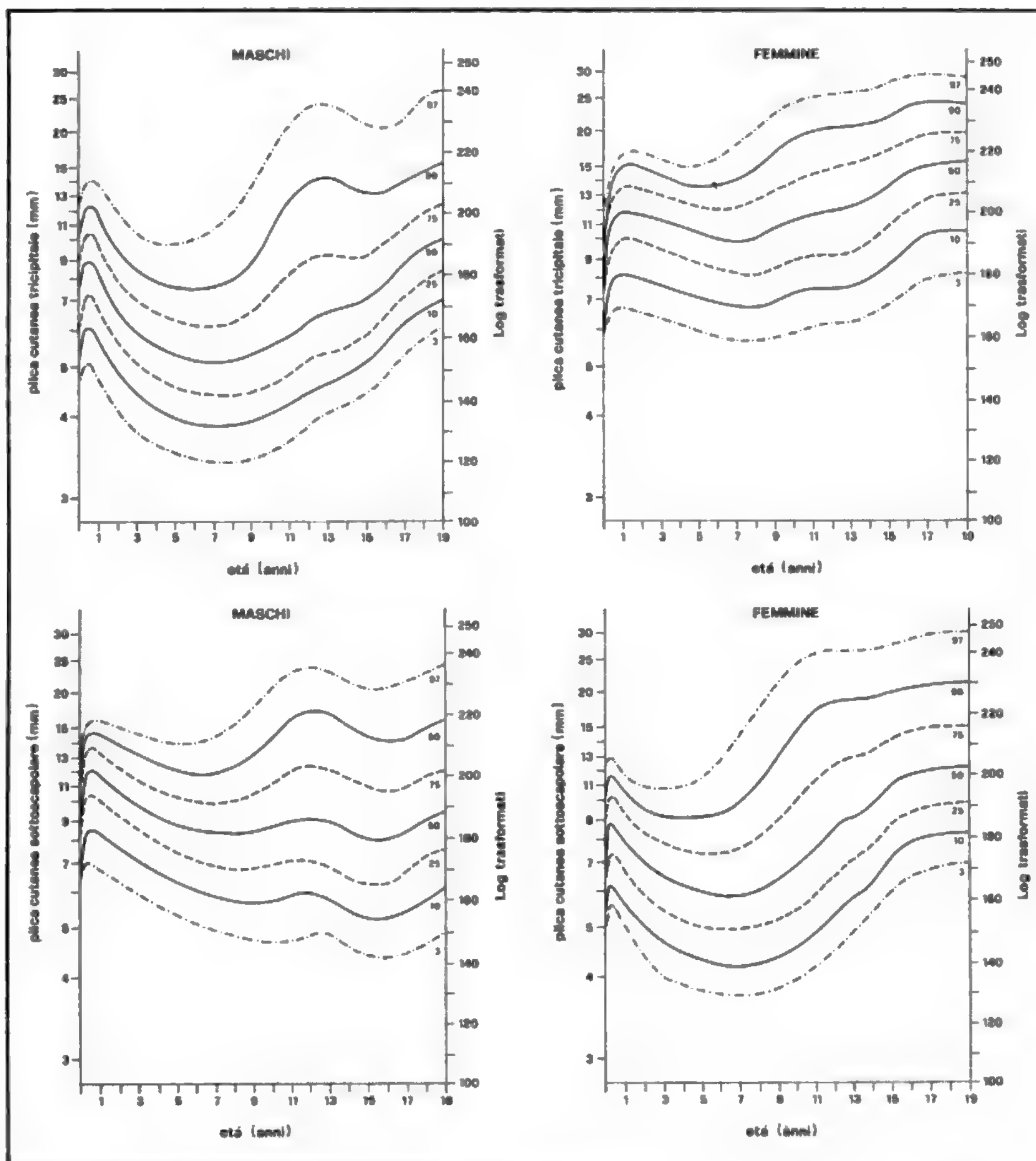



Fig. 3. Valori delle misurazioni delle pliche cutanee, secondo Tanner.

rose altre attività dell'apparato digerente (funzioni immunologiche, di difesa e pro- o antiallergiche, funzioni biochimiche, funzioni endocrine).

Volendo limitare a brevi cenni quanto finora emerso in tali campi, importanti passi in avanti sono stati compiuti nello studio degli ormoni gastrointestinali: per essi è stato dimostrato, ad es., che i livelli basali di gastrina vanno progressivamente riducendosi, sia pure attraverso fasi altarne, nei diversi periodi della vita, assando dai valori medi di 130 pg/ml del neonato a quelli di 51 pg/ml propri dell'adulto. I maggiori livelli del b. possono essere spiegati, almeno parzialmente, da una minore produzione acida in risposta allo stimolo ormonale, specie nel lattante: se, infatti, i valori del BAO (*Basal Acid Output*, produzione acida basale) possono essere considerati costanti nelle varie età, il MAO (*Maximal Acid Output*, produzione acida mas-

sima dopo stimolo pentagastrinico) va aumentando di circa il 50% dalla nascita all'età adulta (Ansaldi), ciò che trova riscontro in dati precedenti riguardo sia all'acidità totale che al pH, valutati dopo iniezione di istamina (Wolman): il pH in particolare, da valori tra 2,5 e 7,0 nel neonato (al di fuori dei primissimi giorni di vita, durante i quali è reperto normale il riscontro di iperacidità gastrica) passa, entro il 1° semestre, a livelli che progressivamente si avvicinano a quelli dell'adulto (1,5-3,4 nel lattante contro 1,4-2,0 nell'adulto).

Ulteriori studi hanno permesso di impostare tutta la recente tematica riguardante sia i difetti di digestione o assorbimento di carboidrati, sia quelli di sintesi di chilomicroni e lipoproteine, sia, ancora, quelli che concernono l'assorbimento attivo di alcuni aminoacidi. Di notevole importanza, anche perché densi di prospettive future, gli studi volti a comprendere i complessi rapporti che intercorrono tra intestino e sistema immune: è questa una tematica che va trovando le sue applicazioni pratiche in svariati campi della patologia gastroenterologica, dalle allergie alimentari le più disparate (componenti del latte vaccino, soia, riso, grano, etc.) alle intolleranze (morbo celiaco), forme tutte per la quali si ipotizza una base predisponente verosimilmente genetica. Un altro campo di ricerca dal quale ci si attendono sviluppi di notevole interesse clinico riguarda, infine, i problemi dei rapporti, anche in termini di causa/effetto, tra alterazioni della cinesi esofagogastrica e reflusso gastroesofageo.

Bibliografia

Ansaldi N., *Riv. Ital. Ped.*, 1978, **4**, 329.
Cucchiara S. *et al.*, *J. Ped.*, 1986, **108**, 907.
Lazari L. *et al.*, *Min. Ped.*, 1978, **30**, 1283.
Sann L. *et al.*, *Arch. Dis. Child.*, 1972, **50**, 782.
Wolman I. J., *Am. J. Med. Sci.*, 1944, **207**, 782.

Sistema emopoietico

La funzione di trasporto dei gas respiratori, e in particolare dell'ossigeno, necessita, in tutti gli organismi pluricellulari complessi, di vettori ossiforetici specializzati, considerando che la diffusione passiva dei gas ha in tali organismi una scarsa rilevanza e un'ancor minore efficacia: un embrione umano di pochi giorni, ad es., rappresenta già un sistema troppo complesso perché le sue necessità metaboliche di O_2 possano essere soddisfatte dalla semplice diffusione transplacentare dell'ossigeno. Ciò rende conto del motivo per cui l'eritropoiesi ha inizio molto precocemente nel corso della vita embrionaria: entro la fine della II settimana di gestazione compaiono i primi elementi ematopoietici in forma di cellule grandi, ampiamente distribuite nel contesto del primitivo mesenchima, intimamente associate ai vasi in via di sviluppo. Già intorno al II mese di vita intrauterina l'eritropoiesi si stabilisce nel fegato e dal IV mese anche nella milza. Il midollo osseo diventa gradualmente sede della produzione di cellule emopoietiche intorno al VI mese di vita fetale, mentre, contemporaneamente, va diminuendo l'importanza dell'emopoiesi extramidollare. Le cellule rosse di 1ª e 2ª generazione sono rappresentate da elementi nucleati, ma già alla fine del II mese di gestazione solo il 2% degli eritrociti circolanti continua a essere provvisto di nucleo.

Alla nascita, pertanto, l'eritropoiesi ha luogo pressoché esclusivamente nel midollo osseo, che riempie gli spazi midollari di tutto lo scheletro del b., anche se, dipendendo dai diversi stadi maturativi raggiunti (ad es., il nato pretermine), sono possibili situazioni di passaggio in cui il fegato e la milza sono ancora occupati da nidi di cellule emopoietiche. Negli anni successivi anche il midollo osseo andrà progressivamente incontro a un ridimensionamento, venendo in parte sostituito dal cosiddetto midollo giallo (a maggiore componente di tessuto adiposo), talché nel b. più grande e nell'adulto solo le coste, lo sterno, le vertebre, il bacino, il cranio, le clavicole e le scapole restano sede di emopoiesi. Va precisato, tuttavia, che il midollo giallo delle estremità conserva per lungo termine capacità ematopoietiche e può riconvertirsi in midollo rosso in risposta a stress ematologici gravi.

Le modificazioni di ordine cellulare che hanno luogo nel passaggio dalla vita embrionale a quella fetale e successivamente, dopo la nascita, trovano il loro *pendant* nelle modificazioni di ordine molecolare che riguardano il cosiddetto «*switch* emoglobinico» (fig. 4) e che hanno lo scopo di ottimizzare il trasporto di O_2: mentre ancora poco si sa sulla fisiologia delle emoglobine embrionarie, è ormai noto che l'emoglobina fetale (HbF) ha una maggiore affinità per l'O_2 rispetto all'emoglobina adulta, in virtù del legame meno stretto che le catene globiniche γ hanno con il 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG), un prodotto intermedio del metabolismo glicidico eritrocitario, che si lega alle catene β

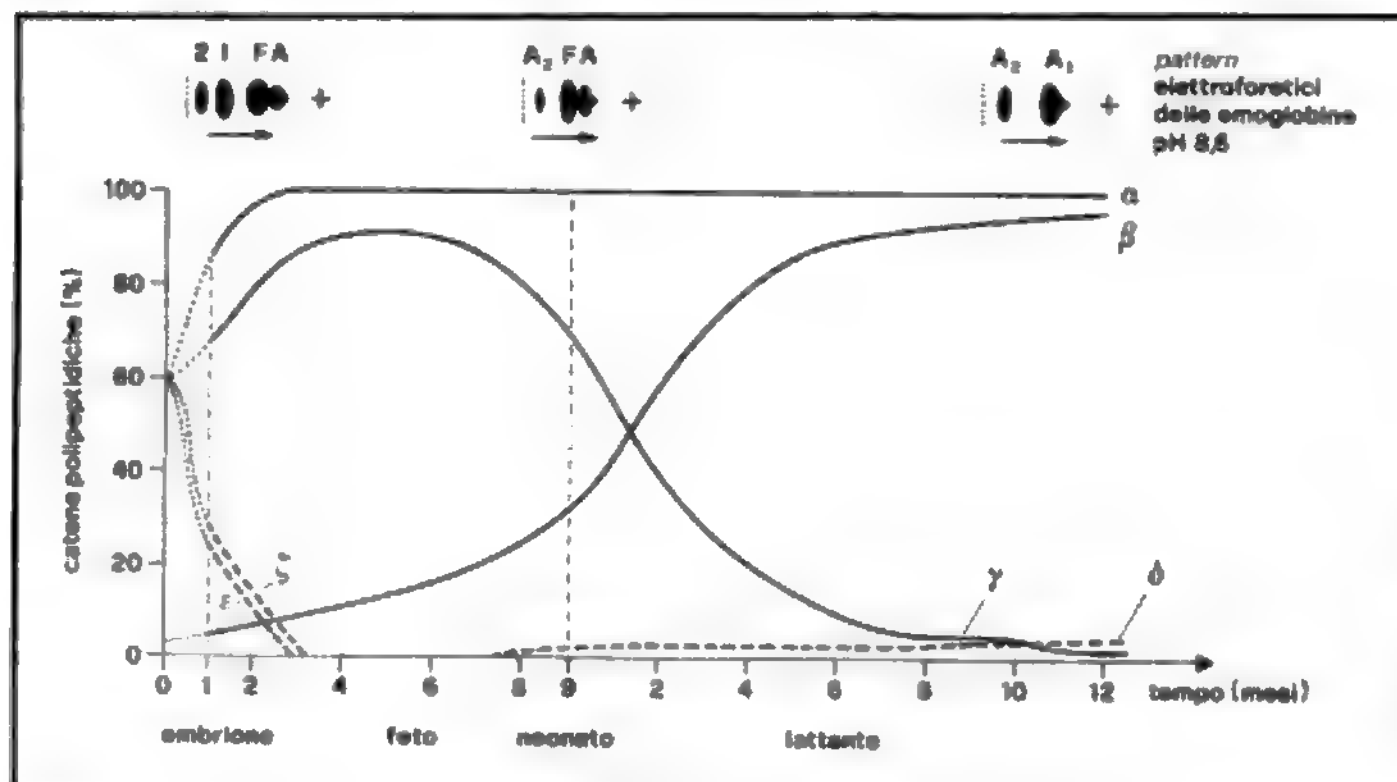



Fig. 4. Proporzioni delle differenti catene emoglobiniche umane durante i primi stadi dello sviluppo. Sono anche indicati (*parte superiore*) i *pattern* elettroforetici delle emoglobine tipici di ciascun periodo. (*Da H. A. Pearson, J. Pediatr., 1966, 69, 466, modificata e ridisegnata*).

TAB. II. VALORI EMATOLOGICI NORMALI NELLE VARIE ETÀ
(da Rudolph, 1977, modificata)

		Nascita	1-3 giorni	7 giorni	15 giorni	1 mese	2 mesi	3-6 mesi	7-24 mesi	2-6 anni	6-12 anni	Adulto	
												M	F
Hb	media	16,5	18,5	17,5	16,5	14,0	11,5	11,5	12,0	12,5	13,5	15,5	14,0
(g/dl)	−2 DS	13,5	14,5	13,5	12,5	10,0	9,0	9,5	10,5	11,5	11,5	13,5	12,0
Ht	media	51	56	54	51	43	35	35	36	37	40	47	41
(%)	−2 DS	42	45	42	39	31	28	29	33	34	35	41	36
Globuli rossi	media	4,7	5,3	5,1	4,9	4,2	3,8	3,8	4,5	4,6	4,6	5,2	4,6
(10^6/mm^3)	−2 DS	3,9	4,0	3,9	3,6	3,0	2,7	3,1	3,7	3,9	4,0	4,5	4,0
MCV	media	108	108	107	105	104	96	91	78	81	86	90	90
(fl)	−2 DS	98	95	88	86	85	77	74	70	75	77	80	80
MCH	media	34	34	34	34	34	30	30	27	27	29	30	30
(pg)	−2 DS	31	31	28	28	28	26	25	23	24	25	26	26
MCHC	media	33	33	33	33	33	33	33	33	34	34	34	34
(%)	−2 DS	30	29	28	28	29	29	30	30	31	31	31	31
Reticolociti	media	3,2	2,8	0,5	0,8	0,9	1,8	0,7	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
(%)	−1 DS	1,4	1,7	0,4	0,6	0,8	1,0	0,3					

La media − 2 DS include il 95% delle osservazioni in una popolazione normale.

dell'emoglobina adulta e che determina il rilascio di una maggior quantità di O_2 (per una data pressione parziale). Il 2,3-DPG ha una scarsa affinità per l'HbF, che manca di catene β, col risultato che il sangue fetale ha una maggiore affinità per l'O_2 rispetto al sangue materno, sicché risulta facilitato il passaggio di tale gas da madre a feto. Dopo la nascita, d'altra parte, l'eccessiva affinità sarebbe uno svantaggio, in quanto in tale fase assume maggior importanza il meccanismo di cessione dell'ossigeno ai tessuti periferici.

Le primitive emoglobine embrionarie (Gower 1 e 2), formate da catene ε, ζ e α, vengono sostituite entro il III mese di gestazione dall'emoglobina fetale, alcaliresistente ($\alpha_2\ \gamma_2$), che, alla nascita, rappresenta il 70% dell'emoglobina ed è destinata a ridursi all'1-2% dopo il 1° anno di vita. Contemporaneamente aumenta la produzione di emoglobina adulta, sia HbA_1 ($\alpha_2\ \beta_2$) che HbA_2 ($\alpha_2\ \delta_2$): dopo il 1° anno di età e per tutta la vita adulta la proporzione tra queste due forme si attesta, approssimativamente, intorno a 30:1.

Le modificazioni con l'età dei parametri ematologici concernenti la serie rossa sono riportate in tab. II: è interessante notare come il livello emoglobinico aumenti nei primi 2-3 giorni di vita, in conseguenza dell'impulso dato alla produzione di Hb adulta, mentre ancora persistono quote elevate di HbF, per poi scendere progressivamente fino ai valori minimi di 9-9,5 g/dl (media − 2DS) che si osservano tra i 2 e i 6 mesi di vita. Nello stesso periodo (in concomitanza con l'aumento dell'HbA e la riduzione delle riserve di ferro) diminuiscono il volume del globulo rosso e la quota reticolocitaria circolante.

Anche il compartimento leucocitario va incontro, durante la gestazione e dopo la nascita, a modificazioni sia di sede che di entità della produzione, come pure dei rapporti tra le differenti componenti. La mielopoiesi si stabilisce precocemente nel fegato e nella milza, dove permane più a lungo di quanto non accada con la serie rossa, tanto che alla nascita sono ancora presenti nel fegato numerosi nidi mielopoietici. Le modificazioni del numero e del rapporto tra i componenti della formula leucocitaria sono riportate in tab. III. Da notare, soprattutto, l'altissima variabilità della leucometria alla nascita, tanto che sono riferiti e considerati normali valori tra 9000 e 30.000 globuli bianchi/μl, e per alcuni AA. anche valori inferiori (fino a 3600 leucociti/μl), nonché la netta neutrofilia del neonato, destinata peraltro a ridursi rapidamente: già dopo poche settimane prevale la quota linfocitaria. La prevalenza dei linfociti sui neutrofili costituisce una caratteristica tipica durante la maggior parte dell'età infantile.

Per quanto riguarda il compartimento emocoagulativo, in passato sono stati riferiti nel neonato valori di piastrine considerevolmente diversi da quelli propri delle età successive, ma tali reperti sono in corso di revisione e attualmente

TAB. III. VALORI MEDI NORMALI DEI GLOBULI BIANCHI E FORMULA LEUCOCITARIA A VARIE ETÀ
(da Behrman R. E., Vaughan V. C. III, *Nelson Textbook of Pediatrics*, 1987, modificata)

	Leucociti (n./μl)		Formula leucocitaria					
			Neutrofili %		Linfociti* % media	Eosinofili % media	Monociti % media	Emazie nucleate /100 GB
	media	*range*	media	*range*				
Sangue del cordone	18.000	(9-30.000)	61	(40-80)	31	2	6	7 (3-10)
2 settimane	12.000	(5-21.000)	40		48	3	9	0
3 mesi	12.000	(6-18.000)	30		63	2	5	0
6 mesi-6 anni	10.000	(6-15.000)	45		48	2	5	0
7-12 anni	8.000	(4.500-13.500)	55		38	2	5	0
Adulti	7.500	(5-10.000)	55	(35-70)	35	3	7	0

* *Range* relativamente ampio

si è inclini a ritenere che il numero di piastrine sia sostanzialmente stabile nel corso della vita.

Alcune particolarità nei fattori plasmatici della coagulazione riguardano ancora l'epoca neonatale: i fattori V e VIII sono in quantità normali già alla nascita, mentre ridotti appaiono tutti gli altri fattori. Questa sproporzione determina un certo rallentamento e allungamento delle diverse fasi dell'emostasi anche nel lattante, e la situazione tende a normalizzarsi entro il 12° mese di vita.

Bibliografia

Carnelli V. *et al.*, *Malattie del sangue e degli organi ematopoietici*, in Schwarz Tiene E., *Manuale di pediatria*, 1988, 9 ed., Ambrosiana, Milano.
Del Principe D., Menichelli A., *Ematologia*, in Ungari S., Castello M. A., Scalamandré A., *Pediatria*, 1985, Masson, Milano.
Nathan D. G., Oski F. A., *Hematology of Infancy and Childhood*, 1981, 2 ed., Saunders, Philadelphia.
Pearson H. A., *Diseases of the Blood*, in Vaughan V. C. III, Behrman R. E. eds., *Nelson Textbook of Pediatrics*, 1987, 13 ed., Saunders, Philadelphia.
Rudolph A. M., Barnett H. L., Einhorn A. H., *Pediatrics*, 1977, 16 ed., Appleton Century Crofts, New York.
Schettini F., *Prosp. in Ped.*, 1973, **12**, 501.
Signoretti A., *Atti Congresso «Medicina '80»*, Merano, 1980.

Sistema immunitario

Il sistema immunitario specifico (immunità umorale + immunità cellulomediata) costituisce solo una parte dei sistemi di difesa dell'organismo umano verso tutto ciò che non è *self*. Tali meccanismi includono, infatti, anche i leucociti polimorfonucleati, per lo più con funzione fagocitaria, il sistema del complemento, nonché numerose sostanze aspecifiche umorali (lisozima, interferone, properdina, ferritina, fibronectina, etc.) e le barriere fisiche, come cute, mucose e ciglia mobili.

L'origine delle cellule del sistema immunitario è la stessa del comparto emopoietico (le cellule multipotenti del sacco vitellino), ma gli elementi immunocompetenti necessitano di sistemi d'attivazione funzionale specifici, che hanno sede nel timo per l'immunità cellulomediata (linfociti T), e nel fegato prima, e nel midollo osseo poi, per quella umorale (linfociti B).

Dato lo sviluppo assai contenuto dell'immunità nel corso della vita fetale, che trova peraltro una sua ragion d'essere anche nella peculiare situazione transitoria di «trapianto incompatibile» rappresentata dal feto nell'utero materno, al momento della nascita il b. può essere considerato un «immunodepresso fisiologico» (Ugazio). Nonostante ciò, il neonato è sufficientemente immunocompetente sia sul versante umorale che, soprattutto, su quello cellulare: alcune funzioni di quest'ultimo, infatti, possono essere considerate notevolmente mature già alla nascita.

Il campo dell'immunità è troppo vasto, e i continui studi portano a troppo rapide modificazioni di concetti e nozioni in precedenza considerati ben acquisiti, perché in questa sede possano essere analizzati con la dovizia di particolari che meriterebbero tutti i complessi rapporti intercorrenti tra le due branche dell'immunità specifica nonché tra queste e i diversi componenti di quella aspecifica. Alcuni aspetti peculiari meritano, tuttavia, un cenno più approfondito.

Nella tab. IV sono riportate le principali variazioni dei livelli immunoglobulinici nel corso dell'infanzia. Sono da rimarcare gli elevati valori di IgG nel neonato, che contrastano con i livelli riscontrabili a 6 mesi: il neonato, infatti, può usufruire in larga parte di IgG materne (soprattutto della classe IgG_1) passate per via transplacentare in massima parte nelle ultime settimane di gestazione; questa quota tende a decrescere progressivamente e i livelli espressi intorno ai 12 mesi di vita possono perciò essere considerati in massima parte di produzione autologa. Le IgA, sintetizzate a partire dalla XII settimana di gestazione, raggiungono tuttavia, alla nascita, livelli assai contenuti, mentre valori paragonabili a quelli dell'adulto — pur con oscillazioni nello stesso soggetto, che rendono conto dell'opportunità di ripetuti dosaggi per poter escludere o confermare un eventuale deficit — sono evidenziabili solo in una fase avanzata dell'età evolutiva (fig. 5).

Va infine ricordato che nell'infanzia, e soprattutto nei primissimi mesi di vita, la risposta anticorpale è essenzialmente di tipo primario, cioè da primo contatto con l'antigene in assenza di una preesistente memoria immunolo-

TAB. IV. LIVELLI DI IMMUNOGLOBULINE NELLE VARIE ETÀ
(da Behrman R. E., Vaughan V. C. III, *Nelson Textbook of Pediatrics*, 1987)

	IgG (mg/dl)	IgM (mg/dl)	IgA (mg/dl)	IgE (U.I./ml)
Siero				
neonato	1031 ± 200*	11 ± 5	2 ± 3	0-7,5
6 mesi	427 ± 186	43 ± 17	28 ± 18	—
12 mesi	661 ± 219	54 ± 23	37 ± 18	—
24 mesi	762 ± 209	58 ± 23	50 ± 24	137 ± 147
8 anni	923 ± 256	65 ± 25	124 ± 45	251 ± 167
16 anni	946 ± 124	59 ± 20	148 ± 63	330 ± 212
adulto	1158 ± 305	99 ± 27	200 ± 61	200†
Secrezioni				
colostro	10	61	1234	—
saliva parotidea dopo stimolo	0,036	0,043	3,9	—
saliva *in toto* non stimolata	4,86	0,55	30,4	—
succo digiunale	34	70	—	—
liquido seminale	510	90	116	—
Liquor				
normale	3 ± 1	0	0,4 ± 0,5	—
infezione purulenta	9	4	4	—
infezione virale	4	0,5	1	—

* media ± 1 deviazione standard; † valori fino a 800 U.I./ml sono normali.

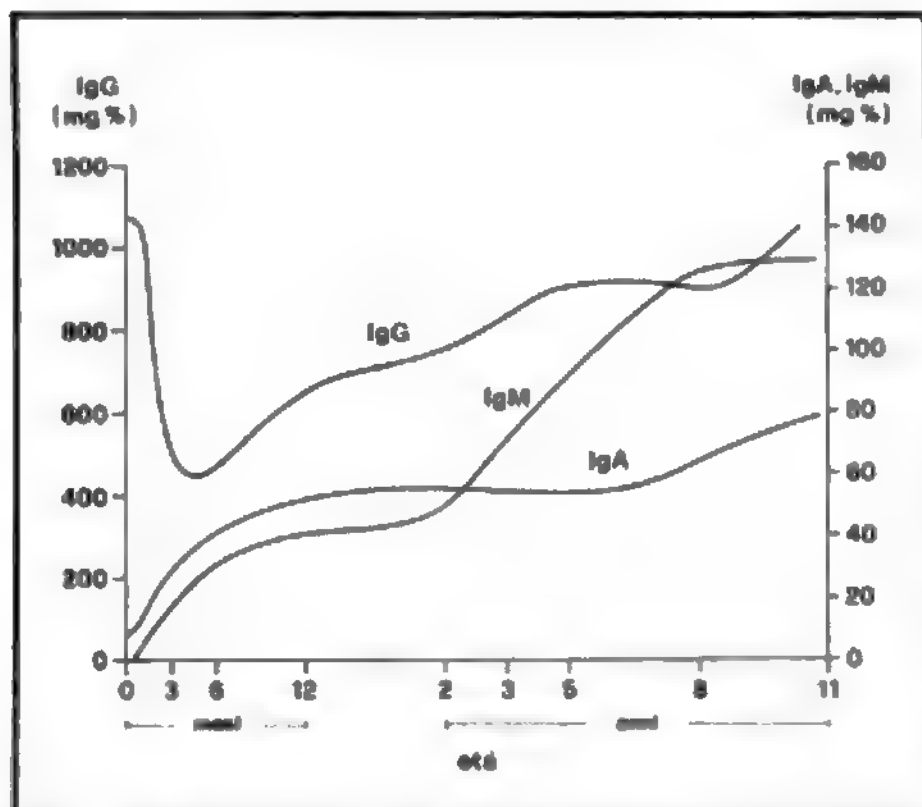



Fig. 5. Comportamento dei tassi immunoglobulinemici nelle prime età della vita. (*Da Schwartz Tiene, ridisegnata*).

gica, ed è pertanto meno pronta e meno efficiente delle risposte secondarie, che iniziano ad apparire man mano che l'individuo accumula esperienza sul mondo antigenico circostante.

L'immunità cellulomediata fa la sua comparsa a 6 settimane di vita intrauterina, e alla XVIII settimana dal 56 al 90% dei linfociti T ha acquisito la capacità di formare rosette E, funzione che è sotto l'influenza del timo. Nello stesso periodo appare ben sviluppata anche la proprietà funzionale di blastizzare a contatto con mitogeni quali la fitoemoagglutinina (PHA), nonché la risposta linfocitaria mista (*mixed lymphocyte reaction*, MLR), cioè la capacità dei linfociti di blastizzare quando posti a contatto con cellule allogeniche; i linfociti del fegato fetale acquistano tale proprietà a $7^1/_2$ settimane di gestazione, vale a dire assai più precocemente della risposta alla PHA: la precocità della MLR è verosimilmente legata all'importante azione che essa svolge in termini di autoprotezione del feto nei confronti delle cellule materne.

Tardiva è invece la comparsa della citotossicità anticorpomediata, che solo dopo i primi anni di vita raggiunge i livelli propri dell'adulto.

I principali effettori dell'immunità aspecifica sono anch'essi deficitari in quantità e/o in capacità funzionale nel corso delle prime età della vita, e tendono alla normalizzazione solo verso il 12° mese. Così, per quanto riguarda il complemento, C3 e C4 compaiono precocissimamente in gravidanza (prima ancora delle immunoglobuline) e si situano a livelli funzionalmente efficaci già alla nascita, mentre le restanti frazioni complementari, così come l'attività emolitica totale del siero, sono piuttosto basse nel neonato e raggiungono la piena efficienza solo verso il 6° mese di vita: questo è uno dei motivi che rendono il neonato e il lattante particolarmente suscettibili alle infezioni. Altri fattori di rischio in tal senso sono rappresentati dalla ridotta risposta chemiotattica dei neutrofili (ma non dei monociti) e dalla diminuita capacità fagocitaria: quest'ultima è probabilmente causata da un deficit di attività opsonizzante del siero, dipendente dai bassi livelli di immunoglobuline e di alcune frazioni del complemento nei primi mesi di vita. La funzionalità dei fagociti, tuttavia, migliora già nell'arco delle prime settimane di vita extrauterina.

Bibliografia

Bardare M., *Le sindromi da immunodeficienza*, in Schwartz Tiene E., *Manuale di pediatria*, 1988, 9 ed., Ambrosiana, Milano.
Ugazio A. G., *Il bambino immunodepresso: perché lo è e come va difeso*, in *Selecta Pediatrica*, vol. 4, 1983, Ed. Mediche Italiane, Pavia.

ARMANDO SIGNORETTI E ANDREA VANIA

L'ALIMENTAZIONE NEL BAMBINO

SOMMARIO

Fabbisogno calorico

Il *fabbisogno energetico* nei b. sotto i 10 anni di età viene tuttora calcolato in base non tanto al dispendio quanto all'assunzione giornaliera riscontrata nelle varie fasce di età.

Ogni riferimento viene fatto in base all'accrescimento in peso e statura in rapporto all'età, secondo le tavole in percentili o le medie della popolazione.

Nella tab. V sono riportati i livelli di assunzione giornalieri raccomandati di energia e di proteine per soggetti da 0 a 12 anni con riferimento al peso e alla statura, separatamente per i due sessi (LARN 1986-87; Livelli di Assunzione Raccomandati di Nutrienti [per la popolazione italiana]).

Le ricerche degli ultimi anni sull'alimentazione *ad libitum* del b., specie nel 1° anno di vita, hanno messo in evidenza una notevole variabilità della quota calorica ingerita, in rapporto con la densità calorica dell'alimento, la digeribilità, il gusto, la consistenza e, non ultimo, l'atteggiamento del personale preposto all'alimentazione.

È stata riconfermata l'importanza del costo energetico per la crescita, specie nel 1° semestre di vita, dato dalla sommatoria del valore energetico del tessuto formato e dal costo energetico della sua sintesi.

TAB. V. LIVELLI DI ASSUNZIONE GIORNALIERI RACCOMANDATI PER L'ENERGIA E LE PROTEINE SECONDO IL PESO E LA STATURA

(LARN, 1986-87)

Età anni	Statura cm	Peso kg	Energia kcal	Proteine g
Maschi				
0,00-0,25	54	4,7	550	11
0,25-0,50	64	7,0	770	13
0,50-0,75	69	8,5	810	21
0,75-1,00	74	9,7	980	21
1-3	93	14	1450	24
4-6	112	20	1850	31
7-9	129	27	2100	41
10-12	145	37	2250	55
Femmine				
0,00-0,25	53	4,3	500	9
0,25-0,50	62	6,3	630	11
0,50-0,75	68	8,0	760	19
0,75-1,00	72	9,1	920	19
1-3	91	13	1350	22
4-6	111	19	1650	29
7-9	128	27	1900	41
10-12	146	38	2000	57

I valori proposti dalla FAO-OMS sono, rispettivamente, di 5,7; 9,3 e 4,3 kcal per g di proteine, lipidi e glicidi.

Data la difficoltà di conoscere con precisione la composizione del tessuto formato, è stato valutato in modo approssimativo un valore di circa 5 kcal per g di peso.

L'apporto energetico riferito al peso corporeo secondo il Comitato FAO-OMS diminuisce dal 3° al 6° mese per mantenersi allo stesso livello fino a 9 mesi, ricominciando ad aumentare verso l'anno. I valori sono inferiori a quelli dello stesso Comitato FAO nel 1971.

Nei b. dopo il 3°-4° anno i valori proposti, sempre dalla FAO-OMS, sono un po' inferiori a quelli del passato.

Fabbisogno proteico

La questione della quota ottimale proteica nelle varie età del b. rimane tra le più controverse.

L'espressione del fabbisogno proteico in termini rigidamente numerici è stata sottoposta a varie critiche, sia per l'influenza esercitata dall'apporto calorico globale, sia per i vari fattori che modificano l'utilizzazione delle proteine, quali la digeribilità, la composizione qualitativa in aminoacidi, la quantità in N proteico globale giornaliero, l'apporto vitaminico e in sali della dieta, le condizioni fisiopatologiche del soggetto.

A partire dal 6° mese di vita il concetto oggi adottato è quello di *apporto proteico di sicurezza*, che corrisponde alla quantità di proteine necessarie per coprire i bisogni fisiologici e mantenere in buona salute la quasi totalità delle persone considerate, cioè una quantità superiore al bisogno medio.

Nel lattante, il criterio per conoscere tale fabbisogno è rimasto ancora quello di misurare il latte consumato da lattanti al seno con accrescimento ottimale. Questa metodica ha recentemente messo in discussione le cifre del passato, da un lato per la notevole varietà osservata nei consumi, dall'altro per la migliore conoscenza della ridotta quota di proteine del latte muliebre, 0,9-0,7 g/100 ml rispetto ai valori dati nel passato (1,2 g/100 ml).

Il tasso medio proteico del latte muliebre maturo è considerato dal rapporto FAO-OMS (1986) uguale a 1,5 g/100 ml, compresa una quota di N non proteico (circa il 20% del totale). Nella tab. VI sono messi a confronto i dati proposti dal Comitato FAO-OMS calcolati secondo i dati Wallgren e Whitehead con quelli più recenti di Butte e Garza (1985).

Dopo l'età di 4 mesi non si hanno dati sufficienti per lattanti al seno.

Il Comitato FAO-OMS ha proposto per i soggetti dopo il 6° mese, fino a 10 anni, un bisogno di mantenimento di N di 80-118 mg/kg/*die*.

La quantità di N è stata aumentata nei LARN di un 50% per assicurare un margine fisiologico di sicurezza. Ciò in base all'osservazione che si hanno fluttuazioni giornaliere nella velocità di crescita, quindi nella deposizione di N che l'organismo è incapace di mettere in riserva per futuri usi. Il bisogno per la crescita va corretto considerando un'efficienza di utilizzazione delle proteine, nella dieta italiana, del 70% circa.

Fabbisogno proteico ed energetico

In epoca relativamente recente è stato sottolineato il fatto che l'utilizzazione e il metabolismo delle proteine sono influenzati dal fabbisogno energetico almeno in 2 modi:

a) esiste una correlazione fra livello energetico e bilancio di N, nel senso che un apporto energetico inferiore al bisogno comporta una perdita di proteine tessutali nell'adulto e una compromissione della crescita nel b.;

TAB. VI. APPORTO PROTEICO FINO A 4 MESI

Età mesi	Apporto proteico g/*die*	Peso kg	Apporto proteico medio	
			g/kg/*die**	g/kg/*die***
Maschi				
0-1	9,35	3,8	2,46	1,6
1-2	9,15	4,75	1,93	1,1
2-3	9,75	5,60	1,74	1,0
3-4	9,45	6,35	1,49	0,9
Femmine				
0-1	8,6	3,6	2,39	
1-2	8,4	4,35	1,93	
2-3	9,0	5,05	1,78	
3-4	8,7	5,7	1,53	

* secondo FAO-OMS, 1986.
** secondo Butte e Garza, 1985.

b) un apporto calorico insufficiente compromette l'utilizzazione delle proteine fornite con la dieta, cioè una quota più o meno grande delle proteine viene utilizzata a scopo energetico.

Si ribadisce così il concetto che la copertura del bisogno energetico ha una posizione prioritaria in tutta l'economia del giovane organismo in fase di crescita.

Aminoacidi essenziali e non essenziali

Il tempo e l'esperienza hanno mostrato che la distinzione tra *aminoacidi essenziali* e *non essenziali* non è sempre così netta: alcuni aminoacidi non essenziali per l'adulto lo sono sicuramente per le prime età, altri possono esserlo in alcune affezioni, ad es. del fegato o del rene (ad es., l'istidina) e in molti errori congeniti del metabolismo.

La taurina e la cistina sembrano essere essenziali nei neonati di basso peso e l'istidina è essenziale nel lattante nei primi mesi di vita.

È stato segnalato che il rapporto aminoacidi essenziali/aminoacidi totali nella dieta si riduce con l'età, come pure che esiste uno scambio continuo fra i costituenti proteici dei tessuti e quelli assunti con gli alimenti impegnati, non solo con la crescita, in un continuo rinnovamento.

Alcuni procedimenti tecnici impiegati nella preparazione degli alimenti per il b., come il riscaldamento troppo spinto, possono alterare la disponibilità di alcuni aminoacidi, ad es. della lisina e dell'arginina.

La possibilità del coinvolgimento della flora intestinale, specie del colon, nelle sintesi di alcuni aminoacidi, utilizzando, ad es., l'urea, è stata riconosciuta da più AA. non solo nell'animale da esperimento.

Glicidi

In questi ultimi anni è stato ribadito il consiglio della gradualità dell'inserimento degli amidi nel divezzamento del lattante, come pure di non usare amido contenente glutine prima del 4° mese. Particolare importanza è stata data agli oligosaccaridi, cioè a un gruppo di sostanze che all'idrolisi liberano da 2 a 10 unità monosaccaridiche per molecola, prevalentemente D-glicoso, fruttoso e galattoso. Quelli di maggiore interesse pediatrico sono derivati dall'idrolisi dell'amido (di solito di mais), quali destrine e maltodestrine.

Questi polimeri del glicoso sono utilizzati per fornire calorie specie nei b. sotto peso, usando materiale a bassa osmolarità ed evitando così il richiamo di troppa acqua

TAB. VII. VALORI PER GLI OLIGOMINERALI IN FUNZIONE DELL'ETÀ
(valori in mg) (RDA, 1980)

	Età anni	Cu	Mn	F	Cr	Se	Mo
Lattanti	0-0,5	0,5-0,7	0,1-0,5	0,1-0,5	0,01-0,04	0,01-0,04	0,03-0,0
	0,5-1	0,7-1,0	0,7-1,0	0,2-1,0	0,02-0,06	0,02-0,06	0,04-0,0
Bambini	1-3	1,0-1,5	1,0-1,5	0,5-1,5	0,02-0,08	0,02-0,08	0,05-0,1
	4-6	1,5-2,0	1,5-2,0	1,0-2,5	0,03-0,12	0,03-0,12	0,06-0,1
Adolescenti	7-10	2,0-2,5	2,0-3,0	1,5-2,5	0,05-0,20	0,05-0,20	0,10-0,3
	11 +	2,0-3,0	2,5-5,0	1,5-2,5	0,05-0,20	0,05-0,20	0,15-0,5
Adulti		2,0-3,0	2,5-5,0	1,5-4,0	0,05-0,20	0,05-0,20	0,15-0,5

nell'intestino, senza alterare il sapore naturale, quando il volume gastrointestinale deve essere limitato, ad es. per anoressie gravi o malassorbimenti vari.

Bisogna ricordare che nel latte muliebre gli oligosaccaridi rappresentano circa il 10% della quota glicidica totale.

Lipidi

L'importanza di un apporto adeguato di lipidi nella dieta del lattante e del b. in favore del suo equilibrio metabolico e anabolico, nonché come fonte di risparmio calorico, è ormai decisamente acquisita in base a ricerche clinicosperimentali.

Le ricerche sugli acidi grassi essenziali (AGE) si sono arricchite di nuovi dati circa il valore del rapporto fra ac. linoleico e ac. linolenico; il primo, precursore dell'ac. arachidonico (C20:4); il secondo, dell'ac. eicosapentaenoico (EPA C20:5) e docosaesenoico (C22:6). Vengono così oggi distinte 2 famiglie di acidi grassi polienoici essenziali: *a*) quella dell'ac. linoleico (C18:2-n6); *b*) quella dell'ac. linolenico (C18:3-n3); essi sono di notevole importanza per la formazione delle prostaglandine e di altre biostrutture.

Negli ultimi LARN viene raccomandato per le due famiglie n6/n3 un rapporto diverso secondo l'età: 3:1 nel lattante, 5:1 nei giovani, 5-10:1 negli adulti. La trasformazione dei due precursori in acidi grassi essenziali polinsaturi allungati (EPUFA) è dovuta ad alcune desaturasi particolari che si riducono con l'età.

L'apporto dietetico dei singoli AGE e EPUFA non è equivalente e, inoltre, gli acidi C20:5 n3 e C22:6 n3 di origine esogena sono incorporati più facilmente nei lipidi. Il fabbisogno minimo di ac. linoleico nel lattante sano è valutato intorno all'1% della quota calorica globale (ESPGAN: Societa Europea di Gastroenterologia Pediatrica e Nutrizione).

Molti latti adattati di uso comune nell'alimentazione artificiale hanno un contenuto di ac. linoleico da 3 a 5 volte superiore a quello del latte di donna. Ogni eccesso di acidi grassi polinsaturi aumenta il fabbisogno di Vit. E.

Oligominerali essenziali

Sono quegli elementi richiesti in misura minima, ma la cui assunzione deficitaria si accompagna a deterioramento di una o più funzioni e la cui aggiunta nei limiti fisiologici previene o cura queste alterazioni.

Per ciascun elemento esiste un *range* di sicurezza entro il quale l'omeostasi mantiene ottime concentrazioni tessutali e valide funzioni, *range* che ha trovato espressione per la prima volta nelle RDA del 1980 e, per alcuni, l'inclusione negli ultimi LARN: così, Cu, Mn, Se, Cr e F.

Circa Fe, I e Zn, già presenti nell'ed. precedente non ci sono novità salienti; da segnalare invece per gli altri i valori riferiti nella tab. VII tratti dalla RDA (*Recommended Daily Allowance*; 1980) e da considerare come indicativi.

Vitamine

Per le vitamine non esistono grosse novità a parte l'inserimento nelle tabelle dei LARN delle Vit. B_6, Vit. E e Vit. K.

Circa la Vit. B_6 le indicazioni sono state calcolate tenendo conto della quota proteica ingerita, con valori che, nell'età infantile, vanno da 0,3 a 0,6 mg/*die*.

La Vit. E è valutata a 3-6 mg/*die* in rapporto al consumo di acidi grassi polinsaturi.

Per la Vit. K, nei LARN si suggerisce un supplemento di 12-25 μg/*die* nel neonato allattato al seno o di 1 mg per via i. m. alla nascita e di 10 μg/*die* nelle età successive.

Bibliografia

Butte N. F., Garza C., *Energy and Protein Intakes of Exclusively Breast-Fed Infants During the First Four Months of Life*, in Gracey M., Falkner F. eds., *Nutritional Needs and Assessment of Normal Growth*, 1985, Nestlé Nutrition, Raven, New York.

FAO-OMS, *Besoins énérgétiques et besoins en protéins*, Rap. 724, 1986, Genève.

Hambraeus L., *Nutr. Abstr. Rev.*, 1984, **54**, 219.

S.I.N.U., *Livelli di assunzione giornalieri raccomandati di energia e nutrienti per la popolazione italiana (LARN)*, 1986-87.

Whitehead R. G., Paul A. A., *Human Lactation, Infant Feeding, and Growth: Secular Trends*, in Gracey M., Falkner F. eds., *Nutritional Needs and Assessment of Normal Growth*, 1985, Nestlé Nutrition, Raven, New York.

Wollderen B. F., *Nutr. Abstr. Rev. (Ser. A)*, 1987, **57**, 127.

GIORGIO MAGGIONI

Errata-corrige

Vol. II, col. 1868, riga 7ª del paragrafo 5. *Diffusione*: al posto di CO *leggasi* O_2.

BARBITURICI [v. vol. II, col. 1910]

Introduzione

L'ac. barbiturico è un prodotto della sintesi dell'urea con l'ac. malonico. Come è noto l'ac. barbiturico è di per sé inattivo: solo i derivati bisostituiti del carbonio in posizione 5 hanno importanza farmacologica (tab. I); nel caso del tiopentale si ha anche la sostituzione dell'idrogeno dell'azoto in posizione 3 con un atomo di ossigeno e la sostituzione dell'atomo di ossigeno del carbonio 2 con un atomo di solfo (tiobarbiturici).

Studi recenti suggeriscono che gli effetti sedativoipnotico e anticonvulsivante dei barbiturici siano correlati con la loro capacità di intensificare l'azione di inibizione sinaptica del GABA (v. γ-AMINOBUTIRRICO ACIDO*). Sul S.N.C. i b. esercitano una azione sedativa specifica che varia, in rapporto alle caratteristiche del b., ai dosaggi e alla via di somministrazione, dalla lieve sedazione fino alla narcosi.

TAB. I. CLASSIFICAZIONE E FARMACOCINETICA DEI BARBITURICI

D.C.I.	N.R. (*non distribuiti in Italia)	Sostituenti in posizione 5	Legame con le proteine	Emivita plasmatica (h)		Inizio della azione	Durata della azione	Escrezione / % di escrezione immodificata
				range	media			
Lunga azione								
Fenobarbitale	Luminale Luminalette Gardenale	fenil-etil	50%	53-150 (40-70 nei bambini)	79	60 min	10-12 h	renale/25-50
Azione intermedia								
Amobarbitale	Amytal* Etamyl*	etil-isoamil	61%	16-40	25	45-60 min	6-8 h	renale/ ≤ 1
Azione breve								
Pentobarbitale	Nembutal*	etil-1-metilbutol	60-70%	15-50		10-15 min	3-4 h	renale/ < 1
Secobarbitale	Immenoctal* Seconal*	allil-1-metilbutol	46-70%	15-40	28	10-15 min	3-4 h	renale/5
Azione ultrabreve								
Tiopentale	Pentothal Sodium Farmotal	5-etil-1-metilbutol e 2-tio	72-86%	2,4-14,6 min	8,5 min	30-60 sec	10-30 min	renale

Farmacocinetica e metabolismo

Rapidamente assorbiti per via intestinale, i b. si legano alle proteine plasmatiche in modo molto variabile (tra il 5% [barbitale] e l'86% [tiopentale]). In rapporto al loro livello di liposolubilità, i vari b. possono avere ampie variazioni nei tempi e nell'entità della loro distribuzione cerebrale. Anche l'emivita plasmatica ha ampie oscillazioni (tra 2,4 min e 150 h). L'emivita plasmatica di un b., tuttavia, data la molteplicità dei parametri farmacodinamici, è un indicatore piuttosto impreciso della sua azione farmacologica. I b. attraversano la placenta e vengono escreti nel latte materno. I b. sono dializzabili. Nella tab. I sono riassunti i dati relativi alla classificazione e alla farmacocinetica dei b.

Indicazioni

Oggi le *indicazioni per l'uso ipnoinducente dei b. sono estremamente limitate*, data la maggiore specificità e minore tossicità delle benzodiazepine. In effetti i b., essendo farmaci ipnotici notevolmente potenti, presentano, nell'uso clinico quotidiano, una serie di gravi inconvenienti: tossicità elevata, facile sviluppo di dipendenza farmacologica con tendenza all'aumento delle dosi, alterazioni della vigilanza e della *performance* diurna, rischio di *overdose*. Possono ancora trovare qualche indicazione in campo psichiatrico per il trattamento di insonnie gravi e persistenti, in disturbi psicotici (eccitamento maniacale, psicosi schizofreniche acute), usualmente in associazione con fenotiazine.

Il fenobarbitale trova invece fondamentale indicazione nel trattamento dell'epilessia (v. ANTIEPILETTICI FARMACI*; EPILESSIA*).

I tiobarbiturici sono impiegati, per la rapidità dell'effetto, nell'anestesia generale (v. ANESTESIA CHIRURGICA*).

L'amobarbitale è impiegato per via parenterale in narcoanalisi e narcoterapia.

Controindicazioni

I b. sono controindicati nello stato di coma, di shock e in tutte le situazioni nelle quali vi sono condizioni di depressione dell'attività del S.N.C. I b. sono anche controindicati nei pazienti con porfiria acuta intermittente. Sono inoltre da usarsi con estrema cautela nelle malattie respiratorie, cardiache e renali. Non vanno usati infine in tutti i casi nei quali il paziente abbia manifestato tendenza alla dipendenza da farmaci o droghe psicoattive. Nei soggetti anziani o in cattive condizioni generali danno con facilità fenomeni di accumulo.

I b. attraversano la placenta e sono capaci di determinare malformazioni congenite e quindi deve essere attentamente valutato il rapporto rischio/beneficio quando il medicamento venga richiesto in situazioni patologiche particolari. L'uso nel III trimestre di gravidanza può determinare sintomi da astinenza nel neonato. L'uso del fenobarbitale può determinare anche una grave sindrome emorragica nel neonato (profilassi con Vit. K).

Modalità di somministrazione e dosi

La somministrazione dei b. come ipnotici è usualmente quella orale alle dosi di 100-200 mg in dose unica serale. Talvolta, in casi di grave insonnia psicotica e rifiuto all'assunzione di farmaci, può essere utilizzata la via i.m. ai medesimi dosaggi.

Per le dosi impiegate nel trattamento dell'epilessia con fenobarbitale v. ANTIEPILETTICI FARMACI*; EPILESSIA*.

Per le dosi del tiopentale, impiegate in anestesia generale, si rinvia alla voce ANESTESIA CHIRURGICA*.

Effetti indesiderati

L'effetto più frequente è l'ipersedazione con riduzione della *performance* psicomotoria. Inoltre, l'uso dei b. come ipnotici si associa a vari disturbi soggettivi quali cattivi risvegli, alterazione della cenestesi, cefalee mattutine, sensazione di stordimento, etc. Infine, essi hanno una azione depressiva sui centri respiratori e cardiocircolatori che tende a svilupparsi con effetto sommatorio. I b. danno infine con facilità farmacodipendenza, con fenomeni spiccati e persistenti di ansia e di «insonnia di rimbalzo» alla sospensione. In alcuni casi possono osservarsi effetti di eccitamento paradosso.

Intossicazione acuta: la dose letale varia con il tipo di b. e con modalità di assunzione, associazione con alcol, benzodiazepine, etc. Occorre svuotare lo stomaco anche fino ad alcune ore dopo l'ingestione del b.; somministrare solfato di sodio 15-30 mg; assistere la respirazione; somministrare ossigeno; reidratare il paziente; nei casi particolarmente gravi ricorrere alla emodialisi o alla peritoneodialisi.

Interazioni di rilevanza clinica

I b. agiscono sinergicamente con le sostanze ad azione sedativa sul S.N.C. quali benzodiazepine, neurolettici, meprobamato, anestetici generali, alcol. Tra le interazioni con altri farmaci citiamo: *a*) diminuiscono gli effetti del paracetamolo aumentandone la epatotossicità; *b*) diminuiscono

l'attività degli estrogeni e dei contraccettivi orali; *c*) diminuiscono l'attività dei cortisonici, della doxiciclina, della griseofulvina, della chinidina, della Vit. D.

Bibliografia

Drug Information 87, American Hospital Formulary Service, Bethesda.
Ferri S., Govi E.: *Sedativi e ipnotici*, in Genazzani E. *et al.*, *Trattato di farmacologia e chemioterapia*, 1983, USES, Firenze.
Goodman & Gilman, *Le basi farmacologiche della terapia*, 7 ed., 1987, Zanichelli, Bologna.
USP Drug Information, 1985, 5 ed., U. S. Pharmacopoeial Convention, Rockville, Maryland.

RED.

BASEDOW, MORBO DI [v. vol. II, col. 1943]

Nel 1986 è stato pubblicato un ampio studio pluricentrico (17 centri di ricerca) sull'ipertiroidismo in Europa [6 Paesi compresa l'Italia (centro di Pisa)]. Da questo studio (D. Reinwein *et al.*, 1986), è risultato che, nell'ambito degli ipertiroidismi, il morbo di Basedow figura con frequenza media del 59,6%, ma con ampie variazioni tra i vari Paesi: 42,9% a Berna; 73,3% a Pisa; 79,6% ad Atene.

Viene attualmente definita m. di B. quella malattia autoimmune che è caratterizzata da «gozzo tossico diffuso con oftalmopatia infiltrativa e/o livelli misurabili di *TBII*» (= immunoglobuline inibenti il legame del TSH ipofisario alla tiroide: v. sotto); con 2 varianti piuttosto rare: la *T_3-tossicosi*, in cui sono aumentati nel sangue i livelli di T_3 ma non quelli di T_4, e la *T_4-tossicosi*, in cui sono aumentati nel sangue i livelli di T_4 ma non quelli di T_3.

Del tutto diverso, invece, è l'*ipertiroidismo da secrezione inappropriata di TSH*, giacché, in questi casi, rari (ma che oggi lo sono sempre di meno), l'ipertiroidismo — con gozzo eventualmente anche multinodulare, ma senza esoftalmo — non è dovuto, come nel m. di B., a immunoglobuline autoanticorpali che obbligano la tiroide a iperfunzionare (con blocco secondario della secrezione ipofisaria di TSH), ma dipende da un'ipersecrezione ipofisaria di TSH, che persiste nonostante l'elevato livello di ormoni tiroidei circolanti; il che può essere ricondotto o a insensibilità ipofisaria agli ormoni tiroidei, o a un tumore ipofisario TSH-secernente (cfr. V. Patrono, 1981).

Questa particolare forma di ipertiroidismo (la cui conoscenza è iniziata negli anni '70) appare importante dal punto di vista dottrinale. Recentemente, infatti, K. Kamoi *et al.* (1985) hanno descritto un caso eccezionale di secrezione inappropriata di TSH (il terzo della letteratura) in cui, 10 mesi dopo l'asportazione di un tumore ipofisario TSH-secernente e la conseguente guarigione dell'ipertiroidismo, è comparso un vero e proprio m. di B., con assenza di TBII, ma con presenza di altri autoanticorpi verso la tiroide. La storia naturale dei rari casi, come quello di K. Kamoi *et al.* (1985), dimostra pertanto la possibilità che un eccesso di TSH ipofisario possa «rivelare» o dare il via al m. di B., in soggetti già predisposti (V. Patrono, 1981). L'ipertiroidismo da inappropriata secrezione di TSH va sospettato e riconosciuto in tempo, specie nella sua forma tumorale, differenziandolo dall'ipertiroidismo del m. di B.: infatti, il non pensare a questa particolare forma di ipertiroidismo fa sì che i tumori ipofisari causali possano svilupparsi enormemente (per il ritardo della diagnosi), con le prevedibili conseguenze per i malati (R. J. Comi *et al.*, 1987).

Il m. di B. può trovarsi associato ad altre malattie autoimmuni, nel perimetro concettuale dell'*APS* (*Autoimmune Polyglandular Syndrome*); in particolare, dell'APS di tipo II (associazione di tireopatie autoimmuni con morbo di Addison e/o con diabete mellito di tipo I, insulinodipendente) (M. Neufeld *et al.*, 1981). Naturalmente, è necessaria una predisposizione geneticamente determinata perché la malattia si concreti: anche se, abitualmente, non sono identificabili il fattore o i fattori capaci di dare il via agli avvenimenti che si concretano nella formazione di autoanticorpi capaci di stimolare la tiroide, interagendo con i recettori tiroidei del TSH ipofisario (TSAb = anticorpi tireostimolanti, detti anche TSI = immunoglobuline tireostimolanti).

Al riguardo, è bene precisare che: *a*) tipizzando il sistema HLA, sembra essere riconoscibile una netta prevalenza di HLA-B8 e HLA-DR3 tra i basedowiani con oftalmopatia e/o TSAb (che mostrano in circolo la presenza di immunoglobuline inibenti il legame del TSH ipofisario alla tiroide, TBII); una prevalenza, invece, di HLA-DR5 tra i basedowiani senza oftalmopatia e senza TBII in circolo (H. Schleusener *et al.*, 1983); *b*) dei vari sistemi antigene-anticorpo coinvolti nella patogenesi delle tireopatie autoimmuni, i più facili a titolarsi sono i TAb (anticorpi diretti verso la tireoglobulina) e i MAb (anticorpi diretti verso gli antigeni microsomali della tiroide), ma questi — quando riconoscibili a buon titolo — sono *markers* generici delle tireopatie autoimmuni; viceversa, più specifici del m. di B. sono gli anticorpi capaci di stimolare la tiroide obbligandola a iperfunzionare (TSAb = TSI), tanto che, nello studio dei basedowiani, i più preferiscono il loro dosaggio (piuttosto difficile), spesso sostituito, per ragioni tecniche, dal dosaggio degli TBIAb (= TBII) (e sembra oramai dimostrato che gli TSAb, o TSI, interreagiscono con il sito recettoriale dove avviene il legame del TSH ipofisario con

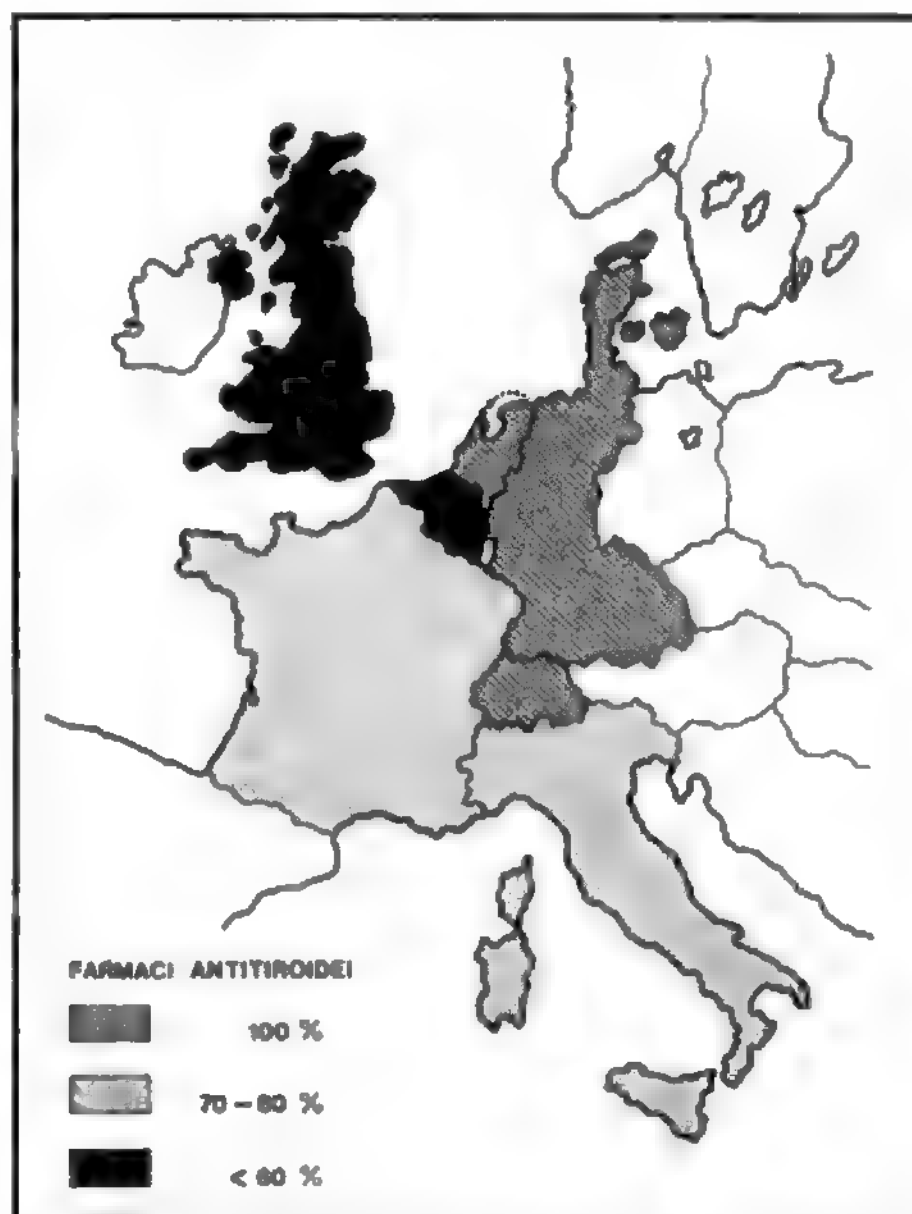



Fig. 1. Distribuzione geografica della frequenza percentuale del trattamento iniziale del m. di B. con farmaci antitiroidei.

la tiroide [G. Damante *et al.*, 1987]); *c*) mentre la ricerca dei TAb e dei MAb è estremamente utile per il riconoscimento della patogenesi autoimmune delle tireopatie, la ricerca dei TSAb e dei TBIAb non serve — tranne casi eccezionali — per la diagnosi di m. di B. (tanto è chiaro, abitualmente, il quadro clinico e di laboratorio), ma può essere utile per valutarne meglio la prognosi, soprattutto al fine di una migliore condotta terapeutica.

In tema di *terapia*, restano sul tappeto due grossi problemi: 1) la scelta tra terapia farmacologica, terapia chirurgica e terapia con radioiodio; 2) la scelta dei criteri di laboratorio per presumere la guarigione della malattia e/o per prevederne una ricaduta.

1) Nel 1987, D. Glinoer *et al.* hanno pubblicato i risultati di un'inchiesta internazionale sulla terapia del m. di B. Dall'esame delle risposte ai questionari inviati a tutti i Paesi aderenti all'ETA (European Thyroid Association), gli AA. hanno tratto i risultati riportati nelle figg. 1 e 2, dalle quali si evince con chiarezza che esistono grandi differenze nelle preferenze dei vari Paesi (fig. 1). Con questa pregiudiziale limitativa, la fig. 2 indica che: *a*) nella maggior parte della casistica non selezionata, la terapia di prima scelta è costituita dall'impiego dei *farmaci antitiroidei* (v. ANTITIROIDEI FARMACI*) (77% dei casi), seguita a lunga distanza dalla terapia *chirurgica* (22% dei casi) e dalla terapia con *radioiodio* (1% dei casi); *b*) nella casistica differenziata, i farmaci antitiroidei vengono adoperati soprattutto nei casi con gozzo piccolo o non ancora rilevabile, quando l'ipertiroidismo è grave, quando i pazienti sono maschi, o quando sono giovani; la terapia chirurgica viene

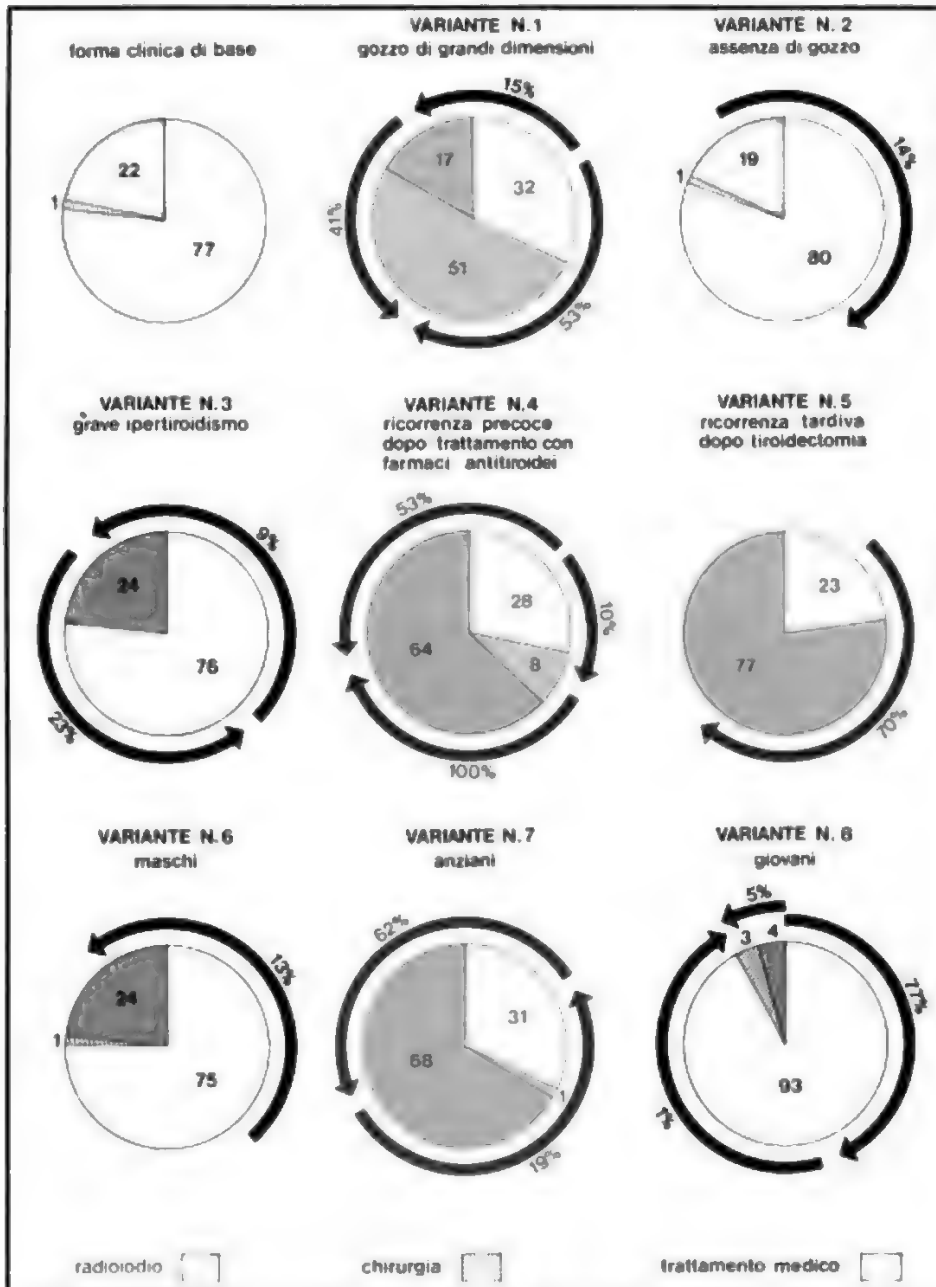



Fig. 2. Frequenza delle scelte terapeutiche operate dai medici curanti in caso di m. di B. classico (*quadrante in alto a sinistra*) e in caso di diverse varianti patologiche. Le frecce rappresentano le variazioni di scelta terapeutica. I numeri all'esterno delle frecce indicano le percentuali di medici che hanno modificato la loro scelta terapeutica.

adoperata soprattutto quando il gozzo è grande e/o nodulare, più di rado come seconda terapia, nei casi in cui la malattia recidiva facilmente dopo trattamento farmacologico; la terapia con radioiodio viene adoperata soprattutto come seconda terapia nei pazienti in cui la malattia recidiva facilmente dopo terapia farmacologica o chirurgica, specie se i pazienti sono anziani.

Comunque, a coloro che preferiscono ancora la terapia con radioiodio (e sono soprattutto molti clinici anglosassoni) penso convenga ricordare — tra l'altro — che i *follow-up* a lungo termine hanno permesso di precisare che, all'11° anno di osservazione, un *ipotiroidismo iatrogenico* — che sostituisce il precedente ipertiroidismo! — è osservabile nel 76% dei pazienti trattati con radioiodio, nel 27% dei pazienti trattati chirurgicamente e solo nel 2% dei basedowiani trattati con farmaci antitiroidei (V. Sridama *et al.*, 1984).

Quando per la terapia si ricorre a questi ultimi, la maggior parte dei clinici dà la preferenza al *metimazolo* e al *carbimazolo*, nonostante alcuni potenziali vantaggi del *propiltiouracile*. Rimandando per maggiori notizie alla voce ANTITIROIDEI FARMACI, qui è sufficiente segnalare che, relativamente alla posologia, tra i clinici dell'ETA prevalgono coloro che adoperano inizialmente un dosaggio giornaliero di 30 mg di metimazolo o di carbimazolo. Successivamente, *a*) il 55% degli AA. preferisce ridurre la posologia, sulla guida dei dati clinici e di laboratorio; *b*) il 45% preferisce mantenere elevato il dosaggio dei farmaci antitiroidei, aggiungendo *ormoni tiroidei*, nella presunzione (non dimostrata con sicurezza) che, così operando, i risultati siano migliori. (Secondo i dati di D. Glinoer *et al.*, 1987, in Italia, prevale la prima tendenza).

2) Appare comunque ormai accettato che nessuno dei 3 tipi di terapia è ideale, nonostante che ognuno di essi — con meccanismi vari — riduca l'offerta di antigeni tiroidei e quindi la formazione di TSAb. D'altra parte, nessuna delle terapie adottabili appare offrire la sicurezza di una guarigione stabile, pur essendo sufficientemente elevate le percentuali di guarigioni possibili, ma non sempre prevedibili. Infatti, non ci sono ancora prove sicure, ma soltanto criteri di probabilità, per presumere la guarigione del m. di B. nel singolo caso clinico; e questi criteri di probabilità sono dati soprattutto dalla normalizzazione del titolo di anticorpi verso la tiroide, dalla normalizzazione della risposta del TSH ipofisario al TRH ipotalamico, dal ritorno della sopprimibilità funzionale della tiroide dopo carico di T_3. Va infine aggiunto, per la sua estrema semplicità, lo studio del rapporto tra il livello ematico della T_3 (in ng) e quello della T_4 (in µg), giacché un valore superiore a 20 indicherebbe facilità di ricaduta, mentre un valore inferiore a 20 lascerebbe presumere la possibilità di una lunga remissione o della guarigione (J. Takamatsu *et al.*, 1986).

A proposito del rapporto T_3/T_4, giova segnalare che il suo studio è stato fondato dagli AA. giapponesi sull'osservazione che esistono basedowiani i quali, nel corso della terapia, presentano aumento del gozzo e valori persistentemente elevati di T_3 ematica, di fronte a normali o bassi valori della T_4 (forse per aumento dell'attività T_4-5'-deiodinasica della tiroide, indotto dagli alti livelli ematici degli TSAb): basedowiani, questi, che difficilmente hanno una remissione completa e definitiva della malattia, qualunque sia la terapia.

Bibliografia

Comi R. J., Gesundheit N. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1987, **317**, 12.
Damante G., Foti D. *et al.*, *Metabolism*, 1987, **36**, 768.
Glinoer D., Hesch D. *et al.*, *Acta Endocrinol.* (Kopenh.), 1987, **115** (Suppl.), 285.
Kamoi K., Mitsuma T. *et al.*, *Acta Endocrinol.* (Kopenh.), 1985, **110**, 373.
Neufeld M., Maclaren N., Blizzard R. M., *Medicine*, 1981, **60**, 5.
Patrono V., *Endocrinologia per la clinica*, 1981, 4 ed., Pensiero Scientifico, Roma.
Reinwein D., Benker G. *et al.*, *J. Endocrinol. Invest.*, 1986, **9**, Suppl. 2.
Schleusener H., Schernthaner G. *et al.*, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1983, **56**, 781.
Sridama V., McCormick M. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1984, **311**, 426.
Takamatsu J., Kuma K., Mozai T., *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1986, **62**, 980.

VITO PATRONO

BATTERIOFAGO [v. vol. II, col. 1964]

Batteriofago come vettore di clonazione

Verso la metà degli anni '70 le scoperte sugli *enzimi di restrizione* rendevano possibile la costruzione di mappe del DNA e la costruzione di nuove combinazioni di frammenti di materiale genetico senza limitazione delle barriere di specie e con rapidità prima impensabile. Un enzima di restrizione (endonucleasi di classe 2) taglia il DNA in corrispondenza di una specifica sequenza di basi. Esistono oggi varie centinaia di enzimi che consentono il taglio su altrettante specifiche sequenze (Malcom, 1981). Applicazioni di queste nuove conoscenze sono state la possibilità di clonazione molecolare di qualunque frammento di materiale genetico e il suo trasferimento in cellule che prima non lo possedevano o che lo contenevano in una forma diversa.

La *clonazione molecolare* consiste nel far aumentare a piacere il numero di copie di una certa molecola di DNA attraverso successive duplicazioni. Essa è possibile per qualunque frammento di DNA (inserto) che sia stato attaccato a un altro che, a sua volta, abbia proprietà di replicazione autonoma dentro una data cellula. Il secondo frammento per questa proprietà viene chiamato *vettore di clonazione* (Dahl *et al.*, 1981).

I virus batterici (batteriofagi), insieme ad altre strutture genetiche dette *plasmidi*, sono appunto molecole di DNA con capacità replicativa autonoma. Si ricorda che: i plasmidi sono molecole circolari di DNA presenti in cellule batteriche (procarioti) o in organismi superiori (eucarioti). Essi costituiscono per la cellula una porzione di genoma aggiuntivo non necessariamente indispensabile e indipendente da quello principale dei cromosomi (v. BATTERIOLOGIA*; PLASMIDI*).

Tra i virus batterici, i colifagi *lambda* e *M13* sono serviti come materia, prima per la costruzione di vettori batteriofagici di larghissima applicazione nella ricerca di base, in quella applicata e infine nelle applicazioni industriali della ingegneria genetica (v.*).

Come abbiamo detto, un vettore di clonazione è una molecola di DNA che consente a un'altra, le cui amplificazione e purificazione interessano, di replicarsi dentro un'opportuna cellula ospite. Il vettore è, nel caso dei plasmidi, DNA puro che viene introdotto in una cellula attraverso vari procedimenti. I procedimenti che consentono di introdurre il DNA nella cellula sono detti di *trasformazione*: essi vanno dalla semplice aggiunta del DNA nel mezzo in cui vivono le cellule alla microiniezione nel nucleo delle stesse.

I b., come tutti i virus batterici, dispongono, nel capside, di un veicolo di infezione, cioè di un organo specializzato che consente il passaggio ad alta efficienza (100-1000 volte quella dei plasmidi nella trasformazione) da una cellula a un'altra del genoma virale.

Nel *b. lambda*, sin dal 1975 si è potuto ricostruire *in vitro* il capside intorno alla molecola del genoma del virus (Hohn, 1975). Questa ricostruzione viene detta *impacchettamento*

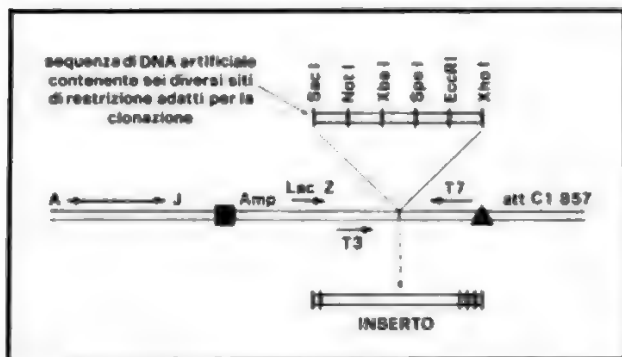



Fig. 1. Il genoma di un b. lambda usato come vettore di clonazione. Questo vettore particolare (lambda Zap) (J. M. Fernandez *et al.*, 1987) contiene anche i siti di inizio e fine della duplicazione di un altro b. tipo M13, il gene batterico Lac Z completo di promotore e due promotori fagici adatti alle polimerasi specifiche dei fagi T3 e T7. A ⟷ J: geni strutturali del b.; att: sito per l'integrazione del genoma batterico; C1 857: gene per la sintesi del repressore; ■ e ▲: iniziatore e terminatore per la sintesi specifica di M13; Amp: gene per la resistenza alla penicillina (ampicillina).

ed è possibile su qualunque molecola di DNA che abbia la grandezza simile a quella del genoma del b. lambda e possegga alcune delle sue sequenze specifiche (sequenze *cos*). Questa ricostruzione *in vitro* del capside ha consentito di introdurre in questo veicolo di infezione qualunque molecola di DNA che si voglia clonare.

In alcuni casi, le molecole di DNA da clonare sono tagliate con enzima di restrizione e legate (con un enzima detto *ligasi*) alla parte centrale del genoma del b. lambda. Il genoma del b. lambda viene preventivamente diviso in due parti e privato di una parte centrale non essenziale del genoma (*vettori fagici di inserzione*).

In altri casi il b. vettore veniva costruito in modo che il DNA da clonare dovesse obbligatoriamente sostituire una parte centrale del vettore stesso per essere vitale su certi ospiti batterici (*vettori di sostituzione*).

Il b. originale, così come esisteva in natura, è stato fortemente modificato per produrre organismi che si adattassero sempre meglio alle esigenze della clonazione, sviluppando la sua proprietà di *vettore di clonazione* (fig. 1). Le modifiche principali che si sono apportate consistono: *a*) nell'eliminazione di siti di restrizione che nel virus selvatico erano distribuiti a caso nella parte essenziale del virus stesso; questi siti sono stati poi ricostruiti (sintesi di sequenze artificiali, *polilinkers*), e piazzati dove, nel virus batterico, si voleva introdurre l'inserto da clonare; *b*) nell'introduzione di certe modifiche genetiche che hanno reso il b. stesso inabile alla propagazione in ospiti batterici normali; questa limitazione dell'infettività del virus esclude la possibilità della diffusione di un frammento clonato con un qualunque potenziale effetto nocivo (contenimento biologico). (Blattner *et al.*, 1977; Karn *et al.*, 1980); *c*) nell'introduzione in un punto opportuno, vicino al sito di inserzione, di un *promotore* facilmente pilotabile dallo sperimentatore.

Questi tipi di modificazione consentono, una volta introdotto il DNA che si vuol clonare, di ottenere anche la sua espressione genica, cioè far produrre al batterio il trascritto e, eventualmente, la proteina corrispondente al frammento clonato (*vettori di espressione*).

Il *b. M13* è un virus di forma filamentosa con un piccolo genoma costituito da una singola elica di DNA di forma circolare. Questo b. cresce esclusivamente sulle forme maschili (F^+) del batterio *Escherichia coli*. Il virione si adsorbe ai pili sessospecifici del batterio; l'apparato replicativo del batterio provvede subito alla sintesi di un'elica complementare convertendo il DNA infettante in una forma replicativa a doppia elica superavvolta, che viene replicata sino ad avere alcune centinaia di copie per cellula. Il batterio non va incontro alla lisi e continua a duplicarsi; nel suo interno i genomi fagici esprimono le potenzialità genetiche producendo le proteine specifiche del virus. Infine, completando il ciclo dalle cellule vengono estruse le particelle complete del virus. Su una piastra di Petri con batteri *E. coli* F^+ (maschi) in crescita, l'inoculo di particelle di M13 dà luogo a delle aree di crescita ritardata che assomigliano alle classiche aree di lisi degli altri b. Nel 1977 Messing mostrò che questo fago era convertibile in un vettore di clonazione inserendo in un sito di restrizione intergenico un frammento di DNA di *E. coli* contenente il gene della betagalattosidasi. Il ciclo biologico di M13 può essere ulteriormente messo a frutto per preparare segmenti di DNA dei quali si voglia conoscere la sequenza nucleotidica. Il DNA, inserto più vettore, verrà usato per infettare una cellula di *E. coli* (*transfezione*; fig. 2); da questi batteri si otterrà, poi, DNA a singolo filamento da cui, infine, si ricaverà la sequenza con il metodo di Sanger (Schreir e Cortese, 1979).

Il sequenziamento di una molecola di DNA secondo Sanger è realizzabile copiando *in vitro* un filamento di quel DNA; esso si basa sull'uso di speciali nucleotidi (dideossi) che differiscono da quelli naturali per la mancanza del gruppo ossidrilico nella posizione 3'. Quando in una sintesi *in vitro* (la copiatura) c'è incorpo-

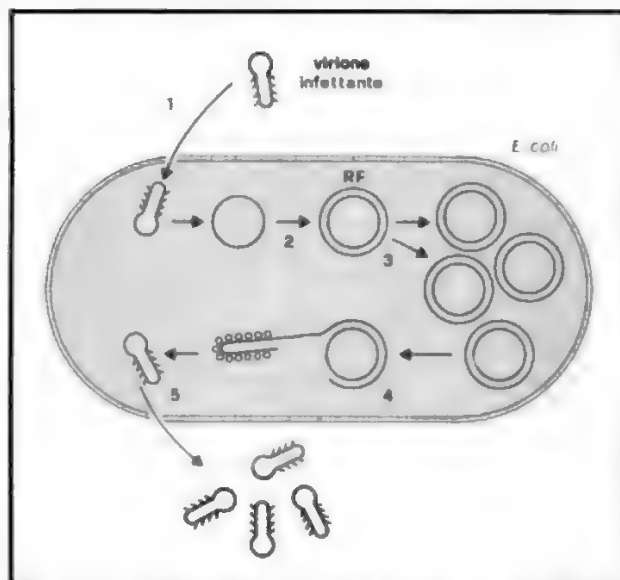



Fig. 2. Il ciclo biologico del b. M13. 1) Il fago penetra nella cellula batterica ospite adsorbendosi ai pili sessuali. 2) Il DNA circolare a singola elica serve da *template* per una elica complementare: si ottiene la forma replicativa detta RF. 3) Dalla forma replicativa si forma una progenie di qualche centinaio di molecole. 4) Alcune delle molecole RF vanno incontro a replicazione col «metodo del circolo rotante». 5) Il DNA a singola elica viene tagliato in forma opportuna e impacchettato nei virioni maturi. Dalla cellula escono, senza altri danni che un piccolo rallentamento della velocità di crescita, 200 copie per generazione. Le forme RF possono essere estratte dal batterio e usate come un vettore di clonazione. Una volta inserito nel vettore il DNA che si vuol clonare, questo può essere fatto produrre nella forma a elica singola semplicemente reintroducendolo nella cellula ospite (*transfezione*). Le singole eliche clonate riestratte dal batterio possono essere sequenziate col metodo di Sanger ai dideossinucleotidi (cfr. testo).

razione di uno di questi nucleotidi speciali, la reazione si arresta perché l'ossidrile costituisce il punto dove avviene il legame di ogni nuovo nucleotide aggiunto. Avendo quattro miscele di reazione in ciascuna delle quali un nucleotide normale è volutamente contaminato da una piccola proporzione del dideossi, ci sarà su ogni nuova molecola sintetizzata un arresto in un punto a caso della sequenza nucleotidica che vogliamo sequenziare. Le nuove molecole saranno frammenti della molecola in esame aventi tutte le lunghezze dal punto di inizio alle posizioni nella sequenza dello specifico nucleotide. La separazione dei frammenti su gel di acrilammide consente di discriminare ogni frammento da tutti gli altri con risoluzione al singolo nucleotide e individua per ognuna delle quattro miscele i punti di arresto. Essendo questi fissati dallo specifico dideossi contaminante, proprio della miscela, avremo il nome di ciascun nucleotide a ogni punto.

V. anche: CLONE E CLONAZIONE*.

Bibliografia

Blattner *et al.*, *Science*, 1977, **180**, 161.
Dahl H. H., Flavell R. A., Grosveld F. G., *The Use of Genomic Libraries for the Isolation and Study of Eukaryotic Genes*, in Williamson R. ed., *Genetic Engineering*, II, 1981, Academic Press, London, p. 50.
Hohn B., *J. Mol. Biol.*, 1975, **98**, 96.
Karn J., Brenner S. *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1980, **77**, 5172.
Malcom A. D. B., *The Use of Restriction Enzymes in Genetic Engineering*, in Williamson R. ed., *Genetic Engineering*, II, 1981, Academic Press, New York, p. 130.
Messing J., Gronenborn B. *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1977, **74**, 3642.
Schreir P. H., Cortese R., *J. Mol. Biol.*, 1979, **129**, 169.

ENRICO CALEF

BATTERIOLOGIA [v. vol. II, col. 2000]

SOMMARIO GENERALE

GENETICA BATTERICA (II, 2110)

Meccanismi di trasferimento di materiale genetico nei batteri

Come è noto i batteri sono organismi che presentano due tipi di *variazioni genetiche*: *a*) le *mutazioni* (che possono essere *spontanee* o *indotte*); *b*) i *meccanismi di trasferimento di materiale genetico*.

La gran maggioranza delle *mutazioni batteriche* sono rare: di frequenza compresa solitamente fra 1/100.000 e 1/10 miliardi.

Frequenze più basse non sono apprezzabili sperimentalmente se non in casi eccezionali. Le mutazioni sono dette *puntiformi* se interessano una sola base (ad es., perdita, aggiunta o sostituzione di una base). Possono però aversi anche mutazioni che riguardano più basi e i cambiamenti possono essere duplicazioni, delezioni o inversioni di sequenze di basi.

I *meccanismi di trasferimento di materiale genetico*, e che consentono scambi genetici tra due o più linee pure, sono costituiti dalla *coniugazione*, *trasformazione* e *transduzione*.

Coniugazione

È il trasferimento di materiale genetico da un batterio donatore a un batterio ricevente, mediante contatto diretto tra le due cellule. Durante la coniugazione, soltanto una delle eliche del DNA del maschio viene trasferita nella femmina, a singola elica passata nell'F^- viene trasformata in doppia elica che, successivamente viene integrata per ricombinazione nel cromosoma dell'F^-. Pertanto lo schema riportato nella fig. 67 (II, 2123) non è più valido.

Fermo restando quanto detto alle coll. 2121-2124 del II volume, in questa sede provvediamo a sostituire il capitolo *episomi* con il nuovo testo che segue.

Episomi e plasmidi. – Viene chiamato *episoma* una struttura costituita da DNA che può esistere in due stati alternativi: come elemento citoplasmatico capace di moltiplicazione autonoma, oppure integrato nel cromosoma insieme al quale si replica.

Si chiamano *plasmidi* quegli elementi che, a differenza degli episomi, non hanno la capacità di integrarsi nel cromosoma dell'ospite e quindi si replicano sempre come entità autonome. Oggi, vi è tendenza a usare il termine *plasmide* anche per gli episomi.

I plasmidi sono molecole di DNA circolari presenti nel citoplasma del batterio, capaci di moltiplicazione autonoma, non essenziali per la vita del batterio, al quale però possono, in certe condizioni, offrire un vantaggio selettivo. Essi sono presenti in numerose specie batteriche.

I plasmidi possono essere trasferiti da una cellula all'altra tramite coniugazione o tramite fagi transducenti (v. BATTERIOFAGO*), cioè fagi capaci di trasferire materiale genetico da un batterio all'altro, oppure attraverso la trasformazione.

Notevole è l'importanza che i plasmidi hanno assunto in questi ultimi anni per l'impiego che molti di essi hanno trovato nelle tecnologie del *DNA ricombinante* (o *ingegneria genetica* [v*.]).

Episomi sono il fattore F, certi fagi temperati, alcuni *fattori colicinogenici* e alcuni *fattori R*.

Dato che non per tutti i fattori colicinogenici e fattori R è stata dimostrata una localizzazione fissa sul cromosoma, spesso questi vengono considerati plasmidi.

Fattori colicinogenici. – Sono noti diversi fattori colicinogenici; essi controllano la sintesi di *colicine*, che sono proteine ad attività antibiotica. I batteri che portano un fattore colicinogeno (*col*) sono detti *col* e sono immuni alla colicina. La maggior parte dei fattori *col* sono trasferibili dai batteri col^+ ai batteri col^- e si comportano in modo simile al fattore F.

Fattori R. – I fattori R (*Resistance Factors*) rappresentano una classe di plasmidi capaci di trasferire da un batterio all'altro la resistenza agli antibiotici. I fattori R sono stati scoperti nel 1955 in Giappone, in un ceppo di *Shigella* resistente alla streptomicina, al cloramfenicolo, alla tetraciclina e alla solfonamide. La resistenza multipla viene trasferita ad altri batteri per coniugazione, in modo simile al trasferimento del fattore F. Anche nei fattori R si può distinguere una parte costituita da un fattore sessuale, che rende possibile la coniugazione e promuove il trasferimento di materiale genetico, e un'altra parte (determinante *r*) che dà la resistenza a diversi antibiotici.

Il fattore sessuale viene chiamato RTF (*Resistance Transfer Factor*).

Normalmente il fattore RTF è represso, per cui il trasferimento avviene raramente; però i batteri infettati di recente trasferiscono il fattore ad alta frequenza.

I fattori R vengono anche trasferiti tra specie batteriche diverse come *Shigella, Serratia, Proteus, Pseudomonas, Vibrio cholerae, Pasteurella pestis, Salmonella, Escherichia coli*. Rappresentano perciò il meccanismo più diffuso di scambio di materiale genetico tra i batteri. L'importanza del fenomeno dal punto di vista medico è molto grande, dato che può essere trasferita la resistenza a più di un antibiotico e che la diffusione è estremamente rapida.

Ignota è l'origine dei fattori R. La resistenza impartita da un fattore R è generalmente diversa da quella ottenuta per mutazione del cromosoma batterico. Ad es., la resistenza alla streptomicina è generalmente una resistenza ad alte dosi e il carattere resistenza alla streptomicina, *str*^{r}, è recessivo rispetto al *str*^{s}. Nel caso dei fattori R, la resistenza è a basse dosi di streptomicina ed è dominante. Inoltre la penicillinasi (enzima che inattiva la penicillina), prodotta in *E. coli* con fattore R, è diversa da quella prodotta normalmente da *E. coli*. Questi fatti fanno pensare a un'origine dei fattori R in batteri filogeneticamente lontani da quelli in cui vengono generalmente studiati. Si pensa che essi possano essersi formati per successiva «cattura», da parte di fattori sessuali, di geni per la resistenza presenti in specie batteriche diverse.

Nella diffusione delle resistenze nei batteri, i trasposoni svolgono un ruolo molto importante (v. TRASPOSONI).

Trasformazione

La *trasformazione* batterica è un processo attraverso il quale si ha il trasferimento nel genoma di una cellula ricevente di un frammento di materiale ereditario estratto da un batterio donatore e introdotto nella cellula ricevente sotto forma di molecole libere di DNA (v. BATTERIOLOGIA, II, 2125-2127).

A differenza di quanto precedentemente affermato, la trasformazione è stata anche ottenuta nel lievito e altri funghi, in cellule animali e vegetali.

Perché si abbia trasformazione in una coltura batterica, quando questa viene incubata con DNA trasformante, occorre che i batteri si trovino in un particolare stato fisiologico detto «di competenza», che rappresenta una condizione transitoria di una popolazione batterica, durante la quale le cellule hanno la capacità di incorporare DNA e di essere trasformate. Molti batteri, come l'*E. coli* e i funghi, non sviluppano la competenza in condizioni fisiologiche: essi però possono essere trasformati sottoponendo le loro cellule a particolari trattamenti prima di essere messi a contatto con il DNA.

Transduzione

Alcuni batteriofagi possono agire come vettori di informazione genetica per i loro ospiti, trasportando geni batterici da una cellula all'altra.

Questo fenomeno, scoperto nel 1952 da Zinder e Lederberg per il batteriofago P22 di *Salmonella typhimurium*, è stato denominato *transduzione*, e *transducente* si dice la particella fagica che trasferisce il materiale genetico da un batterio all'altro.

Dopo la scoperta del fenomeno in *Salmonella*, la transduzione è stata trovata in diversi altri batteri; ricordiamo l'*E. coli*, il *B. subtilis* e i generi *Shigella*, *Pseudomonas*, *Proteus* e *Staphylococcus*.

1. *Aspetti generali della transduzione*. – Il fago transducente è quasi sempre un fago temperato (v. BATTERIOFAGO, *lisogenia*). Le particelle transducenti rappresentano una piccola frazione dei virus totali di un lisato, frazione che varia da 10^{-5} a 10^{-7} a seconda del fago.

La transduzione rappresenta uno strumento molto utile per l'analisi genetica; per alcune specie batteriche è anzi l'unico mezzo disponibile.

Si conoscono 3 tipi di transduzione: *generalizzata*, *abortiva* e *specializzata*.

2. *Transduzione generalizzata*. – Nella transduzione generalizzata, il batteriofago è capace di transdurre un qualsiasi gene dal ceppo donatore al ceppo ricevente. Le particelle fagiche transducenti si formano a bassa frequenza durante la maturazione intracellulare del fago. Nel corso del montaggio delle particelle virali può accadere, per sbaglio, che in alcune teste entri DNA batterico anziché virale. In questo caso le particelle transducenti contengono solo DNA batterico e, all'atto dell'infezione, iniettano nel batterio ricevente il suddetto DNA.

Ogni singola particella transducente è in grado di transdurre solo una parte limitata del genoma batterico, e tale parte può essere diversa a seconda del fago: infatti, mentre il fago P22 transduce circa 1/100 del cromosoma di *Salmonella*, il fago PBS1 del *B. subtilis* può transdurre frammenti di DNA che rappresentano circa 1/20 del genoma del batterio ospite, cioè un segmento di cromosoma sul quale si possono trovare parecchi geni.

Due o più geni si trovano trasferiti insieme, cioè *associati*, quando la loro distanza è tale da non superare la quantità di DNA che può essere incorporata nella testa del batteriofago transducente. Due geni, pur essendo sullo stesso cromosoma, non risultano associati quando la loro distanza supera le capacità «volumetriche» del fago vettore. Naturalmente due marcatori verranno *cotransdotti*, trasferiti, cioè, dalla stessa particella fagica, tanto più frequentemente quanto più sono vicini. La transduzione permette quindi di stabilire l'ordine e la distanza dei geni, cioè di eseguire l'analisi genetica dei batteri.

Il frammento di DNA transdotto, una volta entrato nel batterio ricevente, può essere incorporato nel cromosoma mediante ricombinazione, sostituendosi così a una parte del genoma del batterio ricevente. Nel caso del fago P22 di *Salmonella*, il frammento di DNA donatore viene integrato sotto forma di doppia elica della lunghezza di 6-12.000 basi.

Le principali caratteristiche della transduzione generalizzata sono:

a) tutti i marcatori genetici hanno la possibilità di essere transdotti;

b) il frammento di DNA transdotto viene integrato nell'ospite e si sostituisce alla regione omologa del DNA della cellula ricevente;

c) i batteri transdotti non sono lisogeni e generalmente non portano parti di genoma fagico;

d) i fagi che danno transduzione generalizzata possono transdurre anche plasmidi (fattori *R*, *col*, *F*).

Per la trattazione della *transduzione specializzata* e della *transduzione abortiva*, si rinvia alla voce BATTERIOLOGIA, coll. 2127 e rispettivamente 2128 del II volume.

Bibliografia

Birge E. A., *Bacterial and Bacterophage Genetics*, 1981, Springer, New York.

Polsinelli M., Buiotti M., Ottaviano E., Ritossa F., *Genetica*, 1985, Sansoni, Firenze.

MARIO POLSINELLI

SISTEMATICA BATTERIOLOGICA (II, 2128)

Dalla fine degli anni '70 nuove conoscenze e nuovi mezzi d'indagine hanno permesso di sottoporre a verifica la sistematica batterica tradizionale, a proposito della quale resta valido quanto esposto nella II ed. di questa Enciclopedia (v. BATTERIOLOGIA, *criteri adottati* [II, 2130]) relativamente ai criteri morfologici per lo studio dei microrganismi, alle loro caratteristiche colturali, biochimiche, antigeniche, di patogenicità e di sensibilità ai batteriofagi.

La più recente *analisi neoadansoniana*, base della cosiddetta «tassonomia numerica», che tanto impulso ha ottenuto dall'impiego del computer, non ha portato invero grandi novità, ma piuttosto sostanziali conferme, pur attraverso la valorizzazione di una più ricca serie di caratteri biologici.

In questi ultimi anni hanno trovato larga applicazione i più moderni metodi di studio genetico; questi, se da un lato hanno già consentito di determinare la percentuale in moli della coppia di basi guanina-citosina (G + C) del DNA dei vari microrganismi, non sono stati ancora estesi, in forma generalizzata, alle singole specie, ai generi, etc., per la valutazione del grado di affinità del genoma dei relativi membri.

Sotto questo profilo il gruppo degli enterobatteri è certamente quello in cui sono state acquisite più approfondite conoscenze circa le parentele genetiche, grazie agli esperimenti di ibridazione del DNA sistematicamente condotti dai ricercatori del CDC di Atlanta (U.S.A.), che hanno portato al riconoscimento e alla «omologazione» di nuovi generi e nuove specie nella famiglia *Enterobacteriaceae*.

In via analoga vengono intanto a essere valorizzate le indagini di ibridazione tra RNAt e DNA e tra RNAr e DNA per individuare relazioni di parentela tra microrganismi anche assai distanti fra loro e acquisire informazioni di ordine filogenetico.

La tecnica comunemente seguita per confrontare l'affinità genetica tra microrganismi consiste nell'estrazione, dallo stipite batterico in esame, del DNA marcato, nella sua frammentazione in piccoli segmenti e nella scissione per mezzo del calore in singoli nastri, i quali vengono posti a incubare con singoli nastri del DNA del ceppo batterico di confronto; l'entità dell'ibridazione tra i due DNA viene valutata in base alla quantità di DNA bicatenario che si è riassociato nella prova, messa in rapporto a quella riscontrata per ricombinazione di singole catene dello stipite di riferimento poste, esse pure, a riassociare. La cosiddetta RBR (*Relative Binding Ratio*), che è correlata con il grado di complementarità delle sequenze nucleotidiche, viene ritenuta espressione diretta del livello di parentela tra stipite in esame e stipite di riferimento.

L'estensione dell'applicazione di queste metodiche genetiche ai vari gruppi di microrganismi sembra poter aprire, in prospettiva, una via per il superamento di alcune delle difficoltà da sempre incontrate nelle classificazioni di organismi unicellulari, a struttura semplice e primordiale, non dotati di riproduzione sessuata (protisti inferiori) e per i quali, non essendo state finora disponibili documentate basi filogenetiche, sono da giudicare sostanzialmente arbitrari tutti i vari tentativi classificativi.

L'attuale classificazione batterica riportata nel *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology* (1984-1988) tiene conto, in effetti, delle correlazioni genetiche finora disponibili, mentre valorizza, fra i criteri tradizionali, gli aspetti strutturali e funzionali degli schizomiceti, riconoscendo l'importanza dei meccanismi biochimici nella fisiologia batterica. Vengono infatti primariamente sottolineati, sia nella descrizione delle varie «sezioni» che nella definizione dei «generi» e delle «specie», quei caratteri chemiotassonomici fondamentali dei microrganismi, correlati, ad es., con la struttura del *cell wall* e perciò con il comportamento alla colorazione di Gram, e così pure quelli connessi con il tipo di metabolismo e di substrato nutrizionale, le vie energetiche utilizzate e conseguentemente le esigenze per particolari ambienti gassosi. Hanno riacquistato, pertanto, un significato più rispondente alle attuali conoscenze, tanto da essere riguardati sotto nuova luce, termini già impiegati in passato non sempre appropriatamente; vengono così accorpati con maggior consapevolezza i vari microrganismi in quanto aerobi, anaerobi aerotolleranti, anaerobi stretti e aerobi-anaerobi facoltativi e così pure in quanto fotosintetici o chemiosintetici, litotrofi od organotrofi, etc.

Per i microrganismi dotati di una via energetica fermentativa viene altresì dato più consistente peso al *pathway* della stessa e alle conoscenze, non solo dei vari prodotti intermedi e finali, ma anche delle caratteristiche molecolari dei vari enzimi coinvolti.

Il nuovo «Bergey's Manual» è articolato in 4 voll., dei quali il I è stato pubblicato nel 1984 e il II nel 1986, il III e il IV del 1988. Nell'opera non è più seguita la schematizzazione tipica di precedenti edizioni, specialmente in riferimento ai più alti *taxa*, cioè alle classi, ordini, famiglie, tribù, etc. Una tale impostazione, che rende in realtà meno immediato l'approccio per il lettore, è dichiaratamente frutto delle indecisioni ancora sussistenti nella classificazione dei batteri e dell'intendimento di fornire solo un provvisorio «arrangiamento», seppur valido sul piano pratico, e non una definitiva classificazione. Per tali motivi si arriva, ad es., a trovare descritto in differenti «sezioni» lo stesso genere microbico: è questo il caso di *Gardnerella*, riportata nella «Sezione 5» del I vol. e nella «Sezione 15» del II.

La suddetta edizione del «Bergey's Manual» è appunto suddivisa in «Sezioni» etichettate con un titolo «volgare», ciascuna delle quali raggruppa i microrganismi in generi e specie (e talvolta in famiglie) che conservano la tradizionale nomenclatura in latino scientifico.

L'ordine di presentazione è il seguente:

Volume I

Sezione 1. – «Le spirochete»
- *Spirochetaceae*: *Spirocheta*, *Cristispira*, *Treponema*, *Borrelia*
- *Leptospiraceae*: *Leptospira*
- Altre: spirochete intestinali di termiti e *Cryptocercus punctulatus*

Sezione 2. – «Batteri gramnegativi vibrioidi/elicoidali, mobili, aerobi/microaerofili»
- *Aquaspirillum*, *Spirillum*, *Azospirillum*, *Oceanospirillum*, *Campylobacter*, *Bdellovibrio*, *Vampirovibrio*

Sezione 3. – «Batteri gramnegativi curvi, non mobili (o raramente mobili)»
- *Spirosomaceae*: *Spirosoma*, *Runella*, *Flectobacillus*
- Altri generi: *Microcyclus*, *Meniscus*, *Brachyarcus*, *Pelosigma*

Sezione 4. – «Cocchi e bastoncelli gramnegativi aerobi»
- *Pseudomonadaceae*: *Pseudomonas*, *Xanthomonas*, *Frateuria*, *Zoogloea*
- *Azotobacteriaceae*: *Azotobacter*, *Azomonas*
- *Rhizobiaceae*: *Rhizobium*, *Bradyrhizobium*, *Agrobacterium*, *Phyllobacterium*
- *Methylococcaceae*: *Methylococcus*, *Methylomonas*
- *Halobacteriaceae*: *Halobacterium*, *Halococcus*
- *Acetobacteriaceae*: *Acetobacter*, *Gluconobacter*
- *Legionellaceae*: *Legionella*
- *Neisseriaceae*: *Neisseria*, *Moraxella*, *Acinetobacter*, *Kingella*
- Altri generi: *Beijerinckia*, *Derxia*, *Xanthobacter*, *Thermus*, *Thermomicrobium*, *Halomonas*, *Alteromonas*, *Flavobacterium*, *Alcaligenes*, *Serpens*, *Janthinobacterium*, *Brucella*, *Bordetella*, *Francisella*, *Paracoccus*, *Lampropedia*

Sezione 5. – «Bastoncelli gramnegativi, facoltativamente anaerobi»
- *Enterobacteriaceae*: *Escherichia*, *Shigella*, *Salmonella*, *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Erwinia*, *Serratia*, *Hafnia*, *Edwardsiella*, *Proteus*, *Providencia*, *Morganella*, *Yersinia*, *Obesumbacterium*, *Xenorhabdus*, *Kluyvera*, *Rahnella*, *Cedecea*, *Tatumella*

Vibrionaceae: *Vibrio*, *Photobacterium*, *Aeromonas*, *Plesiomonas*
Pasteurellaceae: *Pasteurella*, *Haemophilus*, *Actinobacillus*
Altri generi: *Zymomonas*, *Chromobacterium*, *Cardiobacterium*, *Calymmatobacterium*, *Gardnerella*, *Eikenella*, *Streptobacillus*

Sezione 6. – «Bastoncelli diritti, curvi ed elicoidali anaerobi, gramnegativi»
Bacteroidaceae: *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Leptotrichia*, *Butyrivibrio*, *Succinimonas*, *Succinivibrio*, *Anaerobiospirillum*, *Wolinella*, *Selenomonas*, *Anaerovibrio*, *Pectinatus*, *Acetivibrio*, *Lachnospira*

Sezione 7. – «Batteri che attuano riduzione dissimilativa di solfato o di solfo»
Desulfuromonas, *Desulfovibrio*, *Desulfomonas*, *Desulfococcus*, *Desulfobacter*, *Desulfobulbus*, *Desulfosarcina*

Sezione 8. – «Cocchi anaerobi gramnegativi»
Veillonellaceae: *Veillonella*, *Acidaminococcus*, *Megasphaera*

Sezione 9. – «Le rickettsie e le clamidie»
Rickettsiales
Rickettsiaceae
Rickettsiaeae: *Rickettsia*, *Rochalimaea*, *Coxiella*
Ehrlichieae: *Ehrlichia*, *Cowdria*, *Neorickettsia*
Wolbachieae: *Wolbachia*, *Rickettsiella*
Bartonellaceae: *Bartonella*, *Grahamella*
Anaplasmataceae: *Anaplasma*, *Aegyptianella*, *Haemobartonella*, *Eperythrozoon*
Chlamydiales
Chlamydiaceae: *Chlamydia*

Sezione 10. – «I micoplasmi» (*Tenericutes - Mollicutes*)
Mycoplasmatales
Mycoplasmataceae: *Mycoplasma*, *Ureaplasma*
Acholeplasmataceae: *Acholeplasma*
Spiroplasmataceae: *Spiroplasma*
Altri generi: *Anaeroplasma*, *Thermoplasma*
Organismi *Mycoplasma*-simili di piante e invertebrati

Sezione 11. – «Endosimbionti»
Endosimbionti di protozoi (ciliati, flagellati, amebe)
Gruppi tassonomici: *Holospora*, *Caedibacter*, *Pseudocaedibacter*, *Lyticum*, *Tectibacter*
Endosimbionti di insetti
Gruppo tassonomico: *Blattabacterium*
Endosimbionti di funghi e di invertebrati diversi dagli artropodi (spugne, celenterati, elminti, anellidi, vermi marini e molluschi)

Volume II

Sezione 12. – «Cocchi grampositivi»
Micrococcaceae: *Micrococcus*, *Stomatococcus*, *Planococcus*, *Staphylococcus*
Deinococcaceae: *Deinococcus*, *Streptococcus* (streptococchi piogenici emolitici, s. orali, enterococchi, s. lattici, s. anaerobi, altri), *Leuconostoc*, *Pediococcus*, *Aerococcus*, *Gemella*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Ruminococcus*, *Coprococcus*, *Sarcina*

Sezione 13. – «Bastoncelli e cocchi grampositivi formanti endospore»
Bacillus, *Sporolactobacillus*, *Clostridium*, *Desulfotomaculum*, *Sporosarcina*, *Oscillospira*

Sezione 14. – «Bastoncelli grampositivi, regolari, non sporulanti»
Lactobacillus, *Listeria*, *Erysipelothrix*, *Brochothrix*, *Renibacterium*, *Kurthia*, *Caryophanon*

Sezione 15. – «Bastoncelli grampositivi, irregolari, non sporulanti»
Corynebacterium, *Gardnerella*, *Arcanobacterium*, *Arthrobacter*, *Brevibacterium*, *Curtobacterium*, *Caseobacter*, *Microbacterium*, *Aureobacterium*, *Cellulomonas*, *Agromyces*, *Arachnia*, *Rothia*, *Propionibacterium*, *Eubacterium*, *Acetobacterium*, *Lachnospira*, *Butyrivibrio*, *Thermoanaerobacter*, *Actinomyces*, *Bifidobacterium*

Sezione 16. – «I micobatteri»
Mycobacteriaceae: *Mycobacterium*

Sezione 17. – «Nocardioformi»
Nocardia, *Rhodococcus*, *Nocardioides*, *Pseudonocardia*, *Oerskovia*, *Saccaropolyspora*, *Micropolyspora*, *Promicromonospora*, *Intrasporangium*

Volume III

Sezione 18. – «Batteri striscianti non fruttificanti»
Cytophagales
Cytophagaceae: *Cytophaga*, *Sporocytophaga*, *Capnocytophaga*, *Flexithrix*, *Flexibacter*, *Microscilla*, *Saprospira*, *Herpetosiphon*
Lysobacterales
Lysobacteraceae: *Lysobacter*
Beggiatoales
Beggiatoaceae: *Beggiatoa*, *Thioploca*, *Thiospirillopsis*, *Thiothrix*, *Achromatium*
Simonsiellaceae: *Simonsiella*, *Alysiella*
Leucothrichaceae: *Leucothrix*
Famiglie e generi di incerta affiliazione:
Toxothrix, *Vitreoscilla*
Pelonemataceae: *Pelonema*, *Achroonema*, *Peloploca*, *Desmanthus*

Sezione 19. – «Batteri fotosintetici anossigenici»
Rhodospirillales
Rhodospirillaceae: *Rhodocyclus*, *Rhodomicrobium*, *Rhodopseudomonas*, *Rhodospirillum*
Chromatiaceae: *Amoebobacter*, *Chromatium*, *Lamprocystis*, *Thiocapsa*, *Thiocystis*, *Thiodictyon*, *Thiopedia*, *Thiospirillum*, *Lamprobacter*, *Ectothiorhodospira*, *Erythrobacter*
Chlorobiaceae: *Ancalochloris*, *Chlorobium*, *Pelodictyon*, *Prosthecochloris*
Chloroflexaceae: *Chloroflexus*, *Chloronema*, *Oscillochloris*, *Chloroherpeton*, *Consortia*
Altri: *Heliobacterium*

Sezione 20. – «Batteri gemmanti e/o forniti di appendici»
Batteri peduncolati
Batteri gemmanti: *Hyphomicrobium*, *Hyphomonas*, *Pedomicrobium*, *Filomicrobium*, *Dicotomicrobium*, *Tetramicrobium*, *Stella*, *Ancalomicrobium*, *Prosthecomicrobium*
Batteri non gemmanti: *Caulobacter*, *Asticcacaulis*, *Prosthecobacter*, *Thiodendron*
Batteri non peduncolati
Batteri gemmanti: *Planctomyces*, *Pasteuria*, *Blastobacter*, *Angulomicrobium*, *Gemmiger*, *Ensifer*, *Isocystis*
Batteri non gemmanti: *Gallionella*, *Nevskia*
Batteri gemmanti morfologicamente atipici, implicati nella deposizione di ferro e manganese: *Seliberia*, *Metallogenium*, *Caulococcus*, *Kuznezovia*
Altri: batteri spinati

Sezione 21. – «Archeobatteri»
Methanobacteriales
Methanobacteriaceae: *Methanobacterium*, *Methanobrevibacter*
Methanothermaceae: *Methanothermus*
Methanococcales
Methanococcaceae: *Methanococcus*
Methanomicrobiales
Methanomicrobiaceae: *Methanomicrobium*, *Methanogenium*, *Methanospirillum*
Methanosarcinaceae: *Methanosarcina*, *Methanococcoides*, *Methanolobus*
Methanoplanaceae: *Methanoplanus*
Altri: *Methanothrix*
Halobacteriales
Halobacteriaceae: *Halobacterium*, *Halococcus*
Thermoplasmales
Thermoplasmaceae: *Thermoplasma*
Sulfolobales
Sulfolobaceae: *Sulfolobus*
Thermoproteales
Thermoproteaceae: *Thermoproteus*, *Thermofilum*
Desulfurococcaceae: *Desulfurococcus*, *Thermococcus*, *Thermodiscus*, *Pyrodictium*

Sezione 22. – «Batteri con guaina»
Sphaerotilus, *Leptothrix*, *Haliscominobacter*, *Lieskeella*, *Phragmidiothrix*, *Crenothrix*, *Clonothrix*

Sezione 23. – «Batteri striscianti, fruttificanti»
Myxobacterales
Myxococcaceae: *Myxococcus*
Archangiaceae: *Archangium*
Cystobacteraceae: *Cystobacter*, *Melittangium*, *Stigmatella*
Polyangiaceae: *Polyangium*, *Nannocystis*, *Chondromyces*
Altri: *Angiococcus*

Sezione 24. – «Batteri chemolitotrofi»
Nitrificanti
Nitrobacteraceae: *Nitrobacter*, *Nitrospina*, *Nitrococcus*, *Nitrosomonas*, *Nitrospira*, *Nitrosococcus*, *Nitrosolobus*
Solfo-ossidanti
Thiobacillus, *Thiomicrospira*, *Thiobacterium*, *Thiospira*, *Macromonas*
Ossidanti e depositanti metalli
Siderocapsaceae: *Siderocapsa*, *Naumaniella*, *Ochrobium*, *Siderococcus*
Batteri magnetotattici

Sezione 25. – «Cianobatteri»

Sezione 26. – «Altri»
Prochlorales
Prochloraceae: *Prochloron*

Volume IV

Sezione 27. – «Actinomiceti che si dividono in più piani»
Geodermatophilus, *Dermatophilus*, *Frankia*, *Tonsilophilus*

Sezione 28. – «Actinomiceti con sporangio»
Actinoplanes (incluso *Amorphosporangium*)
Streptosporangium, *Ampullariella*, *Spirillospora*, *Pilimelia*, *Dactylosporangium*, *Planomonospora*, *Planobispora*

Sezione 29. – «Streptomiceti e apparentati»
Streptomyces, *Streptoverticillium*, *Actinopyrindium*, *Actinosporangium*, *Chainia*, *Elytrosporangium*, *Microellobosporia*

Sezione 30. – «Altri generi conidiati»
Actinopolyspora, *Actinosynnema*, *Kineospora*, *Kitasatosporia*, *Microbispora*, *Micromonospora*, *Microtetrospora*, *Saccharomonospora*, *Sporichthya*, *Streptoalloteichus*, *Thermomonospora*, *Actinomadura*, *Nocardiopsis*, *Excellospora*, *Thermoactinomyces*.

Bibliografia

Bergey's Manual of Systematic Bacteriology, I, 1984; II, 1986; III, IV, 1988, Williams & Wilkins, Baltimore.
Habermehl K. O. ed., *Rapid Methods and Automation in Microbiology and Immunology*, 1985, Springer, Berlin.
McLowry J. D., Ryan K. J., *Computers in Clinical Microbiology*, in Lennette E. H. eds., *Manual of Clinical Microbiology*, 1985, 4 ed., AMS, Washington.

GIUSEPPE ARMANI E GIUSEPPE CAROLI

IL LABORATORIO E LE TECNICHE BATTERIOLOGICHE (II, 2138)

SOMMARIO

Tipologia e aspetti organizzativi

L'attività dei laboratori di batteriologia, che fino agli anni '60 era impostata secondo un indirizzo pressoché univoco, poggiando su metodiche e attrezzature convenzionali e su una strutturazione standard dei locali e servizi, come descritto appunto a col. 2138 nel volume II della II ed. di questa Enciclopedia, è andata differenziandosi per esigenze diverse e risorse nuove, così da condizionare la tipologia stessa dei laboratori. Infatti la disponibilità oggi veramente larga, di terreni colturali già pronti nei recipienti d'uso (piastre e tubi), di articoli monouso in materiale plastico (polistirolo, politene, polipropilene) già sterili e di *kits* pronti per l'identificazione batteriologica, nonché di vari tipi di cappe per lavorazioni sterili ha reso possibile l'allestimento di piccoli laboratori batteriologici a indirizzo particolare e di sezioni di b. nei laboratori di analisi di piccoli ospedali, in case di cura e in centri diagnostici privati.

Così è oggi frequente il caso di industrie (alimentari, farmaceutiche, etc.) che si sono attrezzate di laboratorio batteriologico per l'esecuzione sistematica delle prove di sterilità dei loro prodotti o per l'analisi delle cariche microbiche dei vari alimenti o per altri controlli (titolazioni microbiologiche di antibiotici, vitamine; saggi di fertilità, etc.); analogamente, si sono dotati di tale servizio molti stabilimenti per l'imbottigliamento di acque minerali al fine di verificare in proprio, anche giornalmente, le caratteristiche batteriologiche dell'acqua e la rispondenza del prodotto confezionato ai requisiti di legge.

Anche nei grandi ospedali queste nuove disponibilità hanno reso possibile la discutibile attivazione, presso singoli reparti di specialità, di piccoli laboratori di settore, che sottraggono alla competenza e all'unitarietà funzionale di quello centrale la quota specifica dell'attività batteriologica (esame di espettorati nei reparti di pneumologia; urinocolture, a mezzo di dispositivi semplificati, nei reparti di nefrologia, etc.).

A prescindere da queste nuove realtà, anche la stessa tipologia dei grandi laboratori batteriologici è oggi differenziata nei seguenti tipi.

1) *Laboratori con finalità di ricerca scientifica.* – Sono di solito configurabili in quelli di Istituti universitari o di altri enti (Istituto superiore di sanità, Istituti zooprofilattici, Istituti vaccinogeni, grandi industrie farmaceutiche, etc.). In questi l'attività batteriologica è suddivisa in molteplici settori oppure organizzata secondo un unico o prevalente indirizzo, in linea, appunto, con gli scopi scientifici fissati. Il loro stesso modello strutturale (ad es., unità edilizia «a scatola chiusa») e ancor più le sofisticate apparecchiature sono ovviamente differenziati a seconda degli indirizzi di ricerca. Solo in laboratori di questo tipo mantengono ancora notevole importanza gli stabulari atti ad accogliere le classiche specie animali da esperimento ed eventualmente altre specie per ricerche particolari (scimmie, armadilli, etc.) e anche animali caratterizzati da speciali impronte (axenobiotici, geneticamente selezionati, etc.).

Gli stabulari vanno invece perdendo sempre più di importanza nei laboratori di altra tipologia (di microbiologia clinica, di sanità pubblica, etc.), dal momento che sono stati proposti ed entrati nell'uso corrente molti saggi *in vitro*, per lo più immunologici, che hanno vantaggiosamente sostituito, per standardizzazione, sensibilità e specificità, le classiche prove biologiche (tossinogenesi per *Corynebacterium diphtheriae* e *Staphylococcus aureus*, inoculazione in cavia di materiale tubercolare, etc.).

2) *Laboratori di sanità pubblica.* – Sono identificabili per lo più con i vecchi reparti medicomicrografici dei Laboratori provinciali di igiene e profilassi e configurabili oggi in precise Unità operative dei servizi o presidi multizonali di prevenzione. Se in alcune Regioni del nostro Paese la loro attività comprende ancora, tra i compiti istituzionali, quello di controllo batteriologico sull'uomo (*dépistage* di portatori in varie categorie professionali, ricerche in occasione di eventi epidemici, etc.), in altre essa si è andata indirizzando verso l'accertamento microbiologico sull'ambiente, per verificare il rispetto o meno di precise disposizioni legislative (controlli di alimenti e bevande, di derrate di importazione, di acque potabili condottate e minerali, di acque superficiali, anche a uso di balneazione, di effluenti fognari, etc.). In dipendenza di questi peculiari scopi i laboratori batteriologici di sanità pubblica si differenziano dagli altri soprattutto sul piano strutturale e organizzativo, e anche per l'esigenza di speciali apparecchiature.

3) *Laboratorio di diagnostica clinica.* – È, questo, un servizio che ha ampliato la gamma e il volume delle proprie prestazioni, in rapporto al riconoscimento da parte dei clinici dell'utilità delle stesse al fine di una diagnosi ben comprovata e anche per un mirato trattamento terapeutico. Si tratta di un servizio ormai in dotazione agli ospedali di ogni livello, reso possibile dalla disponibilità di attrezzature diversificate, flessibili e semplici nonché di mezzi colturali già pronti o di agevole allestimento (terreni liofilizzati, gallerie per reazioni biochimiche, etc.). L'operatività così modificata ha permesso di superare la complessità strutturale del laboratorio del passato (esigenza di cucina, di ambienti per lavaggio vetreria, di stabulario, etc.), dove prevaleva l'artigianalità, sia nella preparazione dei materiali, sia anche nella fase della loro detersione, decontaminazione e smaltimento.

La miniaturizzazione delle tecniche, la computerizzazione dei dati, l'introduzione di sistemi automatici per la rapida esecuzione dell'antibiogramma e di metodiche alternative allo stesso isolamento del microrganismo (dimostrazione di antigeni batterici nei liquidi corporei con l'uso di anticorpi monoclonali, *probes* [sonde], etc.), hanno ulteriormente contribuito alla rapida evoluzione dei laboratori batteriologici di questo tipo; in essi è andato sempre più imponendosi il rispetto delle norme di sicurezza per gli operatori, attraverso l'introduzione di misure e dispositivi adeguati, dato che vengono a essere trattati esclusivamente materiali umani potenzialmente infetti, e perciò pericolosi. A questo proposito l'OMS ha pubblicato nel 1984 un «Manuel de sécurité biologique en laboratoire», che classifica anche le varie operazioni a rischio in differenti categorie.

È tematica recente, da riguardare con compiacimento, quella di un nuovo rapporto di stretta collaborazione e di consultazione continua tra l'*équipe* del laboratorio e i medici di reparto, così come quella di un proficuo collegamento, anche ai fini epidemiologici, dei vari laboratori periferici con quelli centrali di riferimento. A quest'ultimo proposito sono auspicabili il superamento dell'attuale situazione di frammentarietà delle iniziative e il pervenimento a una rete efficiente e organica dei laboratori di vario livello, quale esiste, ad es., in altri Paesi (U.S.A., Inghilterra, etc.).

I laboratori di livello superiore, di riferimento per gli altri, dovrebbero operare nella diagnostica batteriologica più impegnata (microrganismi di difficile isolamento e identificazione, tipizzazione fagica, plasmidica, etc.) ed essere altresì disponibili per l'organizzazione di programmi per i controlli di qualità, per la collezione degli stipiti, per i corsi di aggiornamento su argomenti specifici, nonché per la funzione di banca dati ai fini della sorveglianza epidemiologica.

L'esame batteriologico: evoluzione delle tecniche

L'aumentato volume di richieste al laboratorio di microbiologia clinica e la pressante esigenza di rapidità di risposta, specialmente in riferimento all'ormai sistematica esecuzione del test di sensibilità ai chemioantibiotici (antibiogramma [v.*]), sono da considerare come la molla principale che ha portato alla messa a punto di procedure semplificate, abbreviate nei tempi esecutivi, miniaturizzate e automatizzate. In vari casi esse si sono imposte anche per il contributo al riconoscimento del ruolo etiologico di patogeni emergenti e di altri che probabilmente sfuggivano all'evidenziazione con le precedenti tecniche di ricerca colturale (*Legionella* sp., *Campylobacter* sp., *Bacteroides* sp., *Clostridium difficile*, etc.).

Lo stesso esame microscopico diretto del materiale patologico è stato fortemente rivalutato grazie all'impiego di anticorpi marcati e dell'apparato a fluorescenza (*immunofluorescenza*). Del resto anche la semplice osservazione del materiale al microscopio ottico, dopo opportuna colorazione, mantiene la sua validità nel fornire supporto al sospetto diagnostico fino a permettere, in alcuni casi, una diagnosi di certezza, analogamente a quanto avviene per numerose malattie protozoarie (malaria, tripanosomiasi, leishmaniosi, etc.). Il reperto, ad es., di diplococchi gram-negativi intracellulari in un liquor o in un pus uretrale può consentire la diagnosi di meningite meningococcica o di blenorragia, rispettivamente; anche l'osservazione di microrganismi acido-alcol-resistenti in materiali patologici monobatterici (liquor, essudato pleurico, pus da ascessi chiusi, etc.) orienta rapidamente verso la diagnosi di tbc o altra micobatteriosi. D'altra parte, la dimostrazione microscopica di forme batteriche acido-alcol-resistenti è di imprescindibile importanza anche in materiali polimicrobici, sia in considerazione del fatto che alcuni micobatteri sfuggono ad altri accertamenti (*Mycobacterium leprae*, *M. paratuberculosis*, etc.), sia per un utile confronto con l'esito del successivo esame colturale.

Notevole importanza conserva inoltre, come tappa indi-

spensabile dell'*iter* identificativo, l'esame microscopico «a fresco» o previa colorazione, condotto sui microrganismi isolati in coltura.

La ricerca colturale si può oggi avvalere di ampia disponibilità di terreni semplici o complessi, ben standardizzati nella composizione e adeguati alle esigenze nutrizionali dei microrganismi più «fastidiosi». Per materiali provenienti da distretti «aperti», e perciò polimicrobici, è inoltre possibile il ricorso a una gamma divenuta estremamente ampia di terreni differenziali e selettivi per i vari microrganismi. È più facile che in passato, anche per la disponibilità di apparecchiature di varie ditte, riprodurre il particolare ambiente gassoso richiesto (anaerobiosi stretta, microaerofilia) e le condizioni di umidità necessarie (camere umidificatrici per colture di micoplasmi).

Rispetto alle tecniche tradizionali di valutazione della crescita batterica, sono in fase di affermazione, proprio per l'abbreviazione dei tempi di accertamento, metodiche alternative che valorizzano il principio della fotometria, della bioluminescenza, dell'impedenzometria, della spettroscopia all'infrarosso e della radiometria; è già largo nei laboratori batteriologici il favore concesso al metodo radiometrico (BACTEC 460®) per la ricerca del bacillo di Koch (v. TUBERCOLOSI) in materiali vari e per quella di agenti batterici di setticemia.

Prescinde poi dall'indagine colturale la ricerca diretta di antigeni microbici nei materiali patologici a mezzo di reagenti confezionati in *kits* da importanti industrie. Può così essere posta una rapida diagnosi in varie malattie da streptococchi, enterobatteri, emofili, miceti, legionelle, etc.

Con sistemi meccanizzati e automatizzati è inoltre possibile ottenere rapidamente, e anche indipendentemente dall'identificazione stessa dell'agente infettante, l'antibiogramma; esso può essere svolto contemporaneamente su numerosi stipiti batterici con risultati qualitativi (sensibilità o resistenza) o quantitativi (determinazione della MIC) (v. ANTIBIOGRAMMA*).

Anche l'identificazione del ceppo isolato si avvale sempre più di *kits* miniaturizzati (API System®, etc.) per l'esecuzione contestuale delle prove biochimiche giudicate essenziali e approntate per «ottimizzazione della matrice» sulla base di calcoli delle frequenze; anche l'interpretazione dei test biochimici può essere attuata in via computerizzata e perciò facilitata.

Nella tappa di conferma della batteriodiagnostica con antisieri è assai promettente l'approccio all'uso di anticorpi monoclonali. Notevoli prospettive si stanno aprendo anche con l'ingegneria genetica, che mette a disposizione segmenti di DNA monocatenario da impiegare come «sonde» (*probes*) specifiche per l'ibridazione, al fine di svelare nel materiale patologico la presenza del microrganismo corrispondente e identificarlo con estrema rapidità.

Di fronte all'avvento di queste rivoluzionarie novità nell'indagine batteriologica vengono però espresse alcune perplessità in considerazione dei possibili riflessi negativi sugli studi epidemiologici, per la mancata raccolta o scarsa disponibilità di stipiti microbici da sottoporre alle tipizzazioni.

Da varie parti viene anche espresso il timore che l'accantonamento delle classiche metodiche possa essere causa di decadimento della professionalità nelle nuove leve di batteriologi, nel cui addestramento dovrebbe invece rivestire particolare ruolo formativo l'approccio con il ricco patrimonio di quelle conoscenze e tecniche ben collaudate dall'esperienza e da una lunga tradizione.

Bibliografia

AA. VV., Il ruolo dei laboratori nel Servizio Sanitario Nazionale. Atti della Tavola rotonda al XXIX Congr. Naz. di Igiene. *L'Igiene moderna*, 1980, **73**, 655-689.
Bartlett R. C., *H. L. S.*, 1974, **11**, 80.
Habermehl K. O. ed., *Rapid Methods and Automation in Microbiology and Immunology*, 1985, Springer, Berlin.
McLowry J. D., Ryan K. J., *Computers in Clinical Microbiology*, in Lennette E. H. eds., *Manual of Clinical Microbiology*, 1985, 4 ed., AMS, Washington.
Tilton R. C. ed., *Rapid Methods and Automation in Microbiology*, 1982, AMS, Washington.

GIUSEPPE ARMANI E GIUSEPPE CAROLI

BEHÇET, MALATTIA DI [v. vol. II, col. 2180]

Negli anni più recenti la malattia di Behçet ha richiamato l'interesse di diversi gruppi di ricercatori che si sono dedicati da un lato, e principalmente, a studiarne i meccanismi etiopatogenetici, dall'altro a individuarne nuovi criteri diagnostici e terapeutici.

L'etiologia virale, ipotizzata fin dagli anni '50, è stata di recente confutata impiegando le più moderne metodiche d'indagine. Infatti né l'ibridizzazione *in situ*, né le tecniche di *dot blot* hanno permesso di dimostrare in modo definitivo il ruolo dell'*herpesvirus* di tipo 1 o di altri agenti virali in questa forma morbosa (Eglin *et al.*, 1982; Bonass *et al.*, 1986).

Alcune differenze regionali fra i pazienti affetti da m. di B. sono emerse dallo studio del sistema HLA. L'associazione con la specificità HLA-B5 sembra infatti essere una caratteristica dei pazienti giapponesi e del bacino del Mediterraneo, ma non di quelli inglesi o americani (Ohno *et al.*, 1973; Yazici *et al.*, 1980; Pivetti Pezzi *et al.*, 1986).

Negli ultimi anni sono state anche osservate anomalie immunologiche, quali autoanticorpi rivolti contro antigeni della mucosa orale e aumento delle immunoglobuline sieriche (Lehner, 1969), immunocomplessi circolanti (Levinsky e Lehner, 1978; Valesini *et al.*, 1981), anomalie quantitative e qualitative delle sottopopolazioni linfocitarie (Denman *et al.*, 1980; Valesini *et al.*, 1985; Suzuki *et al.*, 1986), alterazioni della capacità di produrre linfochine e di rispondere alle stesse (Sakane *et al.*, 1986).

Nessuna delle anomalie immunologiche sembra peraltro direttamente connessa a un meccanismo patogenetico capace di spiegare la comparsa e l'evoluzione di questa forma morbosa, in cui, verosimilmente è contemporaneamente operante un insieme di fattori infettivi, immunologici e genetici.

Numerosi studi sono stati dedicati all'individuazione dei meccanismi patogenetici responsabili delle turbe della coagulazione (trombosi arteriose e venose, tromboembolie, tromboflebiti), ma anche in questo campo i risultati appaiono non conclusivi (Hull *et al.*, 1984; Hizli *et al.*, 1985).

Altri studi recenti si sono rivolti alla definizione di precisi criteri diagnostici. In base a tali studi sono stati individuati *criteri maggiori* (afte orali e genitali, lesioni oculari e manifestazioni cutanee) e *criteri minori* (artriti, manifestazioni neurologiche, cardiovascolari, gastroenteriche, familiarità). La varia associazione di tali manifestazioni concorre a definire la *forma, completa* o *incompleta*, della malattia (Shimizu *et al.*, 1979).

Se il bilancio degli studi dedicati alla comprensione dei meccanismi patogenetici della m. di B. appare oggi decisamente frustrante e se anche le nuove acquisizioni diagnostiche non presentano carattere di innovazione fondamentale, maggiore ottimismo deriva dall'analisi dei risultati di alcune terapie (steroidi e immunosoppressori) che hanno in parte modificato la prognosi della malattia, specie della sua

più temuta localizzazione, quella oculare, assai spesso responsabile di cecità (Pivetti Pezzi *et al.*, 1985).

Attualmente il trattamento immunosoppressivo con agenti alchilanti viene considerato come terapia di prima scelta per le forme neurologiche e oculari di m. di B. La terapia con clorambucil (0,1-0,2 mg/kg/*die*) per un periodo di 12-18 mesi è ben tollerata dal punto di vista ematologico e nell'arco di 2-3 mesi induce effetti benefici che persistono a lungo (anche 2-4 anni dopo la sospensione) (Pivetti Pezzi, 1988).

Nei casi resistenti al clorambucil è stata impiegata di recente la ciclosporina A (5 mg/kg/*die*) (Svenson *et al.*, 1986).

Più discussa è tutt'ora l'utilità dei cortisonici, specie se impiegati da soli, nella terapia a lungo termine, per la rapida comparsa di resistenza e dipendenza. Un altro farmaco che si è rivelato di una certa utilità nel trattamento delle manifestazioni cutanee e di quelle articolari è la colchicina (Pivetti Pezzi, 1988).

Bibliografia

Bonass W. A., Stewart J. A., Chamberlain M. A., Halliburton I. W.: *Molecular Studies in Behçet's Disease*, in Lehner T., Barnes C. G. eds., *Recent Advances in Behçet's Disease*, 1986, Royal Society of Medicine, London, *Int. Congress and Symp. Series n. 103*.
Denman A. M., Fialkow P. J., Pelton B. C. *et al.*, *Clin. Exp. Immunol.*, 1980, **42**, 175.
Eglin R. P., Lehner T., Subak-Sharpe J. H., *Lancet*, 1982, **II**, 1356.
Hizli M., Sahin G., Sahin F. *et al.*, *Lancet*, 1985, **I**, 1454.
Hull R. G., Harris E. N., Gharavi A. E., Tincani A., Asherson R. A., Valesini G. *et al.*, *Ann. Rheum. Dis.*, 1984, **43**, 746.
Lehner T., *Arch. Oral Biol.*, 1969, **14**, 843.
Levinski R. J., Lehner T., *Clin. Exp. Immunol.*, 1978, **32**, 193.
Ohno S., Aoki R., Sugiora S., *Lancet*, 1973, **II**, 1383.
Pivetti Pezzi P., Gasparri V., De Liso P., Catarinelli G., *Ann. Ophthalmol.*, 1985, **17**, 20.
Pivetti Pezzi P., Catarinelli G., Moncada A., Baricordi O. R. *et al.*, *XXV Int. Congress of Ophthalmology, Rome, 1986*.
Pivetti Pezzi P., *Behçet's Disease in 1988*, in Ferrar de Oliveira L. M. ed., *Ophthalmology Today*, 1988, Elsevier, Amsterdam, 81.
Sakane T., Suzuki N., Ueda Y. *et al.*, *Arthritis Rheum.*, 1986, **29**, 371.
Shimizu T., Ehrlich G. E., Inada G., Hayasha K., *Semin. Arthritis Rheum.*, 1979, **8**, 223.
Suzuki N. *et al.*, *Arthritis Rheum.*, 1986, **29**, 212.
Svenson K., Bohman S. O., Hallfress R., *Risk and Benefits of Cyclosporin A. Treatment in Behçet's Disease*, in Lehner R., Barnes C. G. eds., *Recent Advances in Behçet's Disease*, 1986, Royal Soc. Med. Services, London.
Valesini G., Picardo M., Pastore R., Pivetti Pezzi P., Serafini U., *Clin. Exp. Immunol.*, 1981, **44**, 522.
Valesini G., Pivetti Pezzi M. *et al.*, *Clin. Exp. Immunol.*, 1985, **60**, 55.
Yazici H., Chamberlain M. A., Schreuder I. *et al.*, *Ann. Rheum. Dis.*, 1980, **39**, 344.

GUIDO VALESINI

BENZODIAZEPINE

F. *benzodiazepines*. - I. *benzodiazepines*. - T. *Benzodiazepinen*. - S. *benzodiazepinas*.

SOMMARIO

Introduzione

Le benzodiazepine [BDZ] sono i farmaci di prima scelta nel trattamento di ansia e insonnia. Sostituiscono vantaggiosamente — nel rapporto rischi/benefici — l'impiego di altri agenti sedativi e ipnotici (barbiturici, meprobamato, glutetimide, metaqualone e altri) in quanto sono ben tollerate, più selettive e più sicure nel sovradosaggio e nell'astinenza acuta. Non sono comunque prive di effetti collaterali, spesso insidiosi quando vengono assunte in combinazione con agenti deprimenti il S.N.C.; stanno anche evidenziandosi fenomeni di dipendenza, in modo particolare dopo trattamenti prolungati e a dosi elevate.

Oltre all'azione ansiolitica e ipnotica, le BDZ possiedono attività miorilassante e anticonvulsivante. Dal punto di vista farmacologico tutti questi effetti sono sostanzialmente sovrapponibili per i vari derivati benzodiazepinici, anche se un'intensa campagna pubblicitaria cerca di differenziare questi farmaci per moltiplicarne l'utilizzo clinico. Le sole differenze note sono essenzialmente di natura cinetica e questo permette di classificare le BDZ in base alla loro *durata d'azione*.

Struttura chimica

Attualmente le BDZ vengono suddivise in 3 principali classi chimiche: le 1,4-BDZ, le 1,5-BDZ e i loro derivati s-triazolici. Chimicamente i derivati 1,5- differiscono dalle 1,4-BDZ solo negli atomi di carbonio nelle posizioni isomeriche 4 e 5 dell'anello diazepinico. Le s-triazolo-BDZ sono ottenute dalle 1,4- o 1,5-BDZ mediante l'introduzione di un anello eterociclico in quello diazepinico.

Il gruppo delle 1,4-BDZ comprende i ben noti clordiazepossido e diazepam, capostipiti di questa classe di farmaci e una lunga serie di loro derivati. Una lista incompleta di queste BDZ è presentata nella fig. 1, dalla quale appare che le caratteristiche generali di questi derivati sono: un anello 1,4-diazepinico (B) condensato con un anello aromatico (A) che abbia un sostituente elettronegativo (R7) e, legato in posizione 5, un radicale (C), possibilmente aromatico, ed eventualmente un altro sostituente elettronegativo (R2). L'atomo di carbonio in posizione C-3 può essere sostituito, ma la variabilità di questi sostituenti è ristretta a pochi gruppi elettronegativi o a gruppi che, da un punto di vista metabolico, possono essere ricondotti ad atomi di idrogeno.

Alle 1,5-BDZ appartengono il clobazam e il triflubazam e altri derivati di interesse farmacologico (fig. 2). Da un punto di vista farmacologico e clinico hanno attività comparabile a quella delle 1,4-BDZ, suggerendo che le caratteristiche proprietà di questa classe di farmaci non sono strettamente legate alla posizione degli atomi di azoto nell'anello diazepinico.

Alla classe delle s-triazolo-BDZ appartengono adinazolam, alprazolam, brotizolam (un derivato tienodiazepinico), estazolam e triazolam (fig. 3). L'attività farmacologica delle s-triazolo-BDZ è qualitativamente comparabile a quella degli altri derivati e, come per le 1,4- e le 1,5-BDZ, può essere modificata da sostituenti o modificazioni al nucleo di base (fig. 4).

Farmacocinetica

In generale le BDZ vengono somministrate per via orale (più raramente per via i. m. o e. v.) e devono quindi essere assorbite attraverso il tratto gastrointestinale prima di raggiungere la circolazione sistemica.

Assorbimento e distribuzione

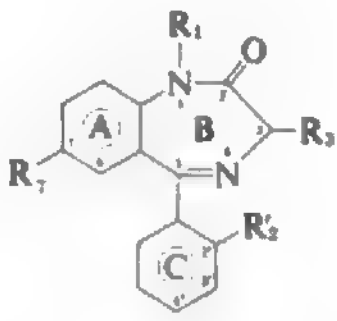
Dopo somministrazione orale, le BDZ vengono rapidamente assorbite dal tratto gastrointestinale raggiungendo il picco delle concentrazioni plasmatiche generalmente dopo poche ore dalla somministrazione. I tempi di assorbimento possono naturalmente variare per le diverse BDZ e nei singoli individui. La biodisponibilità è generalmente elevata, ma, come per la velocità del processo di assorbimento, può essere influenzata da condizioni patologiche e da fattori chimicofisici. Per il diazepam, probabilmente la

Diazepam	$-CH_3$	$-H$	$-Cl$	$-H$
Pinazepam	$-CH_2-C\equiv CH$	$-H$	$-Cl$	$-H$
Prazepam	$-CH_2-$◁	$-H$	$-Cl$	$-H$
Flurazepam	$-CH_2-CH_2-N(C_2H_5)_2$	$-H$	$-Cl$	$-H$
N-desmetil-diazepam	$-H$	$-H$	$-Cl$	$-H$
o-cloro-N-desmetil-diazepam	$-H$	$-H$	$-Cl$	$-Cl$
Fenazepam	$-H$	$-H$	$-Br$	$-Cl$
Clorazepato	$-H$	$-COOK$	$-Cl$	$-H$
Camazepam	$-CH_3$	$-OOCN(CH_3)_2$	$-Cl$	$-H$
Temazepam	$-CH_3$	$-OH$	$-Cl$	$-H$
Oxazepam	$-H$	$-OH$	$-Cl$	$-H$
Lorazepam	$-H$	$-OH$	$-Cl$	$-Cl$
Flunitrazepam	$-CH_3$	$-H$	$-NO_2$	$-F$
Nitrazepam	$-H$	$-H$	$-NO_2$	$-H$
Clonazepam	$-H$	$-H$	$-NO_2$	$-Cl$

Fig. 1. Struttura chimica di alcune 1,4-BDZ.

BDZ meglio studiata dal punto di vista farmacocinetico, la velocità del processo può variare in relazione all'età del soggetto e può essere influenzata da condizioni patologiche, dalla concomitante assunzione di cibo e dalle proprietà chimicofisiche (ad es., solubilità e velocità di dissoluzione) di una data formulazione. La biodisponibilità è intorno al 75-90%, ma sono state osservate considerevoli differenze tra le varie formulazioni.

Per il diazepam e il clordiazepossido è stato documentato un assorbimento meno rapido e completo per via i.m. Come possibile causa di questo fenomeno è stata suggerita una precipitazione del farmaco dovuta a fenomeni di cristallizzazione nel sito di iniezione. L'assorbimento del diazepam per via rettale (di particolare interesse in pediatria) è invece comparabile a quello dopo somministrazione orale, ma, in questo caso, la biodisponibilità è marcatamente influenzata dal tipo di preparazione utilizzata.

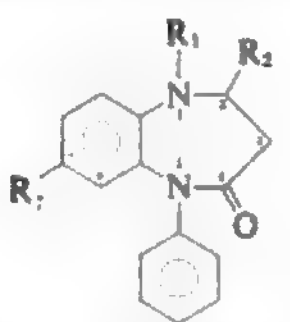
Dopo l'assorbimento, molte BDZ contraggono legame

benzodiazepina	R_1	R_2	R_7
clobazam	$-CH_3$	$=O$	$-Cl$
triflubazam	$-CH_3$	$=O$	$-CF_3$
CP1414S	—	$-NH_2$	$-NO_2$

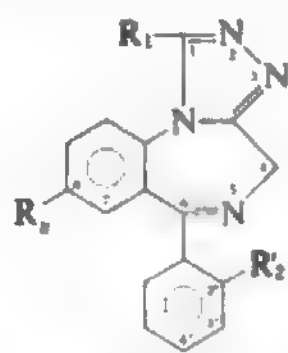
Fig. 2. Struttura chimica di alcune 1,5-BDZ

benzodiazepina	R_1	R_8	R'_2
estazolam	$-H$	$-Cl$	$-H$
alprazolam	$-CH_3$	$-Cl$	$-H$
triazolam	$-CH_3$	$-Cl$	$-Cl$
adinazolam	$-CH_2-N(CH_3)_2$	$-Cl$	$-H$

Fig. 3. Struttura chimica di alcune s-triazolo-BDZ

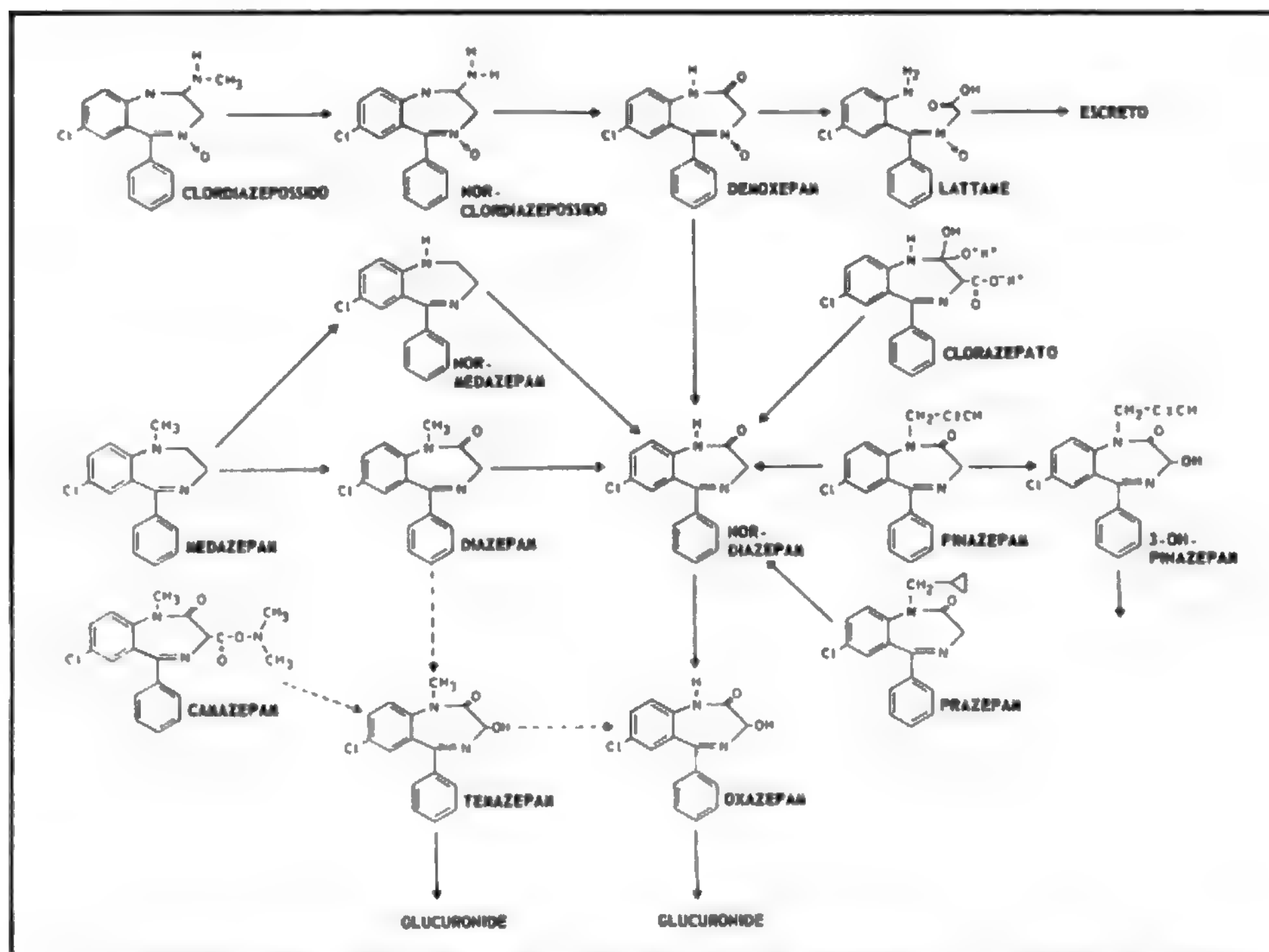



Fig. 4. Vie metaboliche di alcune 7-cloro-1,4-BDZ. Con le frecce tratteggiate (---→) sono indicate le vie metaboliche minori.

con le proteine plasmatiche in misura dell'85-98% della concentrazione plasmatica. Fanno eccezione il bromazepam, l'alprazolam e il triazolam, legati per circa il 70-80%, e il flurazepam, per il quale è stato suggerito un legame con le proteine plasmatiche estremamente limitato. Per il diazepam la percentuale di legame è estremamente elevata (97-99%); condizioni associate a una variazione (diminuzione) di questa percentuale sono: gravidanza, invecchiamento, insufficienza renale, elevati livelli di acidi grassi liberi.

Data la loro liposolubilità, le BDZ penetrano facilmente e si distribuiscono rapidamente in tutti i tessuti, concentrandosi particolarmente in polmone, tessuto adiposo e cervello. Nel cervello la distribuzione non è uniforme: studi di distribuzione cerebrale del diazepam negli animali da esperimento indicano che il farmaco si concentra inizialmente nella materia grigia e successivamente in quella bianca raggiungendo le maggiori concentrazioni in talamo, corpi genicolati, collicoli e corteccia cerebrale. Le concentrazioni cefalorachidiane del diazepam corrispondono alla frazione libera di farmaco nel plasma.

Metabolismo e vita media di eliminazione

Le BDZ vengono eliminate dall'organismo principalmente attraverso processi metabolici. Le principali vie metaboliche sono state descritte in dettaglio e queste conoscenze permettono di classificare questi farmaci (tab. I) in BDZ a «lunga durata d'azione», ad «azione intermedia», e a «breve durata d'azione» (Garattini e Reggi, 1984; Caccia e Garattini, 1985).

Le BDZ a lunga durata d'azione sono caratterizzate dalla formazione di metaboliti N-1-dealchilati (norderivati), derivati farmacologicamente attivi con vita media di eliminazione compresa tra le 50 e le 200 h. Questa caratteristica ha conseguenze cliniche potenzialmente importanti, sia per la durata dei possibili effetti collaterali (ad es., sedazione prolungata) in somministrazione acuta, sia per il possibile accumulo (con relativa sintomatologia) in corso di trattamento cronico. Il processo di dealchilazione differisce tra i vari derivati (la fig. 4 mostra le principali vie di biotrasformazione di alcuni di questi derivati) e le caratteristiche chimicofisiche del gruppo alchilico presente nell'anello diazepinico sembrano avere particolare importanza nel determinare la velocità e l'entità della reazione metabolica (Garattini e Reggi, 1984; Caccia e Garattini, 1985).

Il secondo importante processo metabolico di queste BDZ è l'idrossilazione in posizione C-3, come nel caso della conversione del nordiazepam a oxazepam, dell'*o*-cloronordiazepam a lorazepam, del fenazepam e del norflurazepam ai loro corrispondenti derivati idrossilati. Il processo di C-3-idrossilazione è estremamente lento e approssima o supera le 100 h per la maggior parte dei derivati citati; fa

TAB. I. CARATTERISTICHE DI ELIMINAZIONE DI ALCUNE BENZODIAZEPINE

Classificazione	Caratteristiche	Benzodiazepine
Lunga durata d'azione	Vita media di eliminazione di oltre 48 h	Nordiazepam *o*-Cl-nordiazepam Fenazepam Norclobazam
	Derivati pronordiazepam	Clordiazepossido Diazepam Pinazepam Prazepam Clorazepato Fosazepam Medazepam Flurazepam Quazepam Clobazam
Azione intermedia	Nitroderivati Vita media di eliminazione di 24-48 h	Nitrazepam Flunitrazepam Nimetazepam Clonazepam
Breve durata d'azione	Vita media di eliminazione compresa tra le 8 e le 24 h	Bromazepam Oxazepam Temazepam Camazepam Lorazepam Lormetazepam Clotiazepam Estazolam Alprazolam
	Vita media di eliminazione inferiore alle 8 h	Brotizolam Midazolam Triazolam Tofisopam

eccezione il bromazepam, derivato con un anello piridinico in posizione 5, il cui processo di idrossilazione è di 8-20 h. Differentemente dalle 1,4-, le 1,5-BDZ non vengono idrossilate nella posizione C-3.

Le nitro-BDZ hanno un profilo metabolico diverso da quello degli altri derivati (fig. 5). Dopo il processo iniziale di dealchilazione, il flunitrazepam segue le stesse vie di inattivazione (riduzione del nitrogruppo e susseguente acetilazione) di nitrazepam e clonazepam. La vita media delle nitro-BDZ (20-30 h) è generalmente più lunga dei derivati classificati come «a breve durata d'azione», ma decisamente più corta dei composti norderivati, giustificando una loro classificazione come BDZ «ad azione intermedia».

Al gruppo delle BDZ «a breve durata d'azione» appartengono i derivati C-3-idrossilati, il camazepam, le s-triazolo-BDZ, le imidazo-BDZ e le tienobenzodiazepine. Generalmente, queste BDZ non hanno metaboliti attivi, o eventualmente questi non raggiungono concentrazioni plasmatiche clinicamente rilevanti. ■ sono caratterizzate da una vita media relativamente breve (ad es., i derivati C-3-idrossilati, alcune s-triazolo-BDZ e alcune tienobenzodiazepine) o decisamente breve (2-6 h) come nel caso del triazolam, del brotizolam e del tofisopam; non presentano perciò, in linea di massima, i problemi sopra accennati per i derivati definiti pronordiazepam (Garattini e Reggi, 1984; Caccia e Garattini, 1985).

Influenza di variabili fisiologiche e patologiche

Se l'andamento dei processi riassunti nei paragrafi precedenti è controllabile, spesso controllato e quindi noto per ogni BDZ, è altrettanto vero che fattori fisiologici e genetici e stati patologici possono influenzare il profilo cinetico di questi farmaci e, in definitiva, modificarne il profilo clinico.

1. *Età e sesso.* – L'età del paziente può condizionare marcatamente il profilo cinetico delle BDZ. Nel neonato, per es., i principali processi metabolici sono ridotti; conseguentemente, il neonato, specie se prematuro, ha una ridotta capacità di metabolizzare le BDZ, portando, come nel caso del diazepam (tab. II) a tempi di eliminazione particolarmente lunghi (Caccia *et al.*, 1985).

Di particolare importanza per la pratica medica è la situazione nel paziente anziano, che con più frequenza può essere portatore di problemi per i quali si consiglia l'uso delle BDZ, ma nel quale questi farmaci possono essere origine di marcati effetti collaterali (confusione, agitazione paradossa, sedazione eccessiva, astenia muscolare, etc.). All'origine della maggior frequenza di tali effetti stanno, in parte, alterazioni cinetiche nel profilo di distribuzione e/o di eliminazione di questi farmaci, spiegabili sulla base delle normali modificazioni fisiologiche che si instaurano durante l'invecchiamento: i processi metabolici a livello epatico sono rallentati per una generale riduzione dell'attività en-

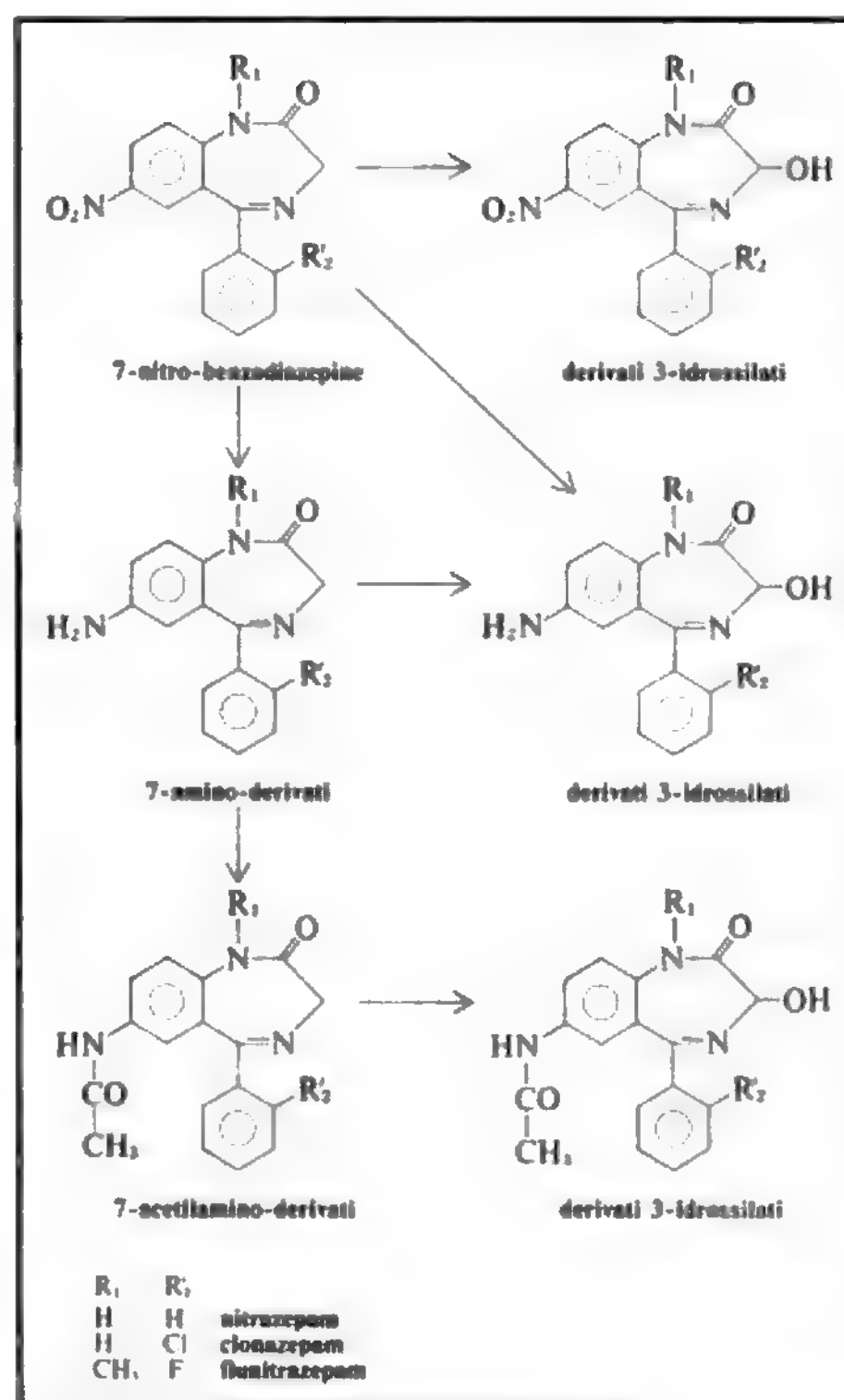



Fig. 5. Vie metaboliche di alcune 7-nitro-BDZ.

TAB. II. PARAMETRI CINETICI DEL DIAZEPAM IN BAMBINI DI DIFFERENTE ETÀ
(da Caccia *et al.*, 1985)

Soggetti	dose (mg/kg i. m.)	Vd (l/kg)	Cl (ml/kg/h)	T1/2 (ore)
Prematuri (28-34 settimane)	0.33	1.8	27	75
Neonati (1-2 giorni)	10*	—	—	31
Bambini (4-8 anni)	0.33	2.6	102	18

* mg somministrati alla madre nelle 24 h precedenti alla nascita.
Vd = volume di distribuzione; Cl = clearance plasmatica; T1/2 = vita media di eliminazione.

TAB. III. FARMACOCINETICA DELLE BENZODIAZEPINE NEL PAZIENTE ANZIANO
(da Greenblatt *et al.*, 1982; Caccia *et al.*, 1985)

Benzodiazepina	Volume di distribuzione	Clearance totale	Vita media di eliminazione
Bromazepam**	ridotto	ridotta	allungata
Clordiazepossido	aumentato	ridotta	allungata
Diazepam**	aumentato	rid/cost	allungata
Nordiazepam**	costante	rid/cost	allungata
Prazepam*	aumentato	costante	allungata
Clorazepato*	aumentato	costante	allungata
Nitrazepam	aumentato	costante	allungata
Clobazam**	aumentato	rid/cost	allungata
Oxazepam	costante	costante	costante
Temazepam	costante	costante	costante
Lorazepam	aum/cost	rid/cost	costante

* Profarmaci del nordiazepam.
** Le alterazioni sono più evidenti nel paziente maschio.

zimatica e del flusso portale e vi sono modificazioni nella quantità di proteine plasmatiche e nella composizione corporea di questi pazienti (diminuzione della percentuale di acqua e aumento della percentuale di tessuto adiposo). La tab. III riassume schematicamente le principali modificazioni cinetiche di alcune BDZ nel paziente anziano. Il dato più rilevante è rappresentato, come accennato, dall'aumento del volume di distribuzione e dalla riduzione della clearance plasmatica di alcuni derivati, generalmente quelli precedentemente classificati come BDZ «a lunga durata d'azione». Queste alterazioni nel profilo di distribuzione e di eliminazione possono portare a un marcato prolungamento della vita media di eliminazione (parametro dipendente sia dal volume di distribuzione che dalla clearance del farmaco) e a un aumentato rischio di accumulo del farmaco e di eventuali metaboliti attivi (Greenblatt *et al.*, 1982; Caccia *et al.*, 1985).

Anche il sesso del paziente può influenzare il profilo cinetico di alcune BDZ. Il volume di distribuzione del clordiazepossido, ad es., è maggiore nelle donne che negli uomini, probabilmente come conseguenza di differenze nella quota di farmaco legata alle proteine plasmatiche. Per il diazepam è stato anche riportato che la clearance metabolica è più elevata nelle donne che negli uomini, indipendentemente dall'età dei pazienti, e che la riduzione di questo valore nel paziente anziano è più marcata nel maschio che nella femmina. Simili variazioni dovute al sesso e all'età del paziente sono state notate per altre BDZ, generalmente quelle più liposolubili e metabolizzate tramite processi di ossidazione, mentre i derivati relativamente poco liposolubili e/o eliminati principalmente tramite reazioni di coniugazione sembrano essere meno influenzati dal sesso e/o dall'età del paziente (tab. III).

2. *Obesità*. – Come per altri farmaci, la capacità di una data BDZ di diffondere nel compartimento tessutale, e in particolare nel tessuto adiposo, dipende dal suo grado di liposolubilità. L'obesità può quindi alterare la distribuzione delle BDZ e, in modo particolare, dei derivati più liposolubili, i quali più facilmente si distribuiscono nella parte del peso corporeo (tessuto adiposo) eccedente il peso ideale del soggetto. Derivati estremamente liposolubili (ad es., il diazepam) mostrano, pertanto, un marcato aumento del volume di distribuzione (sia del valore assoluto che di quello corretto per il peso corporeo), e conseguentemente un prolungamento della vita media di eliminazione nei pazienti obesi, mentre BDZ come l'oxazepam non mostrano variazioni nel valore del parametro corretto per il peso corporeo in relazione allo stato di obesità e, per esse, il modesto aumento del volume di distribuzione assoluto riflette principalmente l'aumento di peso corporeo dei soggetti obesi.

3. *Insufficienza epatica*. – Essendo il fegato la sede principale di biotrasformazione delle BDZ, il metabolismo di questi farmaci può essere alterato in presenza di insufficienza epatica (Caccia *et al.*, 1985). Nella tab. IV sono elencati, come esempio, i parametri cinetici del diazepam e oxazepam, la cui cinetica è stata studiata in pazienti epatopatici e cirrotici. Il diazepam, BDZ eliminata principalmente tramite processi ossidativi, mostra, in questi pazienti, alterazioni nei parametri cinetici di distribuzione ed eliminazione. In particolare, il valore della clearance è ridotto nei pazienti con disfunzioni epatiche suggerendo la necessità di «aggiustare» il dosaggio del farmaco in presenza di tali disfunzioni. Il profilo cinetico dell'oxazepam, derivato eliminato principalmente tramite processi di coniugazione, sembra meno influenzabile da tali stati patologici.

4. *Insufficienza renale*. – Il profilo cinetico di farmaci eliminati principalmente tramite biotrasformazione come le BDZ è generalmente poco influenzato dalle disfunzioni renali. Queste disfunzioni possono tuttavia portare all'accumulo di metaboliti attivi e, in alcuni casi, modificare la percentuale di BDZ legata alle proteine plasmatiche, con conseguenze cliniche potenzialmente importanti sia per il possibile aumento dell'attività farmacologica sia per l'intensità degli effetti collaterali.

Dati relativi al profilo cinetico dell'oxazepam dopo somministrazione orale a soggetti sani e pazienti uremici sono

TAB. IV. PARAMETRI CINETICI DEL DIAZEPAM E DELL'OXAZEPAM IN PAZIENTI EPATOPATICI E CIRROTICI
(da Caccia *et al.*, 1985)

Parametri	Epatopatici		Cirrotici	
	Diazepam	Oxazepam	Diazepam	Oxazepam
Vd (l/kg)	—	0,82 (0,64)	1,74 (1,13)	0,88 (0,76)
Cl (ml/min)	13-18 (26,6)	137 (113)	13,8 (26,6)	155 (136)
T 1/2 (ore)	60-75 (32,7)	5,3 (5,1)	105,6 (46,6)	5,8 (5,6)

I parametri cinetici dei due farmaci nel volontario sano sono riportati in parentesi. Vd = volume di distribuzione; Cl = clearance; T1/2 = tempo di dimezzamento (vita media di eliminazione).

TAB. V. PARAMETRI FARMACOCINETICI DELL'OXAZEPAM IN SOGGETTI NORMALI E PAZIENTI UREMICI
(Caccia *et al.*, 1985)

Parametri	Normali	Uremici
Dose	15 mg	0,2 mg/kg
Legame alle proteine plasmatiche (%)	94,9-95,9	86,2-93,6
Clearance plasmatica (l/kg/h)	0,05-0,17	0,02-0,28
Escrezione urinaria (% della dose)	41-89	10-43,3
Vita media di eliminazione (ore)	5,9-24,9	23,2-91,2
Rapporto tra oxazepam-glicuronide e oxazepam (AUC)	0,8-1,4	5-50

Fig. 6. Rappresentazione schematica del complesso molecolare recettore BDZ-GABA-ionoforo Cl^-.

riportati nella tab. V (Caccia *et al.*, 1985). Oltre a differenze nella percentuale di legame alle proteine plasmatiche sono evidenti differenze significative nelle percentuali di farmaco escreto e nella vita media di eliminazione, e si osserva un accumulo del principale metabolita del farmaco.

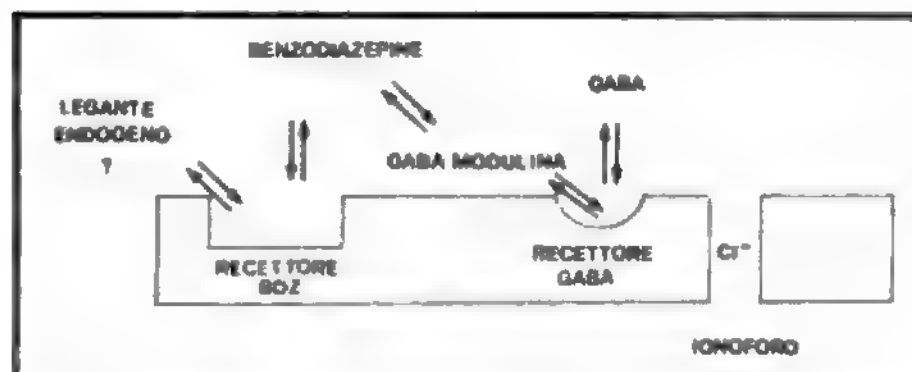
Meccanismo d'azione

Il meccanismo d'azione delle BDZ è ancora largamente sconosciuto; tuttavia, alcuni recenti sviluppi permettono di prospettare l'ipotesi che questi farmaci interagiscano con strutture recettoriali cerebrali, modulando l'attività dei recettori dell'ac. γ-aminobutirrico (GABA), un mediatore con prevalente attività inibitoria.

I recettori delle benzodiazepine. – Informazioni sulla distribuzione funzionale delle BDZ sono state ottenute dopo la dimostrazione della presenza di siti di legame specifici per il ^{3}H-diazepam in preparati di membrana ottenuti dal S.N.C. umano e di animali da esperimento. Tali «recettori» sono caratterizzati da alta affinità e saturabilità, stereospecificità e selettività nella distribuzione cerebrale. Metodologie autoradiografiche associate alla microscopia ottica o elettronica hanno anche permesso di valutare il numero di recettori nelle diverse aree del S.N.C. Si è così evidenziato che, mentre l'affinità del recettore per le BDZ resta costante nelle diverse aree cerebrali, la densità dei recettori varia considerevolmente nei vari distretti del S.N.C. umano e di animali da esperimento. La densità è maggiore nella corteccia cerebrale, intermedia nella corteccia cerebellare, strutture limbiche, talamo e ipotalamo; è bassa nel tronco dell'encefalo e nel midollo spinale. La sostanza bianca non presenta siti di legame per le BDZ. È stato anche dimostrato che l'affinità delle diverse BDZ per i loro recettori specifici si correla abbastanza bene con la loro potenza clinica e farmacologica.

Di recente, il recettore delle BDZ è stato isolato, purificato e se ne è determinato il peso molecolare. Esso sembra comprendere 2 subunità proteiche capaci di legare le BDZ e il GABA e aventi p.m., rispettivamente, di 50 e 55 kd (Sieghart *et al.*, 1987). Siti di legame con caratteristiche diverse da quelle del S.N.C. sono stati trovati nel rene, polmone e fegato. Questi recettori di tipo «periferico» differiscono dai «recettori centrali» per l'affinità e la specificità dei leganti e sono stati trovati anche nel S.N.C., sebbene con distribuzione diversa da quelli di tipo «centrale», ma il loro ruolo fisiologico non è stato ancora chiarito.

Eventi molecolari successivi al legame al recettore delle benzodiazepine. – Tutte le evidenze sperimentali oggi disponibili suggeriscono che questi farmaci esercitano presumibilmente un'azione indiretta (allosterica) sui recettori GABAergici.

Per spiegare questo tipo di interazione è stato ipotizzato che il recettore benzodiazepinico faccia parte di un complesso sopramolecolare, consistente del recettore GABA, del canale per il cloro e di un fattore modulante chiamato GABAmodulina (fig. 6). Come conseguenza della stimolazione dei recettori delle BDZ, il fattore modulante verrebbe rimosso, favorendo l'interazione del sito recettoriale delle BDZ con quello del GABA. Sembrerebbe, quindi, che il recettore delle BDZ sia un sito di legame di farmaci capaci di modulare allostericamente un recettore di un neurotrasmettitore (GABA) (Haefely, 1983).

Recentemente sono stati sintetizzati composti in grado di legarsi al recettore benzodiazepinico, ma che riducono, anziché aumentare, la funzione del complesso recettore GABA-canale per il cloro. Questi leganti (ad es., β-carboline), che inducono variazioni funzionali opposte a quelle degli agonisti, sono stati chiamati *agonisti inversi*.

Una terza classe di leganti per i recettori benzodiazepinici è rappresentata dagli *antagonisti competitivi* in senso classico. Questi composti (ad. es., il composto RO 15-1788 o flumazenil) si legano al recettore, bloccando l'accesso di agonisti e agonisti inversi, senza indurre variazioni funzionali e potrebbero essere utilizzati nella pratica clinica per ridurre gli effetti indesiderati di alte dosi di BDZ. La sperimentazione clinica è attualmente in corso con risultati molto promettenti.

Leganti endogeni del recettore delle benzodiazepine. – Recentemente, seguendo la scoperta dei recettori delle BDZ, è stato proposto che questi farmaci possano mimare o antagonizzare uno sconosciuto legante endogeno per tali recettori. Finora nessuno dei vari costituenti cerebrali che sono stati isolati sulla base della loro capacità di inibire il legame del ^{3}H-diazepam si è rivelato un valido candidato per essere la «BDZ naturale».

Evidenze indirette sembrerebbero invece indicare che, se un legante endogeno esiste, questo sia del tipo *agonista inverso*, cioè un composto in grado di indurre stati di ansia. Uno di tali possibili candidati è una proteina chiamata *diazepam binding inhibitor* che ha la capacità di spiazzare i leganti del recettore benzodiazepinico (con affinità micromolare) e di facilitare stati di conflitto negli animali da esperimento.

Indicazioni

Le indicazioni cliniche delle BDZ si possono dividere in 2 gruppi: i problemi psichiatrici (ad es., ansia) e quelli neurologici (ad es., epilessia). Questi farmaci vengono inoltre prescritti per un importante spettro di situazioni cliniche ritenute di confine tra la patologia organica e i disturbi psicologici. Sono infatti frequentemente utilizzati come terapia aggiuntiva nella patologia cardiovascolare, gastrointestinale, o in altre forme per le quali fattori psicologici legati a eventi stressanti, o alla personalità del paziente, possono avere un ruolo importante (ad es., forme psicosomatiche).

Ansia e insonnia

Gli stati d'ansia sono al giorno d'oggi trattati principalmente con le BDZ. In genere, i migliori successi terapeutici vengono ottenuti nel controllo delle crisi acute, mentre la loro efficacia nei pazienti in cui la componente ansiosa è diventata parte integrante del loro modo di essere è contraddittoria (Bellantuomo *et al.*, 1980).

Tutte le BDZ presentano azione sia ansiolitica che ipnotica: è solo un problema di dosaggio. A basse dosi si ottiene l'azione ansiolitica, a dosi più elevate quella ipnotica e a dosi ancora più elevate quella miorilassante (Greenblatt *et al.*, 1983a; 1983b). Benché sia praticamente impossibile paragonare l'efficacia clinica di tutte le BDZ attualmente in

commercio, ripetuti studi controllati e l'esperienza clinica hanno dimostrato che, a dosi equivalenti, i benefici ottenibili con i vari derivati e i possibili effetti indesiderati sono sostanzialmente sovrapponibili. Questo non significa, però, che nella pratica di routine non sia opportuno distinguere le dosi di BDZ da preferire nel trattamento degli stati d'ansia da quelle utilizzabili nell'insonnia. A questo proposito l'anamnesi farmacologica (eventuale buona risposta ottenuta in precedenza con una particolare BDZ) e le caratteristiche cinetiche del composto (ad es., durata dell'emivita plasmatica, rischio di accumulo di farmaco e/o di metaboliti attivi) potranno fornire alcune indicazioni pratiche che possono indirizzare nella scelta del composto più adeguato alla specifica situazione da trattare. Si deve comunque sottolineare che la forte variabilità individuale della risposta alle BDZ, fenomeno ben noto ai clinici, è molto spesso dipendente, non tanto dalla diversa efficacia clinica delle varie BDZ, ma dalla variabilità interindividuale nei processi cinetici di questi farmaci, dalla variabilità del dosaggio e della durata del trattamento e anche da fattori di «natura non farmacologica» (ad es., aspettative del paziente e del medico, precedenti esperienze personali o di familiari o amici con determinati farmaci).

La tab. VI riassume i dosaggi consigliati per alcune BDZ utilizzate nella pratica clinica. Le indicazioni sulla posologia allegate hanno soltanto un valore indicativo: l'età, la gravità e l'evoluzione dei disturbi, l'anamnesi farmacologica e la presenza di eventuali fattori di rischio consentiranno di ottimizzare il dosaggio. Per i pazienti anziani e i bambini, la dose iniziale è in genere uguale al valore minimo del *range* consigliato. Nella terapia dell'ansia si tende in genere a ripartire la dose giornaliera in 2 o 3 somministrazioni. Per la terapia dell'insonnia è invece consigliabile un'unica somministrazione poco prima di coricarsi.

Infine, va ricordato che esiste la possibilità che le BDZ provochino fenomeni di tolleranza all'effetto ipnotico e ansiolitico, sebbene con frequenza e gravità inferiori rispetto

TAB. VI. DOSAGGI GIORNALIERI CONSIGLIATI PER ALCUNE BENZODIAZEPINE IN COMMERCIO

Benzodiazepina	Specialità	Dose giornaliera (mg)
Alprazolam	Valeans (Valeas) Xanax (Upjohn)	0,5-1,5
Bromazepam	Lexotan (Roche)	5-20
Clobazam	Frisium (Hoechst)	20-30
Diazepam	Ansiolin (Scharper) Noan (Ravizza) Valium (Roche) Vatran (Valeas)	5-30
Flurazepam	Dalmadorm (Roche) Flunox (Boehringer B. Robin) Remdue (Biomedica Foscama) Valdom (Valeas)	15-30
Lorazepam	Tavor (Wyeth) Lorans (Schiapparelli) Control (Sigurtà) Securit (Pierrel)	1-4
Nitrazepam	Mogadon (Roche)	5-10
Oxazepam	Serpax (Wyeth) Quen (Raviuzza) Quilibrex (Isnardi)	15-90
Temazepam	Levanxol (Carlo Erba)	10-30
Triazolam	Halcion (Upjohn)	0,125-0,250

ad altri agenti sedativo-ipnotici (barbiturici, meprobamati, etc.). V. anche: IPNOTICI*.

L'interpretazione dei meccanismi che determinano l'instaurarsi di questo fenomeno è tuttora poco chiara e la scarsità di osservazioni su lungo periodo non consente una formulazione precisa del fenomeno della tolleranza all'effetto ipnotico e a quello ansiolitico. La Food and Drug Administration consiglia, comunque, di non prolungare per più di 4 mesi il trattamento dell'ansia con BDZ. Per il trattamento dell'insonnia un utile riferimento si può trovare in una recente rassegna che sintetizza il parere di un gruppo di esperti americani (Marks e Nicholson, 1984).

Sindromi depressive

Problemi metodologici rendono tuttora mal definito il ruolo delle BDZ nelle forme di depressione. Spesso, infatti, gli studi rivolti alla valutazione del possibile effetto antidepressivo di questi farmaci sono stati realizzati in pazienti affetti da depressioni «non selezionate» dal punto di vista del criterio diagnostico, e pertanto di discutibile significato, dato che in alcune forme di depressione l'efficacia stessa degli antidepressivi si è dimostrata poco specifica. Importanti articoli di revisione sull'argomento (Tyrer, 1982) suggeriscono comunque che:

a) nelle forme di depressione «endogene» o «primarie» l'efficacia terapeutica delle BDZ è inferiore a quella dei farmaci antidepressivi;

b) nelle depressioni «non selezionate» l'efficacia clinica di questi farmaci è sovrapponibile o inferiore a quella degli antidepressivi triciclici;

c) nella fase acuta delle forme «gravi» di depressione l'uso delle BDZ può risultare di una certa utilità quando sia notevole la componente ansiosa, ricordando che nessuna BDZ possiede una documentata specificità antidepressiva.

A questo proposito va sottolineato che l'ipotetica specificità antidepressiva dell'alprazolam, una s-triazolo-BDZ recentemente entrata in commercio in Italia, è alquanto discutibile. I motivi vanno ricercati, anche in questo caso, nell'inadeguatezza metodologica delle ricerche fino a oggi condotte (ad es., l'alprazolam non è stato comparato ad altre BDZ). Va anche ricordato che nella pratica clinica è ben documentata la prescrizione delle BDZ nelle forme di depressione «nevrotiche». Un miglior rapporto tra rischi e benefici delle BDZ rispetto agli antidepressivi triciclici e la loro sostanziale equivalenza clinica stanno a giustificare tale approccio.

Patologia muscoloscheletrica

Un'iperattività patologica della muscolatura scheletrica può essere presente in soggetti con patologia neurologica o psichiatrica. Farmaci con attività miorilassante sono perciò utilizzati nel trattamento della spasticità, nel tetano, nella sindrome dell'uomo rigido, nelle contratture muscolari riflesse e negli stati di tensione psicologica.

Nella spasticità, le BDZ hanno probabilmente, come principale livello d'azione, quello spinale, dove avviene un potenziamento indiretto della trasmissione del GABA (Young e Delwaide, 1981 a; b). Vengono di solito impiegate a dosi elevate (ad es., diazepam 40-60 mg/*die*) e sembrano utili nel trattamento della spasticità secondaria a lesioni midollari, ma non cerebrali. Nella sindrome dell'uomo rigido, caratterizzata da rigidità muscolare cronica e spasmi dolorosi, il diazepam, a dosi di 40 mg o più al dì, permette la mobilizzazione e il miglioramento delle contratture. Gli occasionali risultati positivi ottenuti con dosi relativamente ridotte di BDZ nel trattamento di lombalgie e rachialgie vengono da alcuni AA. attribuiti all'effetto sedativo di que-

sti farmaci, che interrompe il circolo dolore-agitazione-dolore. Nella pratica, un effetto miorilassante lo si ottiene soltanto quando si raggiungono elevate concentrazioni plasmatiche di BDZ.

Epilessia

Nonostante che il ruolo delle BDZ nel trattamento della epilessia sia tuttora mal definito vi è un discreto consenso sui seguenti punti (Woodbury *et al.*, 1982): nelle assenze il clonazepam ha un'efficacia superiore alle succinimidi; questa BDZ è efficace nella soppressione delle manifestazioni cliniche ed elettroencefalografiche della sindrome di Lennox-Gastaut; il nitrazepam, dopo i corticosteroidi, è considerato il farmaco di prima scelta per gli spasmi infantili (sindrome di West); clonazepam e nitrazepam hanno una particolare efficacia nell'epilessia mioclonica dell'infanzia e nelle altre forme miocloniche; nello stato di male epilettico il diazepam per via e. v. è considerato il farmaco di scelta. Questo è vero anche per le convulsioni febbrili, nelle quali la somministrazione per via rettale è particolarmente indicata. Nelle crisi generalizzate tonicocloniche e parziali, le BDZ hanno un'efficacia inferiore ai tradizionali anticonvulsivanti, la cui associazione con le BDZ ha dato risultati contraddittori. V. anche: ANTIEPILETTICI FARMACI*; EPILESSIA*.

Per quanto riguarda un possibile effetto di tolleranza all'effetto anticonvulsivante delle BDZ, l'incidenza del fenomeno è stata osservata con frequenza alquanto variabile (8-52% dei pazienti), dopo un periodo di 1-6 mesi. Alcuni di questi pazienti rispondono positivamente a un aumento di dosaggio.

Sindrome di astinenza negli etilisti

Le BDZ sono considerate farmaci di prima scelta nel trattamento e nella prevenzione delle crisi d'astinenza da alcol dato che si sono dimostrate più efficaci e sicure di altri trattamenti farmacologici (neurolettici, barbiturici) (Bellantuomo *et al.*, 1980). Questi farmaci sono utili anche nella prevenzione e nella cura di altre manifestazioni di tale sindrome (ad es., delirio, febbre).

Il diazepam per via e. v. è il farmaco di prima scelta nel controllo delle crisi convulsive, dato che le sue proprietà chimicofisiche e cinetiche garantiscono la sua rapida penetrazione nel S.N.C. BDZ a vita media di eliminazione «breve» sono da preferire nei pazienti con alterata funzionalità epatica, evento abbastanza comune negli etilisti cronici.

Anestesia e preanestesia

Le BDZ vengono talora usate per la loro azione sedativa per favorire un miglior impatto con il *setting* operatorio. Il loro impiego ha comunque degli svantaggi rispetto ad altri farmaci (barbiturici) e questo ne ha limitato l'uso di routine come induttori di anestesia generale. Con le BDZ il tempo di induzione è generalmente superiore, e più ampie sono le variazioni interindividuali di questo parametro; anche il tempo di recupero è più lungo. È in corso di sperimentazione l'utilizzazione clinica di antagonisti specifici delle BDZ per ridurre il tempo di recupero al termine dell'anestesia da BDZ (Ashton, 1985). L'unico vantaggio delle BDZ rispetto ai barbiturici è un minor rischio di depressione cardiocircolatoria e respiratoria.

Rischi

Effetti collaterali. – L'ipersedazione è il problema che si incontra più di frequente; i pazienti possono presentare sonnolenza, rallentamento motorio e psichico, apatia, riduzione di alcune funzioni cognitive, come attenzione e memoria. Questi sintomi compaiono soprattutto all'inizio del trattamento, per somministrazione di dosi elevate, cosomministrazione di altri farmaci ad azione depressiva sul S.N.C. o in soggetti con patologia cerebrale. Anche la diminuzione della *performance* psicomotoria, ben documentata sia in volontari sani che in soggetti ansiosi, può essere considerata un effetto indesiderato comune a tutte le BDZ. A questi effetti collaterali sono particolarmente esposti i soggetti anziani. Sono stati documentati anche effetti indesiderati a carico del sistema nervoso vegetativo (ipertermia, aumento della sudorazione) e del sistema endocrino e metabolico (calo ponderale, iperglicemia).

Sindrome da astinenza ed effetto rebound. - La sospensione brusca del trattamento con BDZ può dare luogo in alcuni pazienti all'insorgenza di ansia, insonnia, tremori, irrequietezza, irritabilità, astenia e parestesie. Questi disturbi sono stati in parte ricondotti a un fenomeno di *rebound*, cioè alla ricomparsa dei sintomi che preesistevano al trattamento, con intensità aumentata. Secondo alcuni AA. può manifestarsi, entro i primi 3-8 giorni, una sintomatologia qualitativamente diversa da un semplice riacutizzarsi dei sintomi precedenti, caratterizzata soprattutto da modificazioni percettive (ad es., parestesie, particolare sensibilità alla luce e ai rumori), da un senso di malessere generale e, in rarissimi casi, da crisi epilettiche e sintomi paranoidei. Si tratterebbe di una vera e propria sindrome di astinenza, e il fatto che duri 2-4 settimane e che, di solito, regredisca spontaneamente, confermerebbe che si tratta di un fenomeno diverso dal semplice ritorno della sintomatologia preesistente. Il rischio di sindrome di astinenza sembra aumentare per le BDZ a emivita breve e sembra essere maggiore per i pazienti che fanno uso continuo e prolungato e che utilizzano dosaggi elevati di BDZ (Owen and Tyrer, 1983). Nella pratica medica è quindi opportuno limitare la durata del trattamento e sospenderlo con gradualità (2-4 settimane), in particolare se il paziente è in terapia con una BDZ a emivita breve, e trattare eventuali sintomi di astinenza con farmaci sintomatici.

Tossicità acuta. – Dal punto di vista della tossicità acuta, tutte le BDZ possono essere considerate abbastanza sicure e non sono stati finora segnalati casi mortali in seguito a ingestione di dosi massive di sole BDZ.

Il soggetto con intossicazione acuta presenta di solito sonnolenza e stato stuporoso, astenia muscolare e una lieve riduzione della pressione arteriosa. La terapia è di tipo sintomatico e il ritorno alla normalità avviene generalmente in 1 o 2 giorni, nonostante il permanere in circolo di alte concentrazioni di farmaco e metaboliti. Va aggiunto, tuttavia, che, in caso di sovradosaggio, la contemporanea assunzione di farmaci ad azione depressiva sul S.N.C. può portare a insufficienza respiratoria, ipotensione arteriosa, con esiti anche fatali. Sono attualmente in sperimentazione antagonisti specifici (flumazenil [Anexate®]) delle BDZ che sono molto utili nel caso di un loro sovradosaggio.

Precauzioni e controindicazioni

Gravidanza e periodo perinatale. – Le evidenze disponibili indicano l'assenza di un importante rischio teratogeno da BDZ assunte durante il I trimestre di gravidanza (soprattutto dismorfie del labbro e del palato) mentre è noto che neonati di madri che hanno assunto BDZ nelle ultime fasi della gravidanza o durante il parto presentano un basso indice di Apgar e possono incorrere in una vera e propria sindrome di astinenza con ipercinesie, irritabilità, ipertonia. Le BDZ sono escrete nel latte materno e possono causare nel neonato sonnolenza, calo ponderale e alterazioni elettroencefalografiche.

Qualora si dovesse rendere necessario l'impiego di BDZ durante la gravidanza, la preferenza dovrebbe essere data ai derivati «a corta durata d'azione», i quali, per le loro caratteristiche cinetiche (emivita breve, assenza di metaboliti attivi), presentano maggiori garanzie di maneggevolezza.

Il paziente anziano. – Sebbene l'età anziana, o molto anziana, non costituisca una controindicazione all'impiego di BDZ, questi pazienti presentano un rischio di effetti collaterali più elevato. Quest'elevata incidenza di effetti indesiderati può essere, come accennato precedentemente, in parte attribuita a fattori farmacocinetici e in parte a una maggior «sensibilità» recettoriale del soggetto anziano agli effetti delle BDZ. Al criterio generale di un uso mirato e limitato nel tempo, va aggiunta, pertanto, la regola di iniziare il trattamento di tali pazienti con dosaggi inferiori a quelli utilizzati nell'adulto sano e di dare la preferenza alle BDZ che presentano meno rischi di accumulo (BDZ a breve emivita plasmatica) in modo da ridurre almeno la componente farmacocinetica del rischio di effetti indesiderati.

Stati patologici. – Nei pazienti con malattie o gravi alterazioni epatiche (cirrosi, epatite virale) è opportuno ricorrere alle BDZ eliminate principalmente tramite processi di coniugazione o eventualmente «aggiustare» il dosaggio nel caso si prescrivano BDZ «a lunga durata d'azione». Anche alterazioni della funzionalità renale possono portare ad alterazioni del profilo cinetico delle BDZ con conseguenze cliniche potenzialmente importanti.

Una maggior incidenza di effetti indesiderati è stata riportata in alcuni studi in pazienti affetti da ipoalbuminemia. Le BDZ possono causare una riduzione della capacità respiratoria e sono perciò controindicate in pazienti con grave insufficienza respiratoria.

Interazioni con alcol e altri farmaci

Premedicazioni e associazioni terapeutiche possono alterare il profilo cinetico delle BDZ, sebbene raramente questi effetti assumano rilevanza clinica. Più raro è il caso che le BDZ alterino la cinetica di altri farmaci.

Alcol. – L'interazione delle BDZ con l'alcol interessa meccanismi di tipo farmacodinamico e farmacocinetico ed è probabilmente la più rilevante dal punto di vista delle implicazioni cliniche. A livello farmacodinamico le BDZ potenziano gli effetti deprimenti che l'alcol esercita a livello del S.N.C. A livello farmacocinetico, l'ingestione «acuta» può, in molti soggetti, inibire il processo di ossidazione delle BDZ con conseguente aumento delle concentrazioni plasmatiche e prolungamento della vita media di eliminazione, a cui si associano marcati effetti collaterali. L'assunzione prolungata può invece provocare negli etilisti cronici fenomeni di induzione degli enzimi microsomali ossidativi accelerando la biotrasformazione delle BDZ. Questo potrebbe in parte spiegare i fenomeni di tolleranza alle BDZ che si sviluppano negli etilisti cronici.

Anticoncezionali orali. – Un aspetto degno di nota è quello rappresentato dal possibile effetto inibitorio degli anticoncezionali orali nei confronti dei processi di ossidazione di molti farmaci, BDZ incluse (tab. VII). Gli effetti di quest'interazione (diminuzione della clearance epatica con prolungamento della vita media di eliminazione) sono stati documentati per BDZ «a basso rapporto di estrazione», come il clordiazepossido, il diazepam e l'alprazolam, la cui eliminazione dipende principalmente dall'attività dei sistemi microsomali ossidativi. I contraccettivi orali non modificano, invece, il profilo cinetico delle BDZ «ad alto rapporto di estrazione» (ad es., triazolam), la clearance delle quali non dipende solo dall'attività dei sistemi microsomali, ma anche dal flusso ematico epatico. Per le BDZ metabolizzate principalmente tramite processi di coniugazione (oxazepam, lorazepam, temazepam), gli studi suggeriscono che non vi sono variazioni, o forse, addirittura, un aumento, della clearance totale dovute alla eventuale assunzione di anticoncezionali orali.

Cimetidina. – Sempre sulla base di un'inibizione metabolica sono spiegati la diminuzione della clearance epatica e il prolungamento della vita media di eliminazione indotti dalla cimetidina nei confronti di varie BDZ (Abernethy *et al.*, 1984), e in particolare di quelle eliminate tramite processi di ossidazione (alprazolam, clordiazepossido, diazepam, nitrazepam, etc.). L'effetto inibente della cimetidina, evidente anche nei confronti di molti altri farmaci, è probabilmente dovuto alla presenza, nella struttura chimica del farmaco, di un anello imidazolico, rivelatosi un potente inibitore dei sistemi microsomali ossidanti. Anche in questo caso, l'azione inibente della cimetidina è meno spiccata nei confronti delle BDZ eliminate tramite processi di coniugazione.

Altri inibitori enzimatici. – Altri esempi di inibizione metabolica esplicata da un farmaco nei confronti delle BDZ sono offerti dall'isoniazide, farmaco antitubercolare, dal disulfiram, dal betabloccante propranololo, dall'agente analgesico propossifene e dall'omeprazolo, un nuovo derivato imidazolico recentemente introdotto nella pratica me-

TAB. VII. ANTICONCEZIONALI ORALI: EFFETTO SULLA CLEARANCE METABOLICA E VITA MEDIA DI ELIMINAZIONE DI ALCUNE BENZODIAZEPINE
(da Abernethy *et al.*, 1984)

Benzodiazepina	Clearance totale	Vita media di eliminazione
Alprazolam	Ridotta	Allungata
Bromazepam	Costante	Costante
Diazepam	Ridotta	Allungata
Clordiazepossido	Ridotta	Allungata
Nitrazepam	Ridotta	Allungata
Oxazepam*	Cost/Aum	Costante
Lorazepam*	Cost/Aum	Cost/Rid
Temazepam*	Cost/Aum	Cost/Rid
Triazolam**	Costante	Costante

* Benzodiazepine metabolizzate tramite processi di coniugazione.
** Benzodiazepina con elevato rapporto di estrazione.

TAB. VIII. DIAZEPAM: INTERAZIONE CON ALCOL E ALTRI FARMACI
(da Abernethy *et al.*, 1984; Caccia *et al.*, 1985)

Alcol o farmaco interferente	Risultato
Alcol (acuto)	Assorbimento rallentato
(acuto)	Riduzione della clearance
(cronico)	Aumento della clearance
Disulfiram	Riduzione della clearance
Cimetidina	Riduzione della clearance Fenomeni d'accumulo
Isoniazide	Riduzione della clearance
Omeprazolo	Riduzione della clearance
Propranololo	Riduzione della clearance
Propossifene	Riduzione della clearance
Rifampicina	Aumento della clearance

dica come antagonista della secrezione acida. Tali interazioni sono state documentate principalmente per il diazepam (tab. VIII), portano a una riduzione della clearance epatica e a un aumento della vita media di eliminazione, con rischi di accumulo della BDZ (Abernethy *et al.*, 1984; Caccia *et al.*, 1985): è ragionevole pensare che si possano verificare anche per altre BDZ eliminate principalmente tramite processi ossidativi.

Agenti inducenti. – A differenza dei farmaci precedenti, difenilidantoina e fenobarbital, due noti induttori del metabolismo epatico accelerano il metabolismo del clonazepam. Al contrario, clordiazepossido e diazepam sembrano inibire il metabolismo della difenilidantoina. Quest'ultima interazione, anche se non confermata potrebbe essere clinicamente rilevante date le caratteristiche cinetiche dose-dipendenti della difenilidantoina.

Anche la rifampicina determina induzione dei processi metabolici di molti farmaci. Questo tipo di interazione è stato documentato per il diazepam (tab. VIII), ma anche in questo caso è lecito supporre che possa verificarsi con altre BDZ (Abernethy *et al.*, 1984).

V. anche: ALPRAZOLAM*; CLORDIAZEPOSSIDO (IV, 190); DIAZEPAM (V, 67); LORAZEPAM (VIII, 2374); NITRAZEPAM E ANALOGHI (X, 1198).

Bibliografia

Abernethy D. R., Greenblatt D. J. *et al.*, *Curr. Med. Res. Opin.*, 1984, **8** (Suppl.), 80.
Ashton C. H., *Br. Med. J. (Clin. Res.)*, 1985, **290**, 805.
Bellantuomo C., Reggi V. *et al.*, *Drugs*, 1980, **19**, 195.
Caccia S., Garattini S., *Benzodiazepines*, in Frey H. H., Janz D. eds., *Handbook of Experimental Pharmacology*, vol. 74, *Antiepileptic Drugs*, 1985, Springer, Berlin, p. 575.
Caccia S., Mennini T., Spagnoli A., Garattini S., *Medicina-Riv. EMI*, 1985, **5**, 379, *bibl.*
Garattini S., Reggi V., *Metabolism of Some Benzodiazepines*, in Burrows G. D., Norman T. R., Davies B. eds., *Antianxiety Agents*, 1984, Elsevier, Amsterdam, p. 43.
Greenblatt D. J., Sellers E. M., Shader R. I., *N. Engl. J. Med.*, 1982, **306**, 1081.
Greenblatt D. J., Shader R. I., Abernethy D. R., *N. Engl. J. Med.*, 1983a, **309**, 354.
Greenblatt D. J., Shader R. I., Abernethy D. R., *N. Engl. J. Med.*, 1983b, **309**, 410.
Haefely W., *Benzodiazepine Receptors. Summary and Commentary*, in Usdin E., Skolonick P. *et al.* eds., *Pharmacology of Benzodiazepines*, 1983, Macmillan, London, p. 175.
Jones E. A. moderator, NIH Conference, *Ann. Intern. Med.*, 1989, **110**, 532-546.
Marks J., Nicholson A., *Br. Med. J. (Clin. Res.)*, 1984, **288**, 261.
Owen R. T., Tyrer P., *Drugs*, 1983, **25**, 385.
Sieghart W., Eichinger A. *et al.*, *J. Neurochem.*, 1987, **48**, 46.
Tyrer P. J., *Antianxiety Drugs*, in Tyrer P. J. ed., *Drugs in Psychiatric Practice*, 1982, Butterworths, London, p. 126.
Woodbury D. M., Penry J. K., Pippinger C. E. eds., *Antiepileptic Drugs*, 1982, Raven, New York.
Young R. R., Delwaide P. J., *N. Engl. J. Med.*, 1981a, **304**, 28.
Young R. R., Delwaide P. J., *N. Engl. J. Med.*, 1981b, **204**, 96.

SILVIO CACCIA E SILVIO GARATTINI

BERGER, MALATTIA DI: V. NEFROPATIE MEDICHE*.

BETABLOCCANTI

F. *beta-blocants*. - I. *beta-blockers*. - T. *Beta-rezeptorenblocker*. - S. *beta-bloqueantes*.

Rispetto alla data di comparsa della voce PROPRANOLOLO E ALTRI BETABLOCCANTI in questa Enciclopedia, la ricerca nel campo dei betabloccanti non ha portato a sostanziali modifiche nella posizione che essi hanno in terapia medica. Tuttavia, l'acquisizione di nuovi dettagli sul loro meccanismo d'azione e sulle loro proprietà farmacologiche ha contribuito a una maggiore razionalità nell'impiego dei b. Le principali indicazioni dei b. rimangono le malattie cardiovascolari, quali l'ipertensione essenziale, la cardiopatia ischemica e le aritmie.

Per quanto riguarda il meccanismo d'azione antipertensivo dei b., esso rimane oggetto di controversia. Recentemente è stato suggerito che un ruolo importante in tale azione sarebbe svolto da una riduzione della gittata cardiaca in clinostatismo e delle resistenze periferiche in ortostatismo. L'obiettivo di una più efficace riduzione delle resistenze periferiche con i b. sembra essere stato, almeno parzialmente, raggiunto con l'uso di b. dotati di attività simpaticomimetica intrinseca. Tra questi, il maggiore interesse è rivolto ai bloccanti dei recettori $beta_1$ dotati di attività intrinseca sui $beta_2$; farmaci, quindi, in grado di associare una riduzione della gittata cardiaca a una vasodilatazione periferica. Il principale esponente di questo gruppo è, attualmente, il pindololo. Una riduzione della gittata cardiaca associata alla vasodilatazione è ottenibile anche con il contemporaneo blocco dei recettori alfa e beta. Il labetalolo (v.*) è un farmaco in grado di bloccare con analoga intensità entrambi i recettori.

Ferma restando l'indiscussa efficacia dei b. nel trattamento dell'*angina pectoris* (v.*), l'attenzione si è rivolta alla terapia dell'infarto miocardico (v.*) acuto e alla prevenzione del reinfarto. Per quanto riguarda l'infarto acuto, sembra che la somministrazione e.v. di b. entro le prime 12 h dalla manifestazione del dolore riduca sia le dimensioni dell'infarto che la frequenza di aritmie ventricolari. Vi sono infine prove convincenti che un trattamento prolungato con b., specialmente con quelli privi di attività simpaticomimetica intrinseca, è in grado di ridurre la mortalità nei postinfartuati. Un ruolo particolarmente importante in questa azione protettiva è stato attribuito all'attività antiaritmica dei b.

V. PROPRANOLOLO E ALTRI BETABLOCCANTI (XII, 1124-1144); PROPRANOLOLO E ALTRI BETABLOCCANTI*.

Bibliografia

AMA Drug Evaluations, 1986, 6 ed., American Medical Association, Chicago.
Br. J. Clin. Pharmacol., 1987, **24**, Suppl. 1.

PAOLO NENCINI

BIGUANIDI: V. IPOGLICEMIZZANTI FARMACI (VIII, 403); DIABETE MELLITO*.

BILE [v. vol. II, col. 2223]

Apparato secretorio della bile

L'apparato secretorio è costituito dalla membrana epatocitaria, dal citoplasma pericanalicolare dell'epatocita, contenente microfilamenti, microtubuli, vescicole e, infine, dai lisosomi e dall'apparato di Golgi. La membrana epatocitaria presenta aree morfologicamente e funzionalmente distinte: il versante canalicolare è separato da quello sinusoidale da un complesso apparato giunzionale. L'area sinusoidale comprende la membrana basale epatocitaria, coinvolta negli scambi bidirezionali col plasma sanguigno, e quella laterale di contatto tra epatociti adiacenti (fig. 1). Tali membrane contengono proteine strutturali e a carattere enzimatico, alcune delle quali si possono ritrovare nella bile come nel plasma (*markers canalicolari*): il sistema attivo di trasporto Na^+-K^+-ATPasi è limitato alle membrane basolaterali, mentre la γ-glutamiltransferasi, la fosfatasi alcalina, la leucinaminopeptidasi e la 5'-nucleotidasi sono collocate sul versante canalicolare.

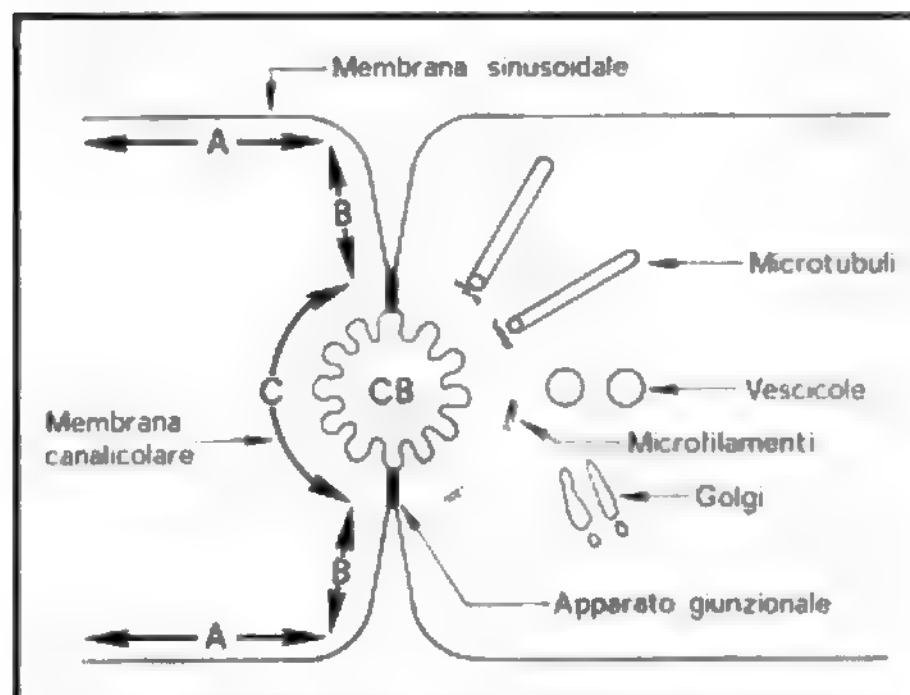



Fig. 1. Apparato secretorio biliare. La membrana epatocitaria si suddivide in tre frazioni: sinusoidale (A), laterale (B) e canalicolare (C). L'apparato giunzionale delimita, tra due epatociti, il canalicolo biliare (CB). Il citoplasma pericanalicolare contiene i microtubuli, le vescicole, i microfilamenti e l'apparato di Golgi, coinvolti nella secrezione biliare

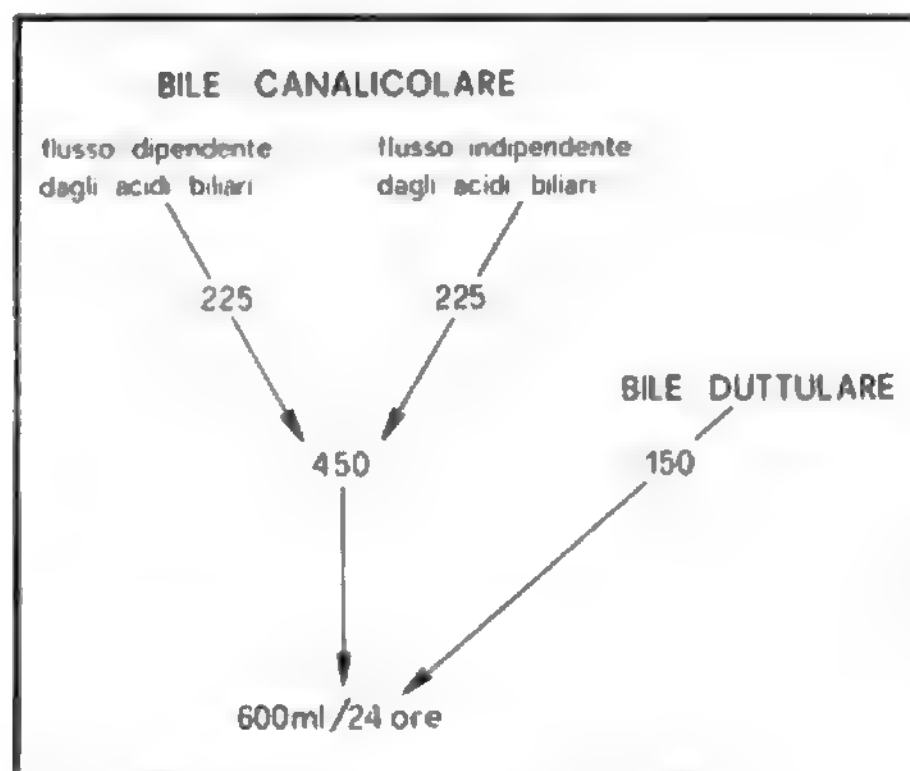



Fig. 2. Frazioni della b. umana secrete nelle 24 h.

Bile canalicolare

La b. canalicolare è la somma di tutte le frazioni secretive biliari che pervengono al canalicolo (fig. 2). La sua quantità è stimata in circa 450 ml/*die*, pari a 3/4 della produzione biliare totale (600 ml/*die*). È composta da 2 frazioni principali: una dipendente e una indipendente dalla secrezione degli acidi biliari. Oltre a queste, contiene altri composti (lipidi, pigmenti, anioni e cationi) secreti con meccanismi parzialmente autonomi.

Frazione dipendente dagli acidi biliari

La quota stimata di tale frazione corrisponde a circa 225 ml/24 h, il 50% della produzione di b. canalicolare. È noto da tempo che gli acidi biliari sono i maggiori fattori promuoventi il flusso canalicolare (azione coleretica) ed esiste una relazione lineare tra tale flusso e l'*output* di acidi biliari. Sebbene il fegato sia la sede di sintesi degli acidi biliari primari, solo una piccola quota del *pool* escreto nel canalicolo deriva dalla sintesi *ex novo*; la maggior parte arriva all'epatocita per via portale grazie al circolo enteroepatico. L'evento più importante che innesca la formazione della b. è la captazione degli acidi biliari dal compartimento plasmatico da parte della membrana basolaterale. Tale captazione è dipendente dalla costituzione chimicofisica degli acidi biliari (l'ac. ursocolico è il più idrosolubile e il più rapidamente captato); le forme coniugate con proteine sono più efficacemente trattenute rispetto a quelle libere. L'estrazione dal plasma avviene contro gradiente di concentrazione: è pertanto un trasporto attivo che necessita di energia fornita dall'enzima Na^+-K^+-ATPasi di membrana. Nella frazione perossisomica dei mitocondri epatici viene catalizzata la sequenza enzimatica di reazioni che portano alla produzione *ex novo* degli acidi biliari primari, dopo che i rispettivi precursori sono stati attivati dal sistema reticoloendoplasmatico. Entro l'epatocita entrambe le quote degli acidi biliari seguono lo stesso destino: la maggior parte viene coniugata con taurina e glicina, il resto con ac. glicuronico a livello dei microsomi. Il trasporto degli acidi biliari coniugati entro l'epatocita verso il settore canalicolare è operato dalle vescicole prodotte dall'apparato di Golgi e da proteine specifiche (fig. 3, *A*). Queste ultime sono state recentemente identificate nella glutationetransferasi II (ligandina) e nelle proteine Y' (*binders* I e II). Gli acidi biliari, così concentrati al polo canalicolare, superano la membrana grazie a un gradiente elettrochimico di −37mV; dopo la fusione della membrana vescicolare con quella canalicolare sono rilasciati nel canalicolo (pinocitosi inversa) ove raggiungono concentrazioni 2 volte maggiori rispetto a quelle del citosol epatico. Sembra esistere una selezione funzionale nell'ambito del *pool* epatocitario: sono deputate alla secrezione degli acidi biliari le cellule periportali, mentre quelle centrolobulari vengono coinvolte solo in caso di esteso danno epatico o qualora sia compro-

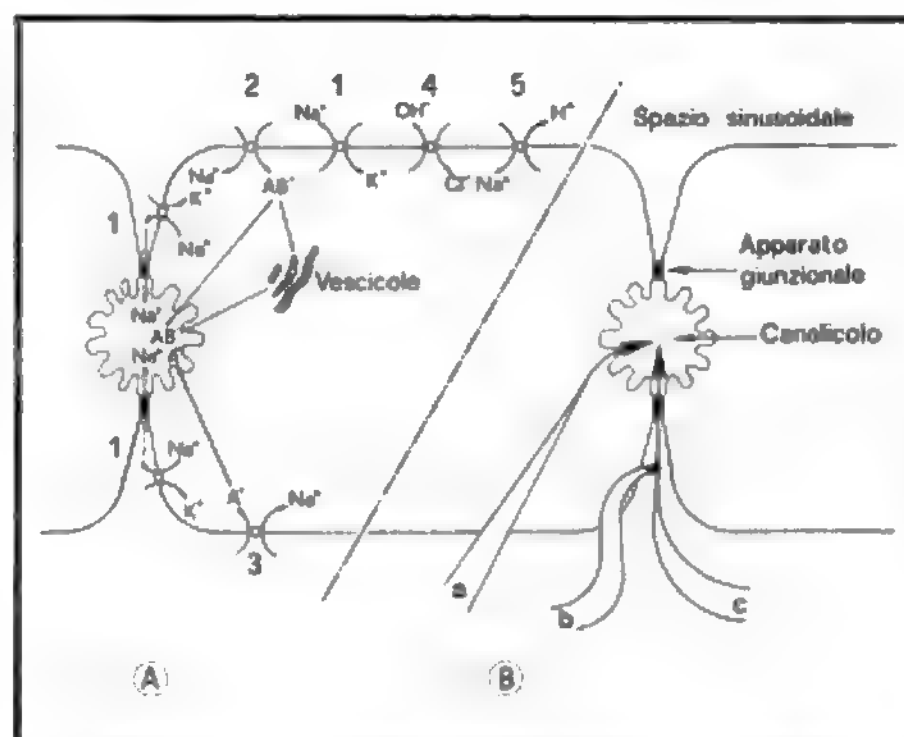



Fig. 3. Modello del sistema di formazione della b. canalicolare. *A*) Il complesso Na^+-K^+-ATPasi (1) è localizzato sulla membrana sinusoidale e laterale; il gradiente osmotico formato da tale sistema attivo guida lo spostamento intracellulare degli acidi biliari (2) e altri anioni (3); parallelamente si hanno altri scambi verso l'esterno di elettroliti inorganici OH^- (4) e H^+ (5). Le vescicole sembrano in parte coinvolte nel trasporto intracellulare degli acidi biliari. *B*) L'acqua e i soluti possono utilizzare tre sistemi di trasporto per passare dallo spazio sinusoidale al canalicolo: (a) transcellulare intraepatocitario; (b) paracellulare, attraverso il sistema giunzionale; (c) trasporto misto transparacellulare.

messo il circolo enteroepatico. La sintesi degli acidi biliari favorisce, a sua volta, il movimento di elettroliti e di acqua verso il canalicolo per effetto osmotico; solo il 10% del sodio e il 25% del cloro, del potassio e dei bicarbonati seguono la via intraepatocitaria (trasporto transcellulare), il resto passa nel canalicolo per il sistema giunzionale (trasporto paracellulare) (fig. 3, *B*).

Frazione indipendente dagli acidi biliari

Si calcola che corrisponda a circa il 50% della quota di b. canalicolare normalmente prodotta dal fegato (225 ml/24 h). Questa frazione, prodotta dagli epatociti centrolobulari, prevede un trasporto attivo di ioni inorganici e il conseguente spostamento secondo gradiente di acqua ed elettroliti. Secondo il modello di secrezione canalicolare proposto recentemente da Boyer (fig. 3, *A*), il sistema Na^+-K^+-ATPasi, più che avere un ruolo diretto nel trasporto del sodio, sembra creare indirettamente un gradiente sodico transcellulare capace di guidare altri soluti (acidi biliari, anioni, cationi). Le giunzioni canalicolari svolgono un ruolo importante come barriera bioelettrica, da una parte nel favorire il passaggio di piccoli cationi e, dall'altra, nel ritardare una retrodiffusione di anioni dal lume canalicolare al plasma, secondo il loro gradiente osmotico. È evidente come i due sistemi di sintesi siano separabili, ma, d'altra parte, possano considerarsi parti di un unico complesso funzionale integrato, ove una seppur lieve perturbazione è in grado di modificare l'equilibrio di sintesi di entrambe le frazioni (gli ormoni tiroidei e i corticosteroidi aumentano l'attività della pompa Na^+-K^+-ATPasi, mentre l'etinilestradiolo la diminuisce).

Secrezione dei lipidi biliari

La secrezione di acidi biliari è determinante per il trasporto biliare dei fosfolipidi (lecitina) e del colesterolo non esterificato di sintesi epatocitaria. Questi composti sono sintetizzati sulla membrana microsomale del reticolo endoplasmatico e, grazie ai microtubuli, sono veicolati al canalicolo; nelle prime vie biliari sono presenti in forma vescicolare, e la successiva rimozione di acqua necessita dell'intervento di acidi biliari nella costituzione di micelle miste. La loro sintesi è indipendente dagli acidi biliari, ma la loro successiva veicolazione in ambiente acquoso necessita della loro presenza. Sebbene ancor oggi sia poco noto come gli acidi biliari possano modulare la secrezione lipidica, è attualmente sfruttata la somministrazione cronica di alcuni di essi (ac. cheno- e ac. ursodesossicolico) nel tentativo terapeutico di ridurre la sovrassaturazione biliare colesterolica nelle litiasi omologhe.

Secrezione di bilirubina, degli anioni e dei cationi organici

La bilirubina e gli anioni organici (acidi biliari esclusi) ammontano a circa il 3% dei soluti biliari. Nonostante la quota così esigua, il trasporto della bilirubina è stato attentamente studiato come modello per la secrezione di farmaci e ormoni. La bilirubina non coniugata, captata dal plasma, viene legata alla glutationetransferasi B; è poi veicolata verso la sede di esterificazione, che la trasforma in composto idrosolubile; viene escreta nel canalicolo con un processo attivo *carrier*-mediato. Nella b., pigmenti e anioni sono associati a micelle miste e solo meno dell'1% resta libero e osmoticamente attivo. Per i cationi organici (procainamide, meperidina, etc.) il meccanismo di secrezione è ancora poco noto.

Secrezione di proteine

Una quota è di origine epatica, una di estrazione plasmatica. Al primo gruppo appartengono alcuni enzimi o strutture cellulari: idrolasi contenute nei lisosomi; frammenti di membrane epatocitarie o enzimi in esse contenuti (5'-nucleotidasi, fosfatasi alcalina), enzimi che sembrano derivare dalla parziale solubilizzazione della membrana canalicolare da parte degli acidi biliari; quote modeste di enzimi del reticolo endoplasmatico e dei mitocondri. La maggior parte delle quote proteiche biliari sono di origine plasmatica: albumine, globuline, IgA; queste ultime raggiungono concentrazioni 10 volte maggiori che nel plasma.

Bile duttulare e vescicolare

La b. canalicolare subisce successive modificazioni nel sistema duttulare a seguito di processi di secrezione e di riassorbimento d'acqua e di elettroliti. La secrezione di b. duttulare (150 ml/24 h) prevede una quota elevata d'acqua, accoppiata al trasporto attivo di bicarbonato e cloruro di sodio, stimolata in prevalenza dalla secretina. Ne deriva una diluizione della b. canalicolare, il cui flusso è, come detto, controllato da ormoni, oltre che dai microfilamenti che circondano i canalicoli biliari. Questo sistema di microfilamenti ha funzione plastica nel citosol epatocitico, ma sembra pure avere un'attività contrattile favorendo lo spostamento della b. dal canalicolo al duttulo. Incerta è la capacità di riassorbimento d'acqua e di elettroliti da parte dei duttuli. La b. si raccoglie poi nella cistifellea, ove avviene la concentrazione dei soluti con riassorbimento prevalente d'acqua durante i periodi interdigestivi. La capacità della cistifellea è di soli 40 ml, rispetto a una produzione giornaliera di b. di circa 600 ml; quindi la cistifellea ha un'elevata capacità di riassorbire acqua.

Controllo della secrezione biliare

La secrezione biliare è modulata dall'alternarsi di fasi digestive e interdigestive, dal ritmo di assorbimento e di secrezione degli acidi biliari con la partecipazione del sistema nervoso vegetativo oltre che di ormoni e altri composti. Il vago stimola direttamente il sistema biliare aumentandone il flusso; la secretina stimola la produzione della b. come flusso totale intra-extraepatocitario; la colecistochinina, prodotta dopo il pasto dalle cellule duodenali, stimola invece lo svuotamento colecistico postprandiale per azione diretta sulla muscolatura liscia. Il ruolo del calcio intracellulare nella formazione della b. è attualmente molto discusso: un suo aumento intraepatocitario inibisce la formazione della b., senza modificare specifici meccanismi di trasporto. È stata recentemente rilevata una stretta correlazione fra secrezione di acidi biliari e calcio nella b., ove questo si trova in concentrazioni 10 volte maggiori rispetto a quelle prevedibili in riferimento alle sue concentrazioni relative nei vari compartimenti.

Bibliografia

AA.VV., *Current Opinions in Gastroenterology: Biliary Tract and Pancreas*, in *Gover Acad. J.*, 1986, **2**.
Barbara L., Dowling R. H. *et al.*, *Recent Advances in Bile Acid Research*, 1985, Raven, New York.
Erlinger S., *J. Hepatol.*, 1985, **1**, 687.
Jacrawi M. P., Northfield T. C., *Gut*, 1986, **27**, 355.
Pannigartner G., Sanerbruch T., *Secretion, Composition and Flow of Bile*, in *Clinics in Gastroenterology*, 1983, Saunders, London.
Proc. 45° Falk Symp. held during 9° Int. Bile Acid Meet., *Bile Acid and the Liver, Oct. 19-21, 1986, Basel.*
Roda E. *et al.*, *La bile: aspetti clinici, famacologici e fisiopatologici*, in *Atti Seminario Interdisciplinare di Studio, Bologna, 18-19 Gen., 1985.*
Scharschmidt B., *Bile Formation and Cholestasis, Metabolism and Enterohepatic Circulation of Bile Acids and Gallstone Formation*, in Zakim D., Boyer T. eds., *Hepatology*, 1982, Saunders, Philadelphia, p. 297.
Scharschmidt B., Van Dyke R., *Gastroenterology*, 1983, **85**, 1199.

ANNA PAGANI E MAURO BASILICO

BILIRUBINEMIA

F. *bilirubinémie*. - I. *bilirubinemia*. - T. *Bilirubinämie*. - S. *bilirubinemia*.

Introduzione

Col termine di *bilirubinemia* si intende la concentrazione della bilirubina [b.] nel plasma sanguigno: i valori normali per la *b. totale* sono fino a 1 mg/dl; per la frazione di *b. coniugata* o «diretta» fino a 0,25 mg/dl; espressi in U. I. (Unità SI) essi sono rispettivamente: fino a 17 μmoli/l e fino a 5,1 μmoli/l.

Per comprendere il significato clinico della determinazione della b. nel siero, nonché il principio dei metodi di dosaggio in uso nel laboratorio clinico, è necessario premettere alcune considerazioni di biochimica e di fisiologia del metabolismo della b. (fig. 1). La b. è il prodotto del catabolismo dell'eme, gruppo prostetico dell'emoglobina: essa si forma nelle cellule del sistema reticoloistiocitario (SRI) dall'emoglobina che si libera dagli eritrociti giunti al termine del loro ciclo vitale. Una piccola parte della b. deriva dagli eritrociti immaturi direttamente distrutti nel midollo osseo nel corso dell'emopoiesi (eritropoiesi inefficace); una quota ancora minore della b. deriva dal catabolismo di altre proteine enzimatiche contenenti eme. Si ricorda che l'emoglobina per azione dell'eme-ossigenasi microsomale viene trasformata, in una prima fase, in biliverdina, che a sua volta per azione della biliverdina-reduttasi, dà luogo alla b. (v. anche: BILIARI PIGMENTI).

La b., la cui struttura chimica è quindi quella di un derivato dell'anello tetrapirrolico dell'eme, è insolubile in acqua e, per il trasporto nel plasma, è legata all'albumina: giunge così al fegato dove, mediante l'intervento di specifiche proteine di trasporto, viene captata dagli epatociti.

Nelle cellule epatiche la b. viene coniugata con glicuronato: si formano così il mono- e il diglicuronide della b., che, assieme, formano i principali componenti della b. coniugata e che hanno la proprietà di essere idrosolubili. Si formano altresì minori quantità di altri composti di coniugazione con carboidrati e altre sostanze.

I prodotti di coniugazione della b. sono immessi nella bile e giungono all'intestino dove vengono degradati a composti di riduzione complessivamente noti come stercobilina e stercobilinogeno ed eliminati con le feci. Una piccola quantità di questi prodotti è riassorbita, torna al fegato e da qui è nuovamente inviata all'intestino (*circolo enteroepatico*). Una piccola parte di questa frazione riassorbita raggiunge il circolo generale e viene eliminata dal rene nell'urina come urobilina e urobilinogeno.

Nel plasma possono quindi essere presenti due principali forme di b.: quella in transito dalle sedi di produzione al fegato, che è la forma *non coniugata*, detta anche *b. libera* (anche se in realtà circola legata all'albumina); e quella *coniugata*, che ha attraversato l'epatocita andando incontro al processo di coniugazione a glicuronidi: la *b. totale* del siero è quindi la somma di queste due frazioni: libera (o non coniugata) e coniugata (o diretta).

Patogenesi delle iperbilirubinemie

Mentre, in condizioni normali, la b. plasmatica è costituita pressoché interamente dalla frazione non coniugata, nelle condizioni patologiche caratterizzate da ittero non solo vi è un aumento della concentrazione plasmatica della b. totale, ma la composizione delle due frazioni è diversa a seconda dell'etiopatogenesi dell'ittero (fig. 2): di qui, l'interesse diagnostico, non solo del dosaggio quantitativo della b. totale del siero, ma altresì dell'analisi frazionata della b. Infatti se la causa dell'ittero è un aumento della produzione della b.,

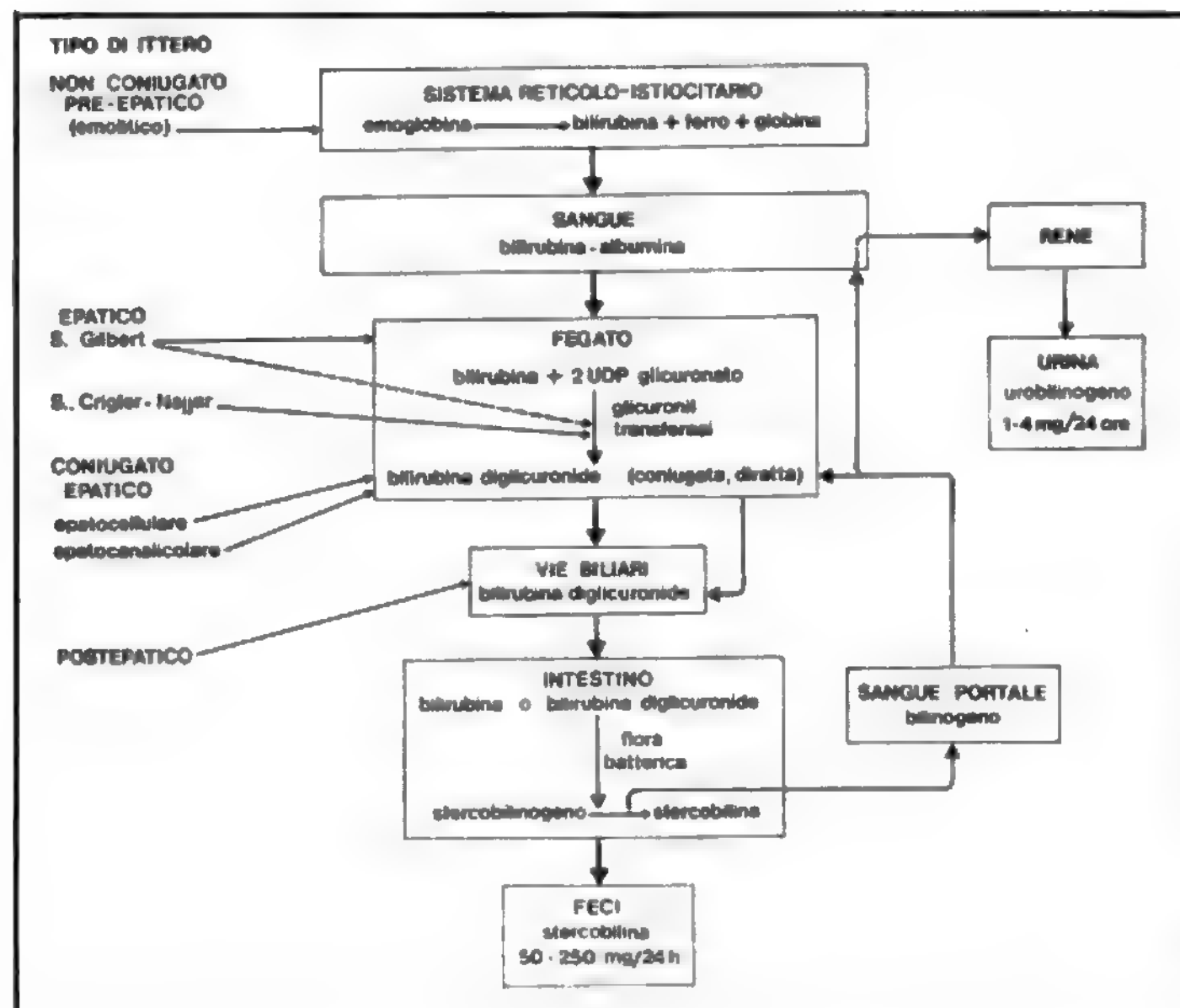



Fig. 1. Metabolismo della b. e rapporti con la patogenesi degli itteri.

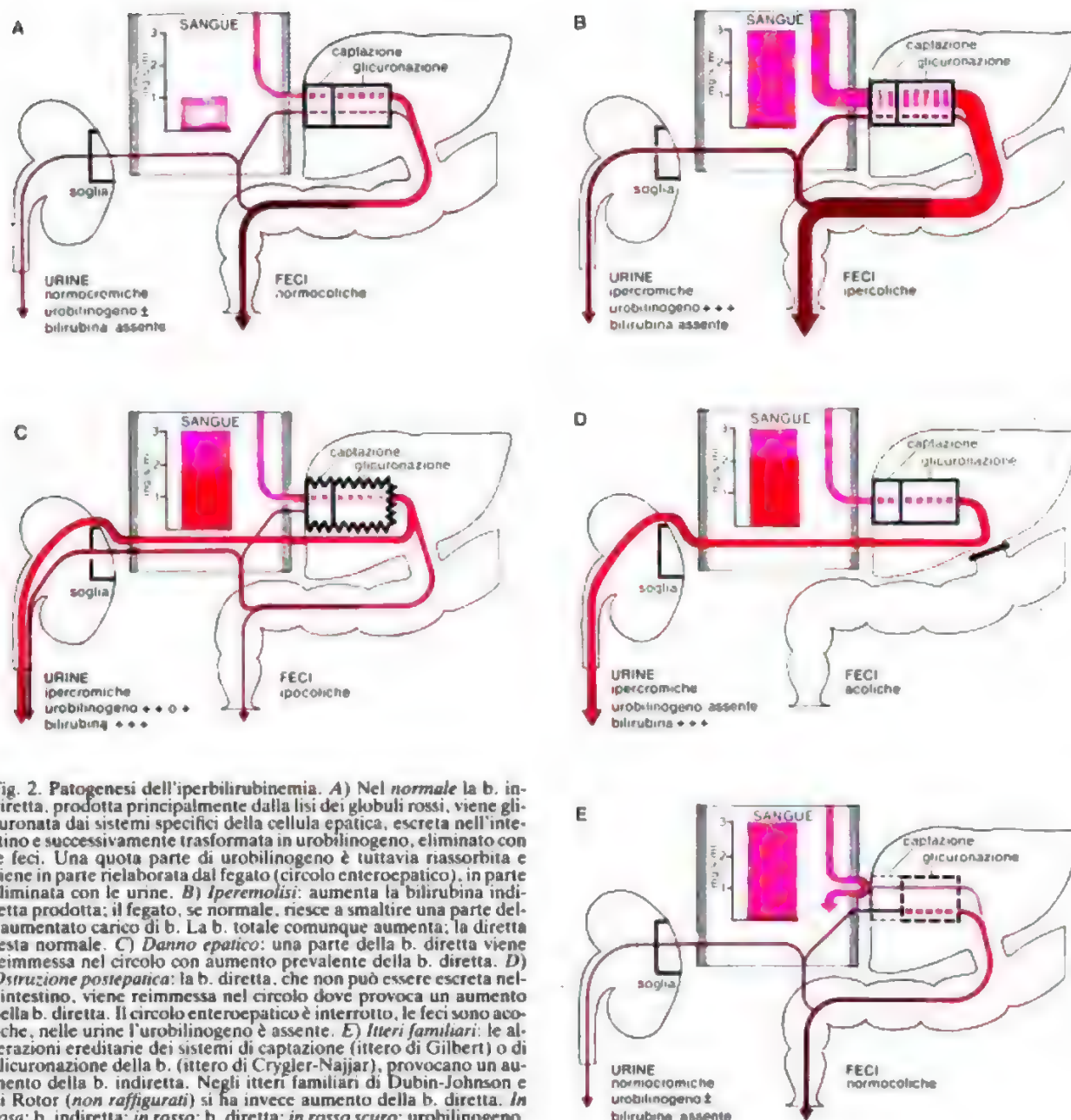



Fig. 2. Patogenesi dell'iperbilirubinemia. *A)* Nel *normale* la b. indiretta, prodotta principalmente dalla lisi dei globuli rossi, viene glicuronata dai sistemi specifici della cellula epatica, escreta nell'intestino e successivamente trasformata in urobilinogeno, eliminato con le feci. Una quota parte di urobilinogeno è tuttavia riassorbita e viene in parte rielaborata dal fegato (circolo enteroepatico), in parte eliminata con le urine. *B) Iperemolisi*: aumenta la bilirubina indiretta prodotta; il fegato, se normale, riesce a smaltire una parte dell'aumentato carico di b. La b. totale comunque aumenta; la diretta resta normale. *C) Danno epatico*: una parte della b. diretta viene reimmessa nel circolo con aumento prevalente della b. diretta. *D) Ostruzione postepatica*: la b. diretta, che non può essere escreta nell'intestino, viene reimmessa nel circolo dove provoca un aumento della b. diretta. Il circolo enteroepatico è interrotto, le feci sono acoliche, nelle urine l'urobilinogeno è assente. *E) Itteri familiari*: le alterazioni ereditarie dei sistemi di captazione (ittero di Gilbert) o di glicuronazione della b. (ittero di Crygler-Najjar), provocano un aumento della b. indiretta. Negli itteri familiari di Dubin-Johnson e di Rotor (*non raffigurati*) si ha invece aumento della b. diretta. *In rosa*: b. indiretta; *in rosso*: b. diretta; *in rosso scuro*: urobilinogeno.

come si verifica quando vi è un aumento della distruzione degli eritrociti (malattie emolitiche), l'iperbilirubinemia è prevalentemente a carico della frazione non coniugata (ittero emolitico); quando, invece, vi è un difetto dell'eliminazione della b., come nelle malattie del parenchima epatico o nell'ostruzione delle vie biliari intra- o extraepatiche, allora vi è un aumento nel siero anche della frazione coniugata (ittero epatico o da ostruzione) (v. ITTERO).

In realtà le cose non sono così semplici e schematiche: innanzitutto vi è da tenere presente che vi sono certe forme di ittero causate da deficienze o alterazioni del complesso processo di captazione e di coniugazione epatica della b., dove l'iperbilirubinemia è di tipo non coniugato pur non essendo presente una condizione emolitica. Inoltre, nelle due forme principali di ittero come sopra descritte, accanto all'aumento della forma di b. che le caratterizza, vi è anche l'aumento dell'altra frazione: nell'ittero emolitico la b. coniugata può aumentare per sovraccarico o eccessivo impegno della funzione epatica escretrice; d'altro canto, negli itteri epatici e postepatici la b. non coniugata può aumentare per la sofferenza epatocellulare e l'insufficienza funzionale dell'organo. Infine, vi è da tenere conto della complessità delle forme fisicochimiche diverse che compongono la b. coniugata: oltre al mono- e al diglicuronide, esistono, come si è accennato, altre b. coniugate. Negli itteri epatocellulari, ad es., prevale il monoglicuronide, mentre negli

itteri da ostruzione prevale il diglicuronide. Inoltre, per quanto riguarda gli itteri caratterizzati dalla b. non coniugata, negli itteri emolitici il rapporto tra frazione libera e frazione coniugata è normale, ossia entrambe le frazioni aumentano proporzionalmente, mentre in certi itteri congeniti da difetto della coniugazione o del trasporto della b. dal sangue alla cellula epatica, come l'ittero di Crigler-Najjar e l'ittero di Gilbert, la concentrazione della b. coniugata nel siero è estremamente bassa, mentre è più o meno marcatamente aumentata la concentrazione della b. non coniugata.

A questa complessità si deve aggiungere l'interessante scoperta, relativamente recente (primi anni '80) a opera di N. Blanckaert utilizzando il frazionamento cromatografico mediante HPLC, di una nuova forma di b. diversa dalle frazioni già descritte, che costituisce la frazione prevalente (il 37% in media, potendo arrivare fino al 90%) della b. del siero nell'ittero colostatico. Questa b., denominata *b. delta* o *biliproteina*, reagisce nei metodi di dosaggio mediante diazoreazione come la b. coniugata, ma non è un glicuronide, bensì un complesso assai saldo con l'albumina, cui è legata, probabilmente, mediante legame covalente: questo legame è quindi diverso e assai più stretto di quello che la b. non coniugata forma con l'albumina durante il trasporto nel sangue. Le conoscenze su questa frazione sono ancora incomplete, per quanto riguarda sia la natura fisicochimica che il significato fisiologico e fisiopatologico: si sa che la b. coniugata è probabilmente un precursore obbligato della b. delta, e che questa rappresenta probabilmente il prodotto di una reazione non enzimatica con formazione di un legame covalente con l'albumina.

Oltre che nell'ittero colostatico, la b. delta è aumentata nell'ittero congenito di Dubin-Johnson, mentre è assente nel normale, negli itteri emolitici e nell'ittero di Gilbert.

Metodi di dosaggio

Questa complessità di forme di b. si fa risentire nei problemi metodologici del dosaggio quantitativo della b. totale e frazionata nel siero. La reazione che sta alla base del più comune metodo di dosaggio della b. in chimica clinica è la *diazoreazione* proposta da Van den Bergh al principio del secolo: la b. reagisce con l'ac. solfanilico e il nitrito di sodio in ambiente acido formando un diazocomposto colorato. Poiché l'intensità della colorazione è proporzionale alla concentrazione della b., per mezzo della misura fotometrica e dell'impiego di soluzioni di riferimento di concentrazione nota è possibile calcolare la concentrazione della b. nel campione di siero in esame. Mentre, però, la b. coniugata reagisce direttamente con il diazoreagente, la b. non coniugata non reagisce direttamente, ma dopo trattamento con un «promotore» che, nel metodo originale di Van den Bergh, era costituito da etanolo e che successivamente, nelle numerose modifiche del metodo al fine di adattarlo a un più preciso e accurato dosaggio quantitativo, è stato sostituito da diverse sostanze, tra cui la più impiegata è la caffeina. Tra i vari procedimenti basati sulla diazoreazione il *metodo di Jendrassik-Grof* è quello che si è dimostrato più soddisfacente ed è stato anche proposto recentemente come metodo di riferimento per il dosaggio della b. nel siero.

Dal diverso comportamento delle due frazioni, coniugata e non coniugata, della b., Van den Bergh denominava *b. diretta* la frazione coniugata, che reagisce direttamente con il diazoreagente, e *b. indiretta* la frazione non coniugata, perché reagisce solamente dopo trattamento col «promotore» (caffeina). È da fare presente, tuttavia, che il procedimento di diazoreazione in presenza del «promotore» misura tutta la b. presente nel campione perché vi reagisce anche, direttamente, la frazione coniugata, oltre la frazione non coniugata: il dosaggio della b. in presenza del «promotore» è dunque la misura della b. totale. Effettuando simultaneamente il procedimento di diazoreazione in assenza del «promotore» si misura solo la frazione coniugata: la *frazione non coniugata (indiretta)* è calcolata sottraendo dal valore ottenuto per la b. totale il valore ottenuto per la b. diretta.

Sebbene sostanziali progressi siano stati compiuti nei metodi di diazoreazione, la qualità analitica non è ancor oggi del tutto soddisfacente, in particolare, come vedremo poco più avanti, per quanto riguarda il dosaggio della (o delle) frazione coniugata. Uno dei problemi è il colore naturale del siero che può disturbare nella lettura fotometrica alla lunghezza d'onda impiegata: questo problema è risolto mediante l'impiego del «bianco campione» ottenuto sottoponendo un'altra aliquota del campione di siero allo stesso procedimento con un reagente in cui, però, manca il diazoreattivo, sostituito, ad es., da soluzione fisiologica. Altri interferenti possono essere rappresentati dalla torbidità o dalla presenza di emoglobina libera nel siero.

Un altro problema è costituito dai calibratori o soluzioni standard di riferimento a concentrazione esattamente nota che, in tutti i metodi quantitativi di dosaggio, sono indispensabili per risalire alla concentrazione dell'analita nel campione in esame. Per quanto riguarda la b., la difficoltà di disporre di materiale sufficientemente purificato, e l'insolubilità in acqua della b. hanno costituito per lungo tempo una limitazione nella standardizzazione del metodo di dosaggio, dovendosi ricorrere a preparati più o meno soddisfacenti in cui la b. era previamente determinata con vari procedimenti di variabile accuratezza. Oggi il problema è praticamente risolto essendo disponibile presso il National Bureau of Standard (NBS) statunitense una b. assai pura, ed essendo stato definito nei particolari il procedimento di preparazione delle soluzioni standard direttamente in laboratorio, impiegando soluzioni contenenti albumina quale solubilizzante della b. in soluzione acquosa.

I problemi che ancora attualmente rimangono riguardano, essenzialmente, il dosaggio della b. «diretta», specialmente per quanto concerne l'accurata misura delle b. coniugate (mono- e diglicuronide): mentre infatti, in passato, la frazione «diretta» era identificata con la b. coniugata, le più recenti scoperte sull'eterogeneità delle frazioni che danno la reazione diretta non consentono più tale identificazione.

Importante è, a questo proposito, soprattutto la b. delta, che reagisce direttamente con il diazoreagente ma con una velocità di reazione più lenta e in presenza di una concentrazione di nitrito di sodio più elevata, in confronto con la diazoreazione delle altre b. La b. delta dimostra altresì uno spettro di assorbimento diverso da quello della b. non coniugata e della b. coniugata, e un maggiore coefficiente di assorbimento molare. Se a ciò si aggiunge che anche una parte della b. non coniugata, seppure assai limitata e variabile a seconda della metodica impiegata, può reagire direttamente con il diazoreagente, si comprende come la determinazione della b. diretta non possa essere considerata un'accurata misura della b. coniugata, che, in realtà, ha spesso una concentrazione considerevolmente più bassa di quella misurata dalla b. diretta. Ciò non significa tuttavia che la determinazione della bilirubinemia frazionata mediante la diazoreazione non abbia validità clinica, ed è anzi assai probabile che questo rimanga ancora per lungo tempo il metodo di scelta nella routine del laboratorio clinico per il dosaggio della b. totale e delle sue frazioni nel siero.

Oltre la diazoreazione, altri metodi sono disponibili per il dosaggio della b. nel siero. Il *metodo spettrofotometrico diretto* si basa sullo spettro di assorbimento del colore naturale della b. In uso da tempo nel laboratorio clinico, è adatto, per la sua semplicità tecnica e la rapidità di procedimento, alla determinazione della bilirubinemia nell'ittero del neonato, dove l'urgenza impone rapidità di risposta da parte del laboratorio. La bassa sensibilità del metodo e la limitazione alla misura della b. totale ne restringono appunto l'impiego all'ittero del neonato, in cui spesso la concentrazione della b. sierica è considerevolmente elevata e in cui non interessa, dal punto di vista del monitoraggio del decorso e della terapia, la determinazione delle singole frazioni della b.

Due altri metodi di interesse sono stati sviluppati negli anni più recenti: il *metodo enzimatico* e le *tecniche di analisi con lastrine multistrato* utilizzate nei procedimenti della cosiddetta «chimica secca».

Il *metodo enzimatico* si basa sull'impiego dell'enzima bilirubinossidasi, estratto dal ceppo MT-1 di *Myrotecium verrucaria*. L'enzima ossida tutte le forme di b. a biliverdina e successivamente a composti incapaci di assorbire nella zona di assorbimento della b. (420-470 nm). La b. può essere determinata con metodo cinetico o a punto finale. Questo metodo si è dimostrato soddisfacente, applicabile agli analizzatori automatici e utilizzabile in monoreagente. Variando opportunamente il mezzo di incubazione (pH e/o presenza di tensioattivi) è possibile determinare anche la b. diretta oltre quella totale e, a seconda delle condizioni analitiche, è anche possibile misurare separatamente la b. delta e la b. coniugata.

Le *tecniche analitiche con lastrina multistrato* sono state sviluppate per l'impiego sugli analizzatori a «chimica secca» che utilizzano appunto lastrine a diversi strati di materiale assorbente, contenenti, allo stato secco, i diversi reagenti di un procedimento analitico, anziché impiegare le soluzioni liquide degli stessi reagenti come nelle tecniche chimiche tradizionali. Per quanto riguarda la b., un primo metodo è stato sviluppato per la determinazione della b. totale nel siero, adatto alla determinazione della bilirubinemia nell'ittero del neonato: in questo metodo è esclusa dal dosaggio la b. delta, mediante l'impiego di uno strato filtrante che la separa dalle altre frazioni. Per mezzo della lettura fotometrica a due diverse lunghezze d'onda è possibile il dosaggio contemporaneo delle due frazioni, non coniugata e coniugata, della b.

Mentre questo metodo è basato sulla spettrofotometria diretta, un secondo metodo, sempre su lastrina multistrato, misura la b. totale (compresa, quindi, anche la b. delta) mediante diazoreazione, perché non viene utilizzato lo strato filtrante: l'accoppiamento di questo procedimento con il precedente consente quindi la determinazione di tutte le frazioni della b., oltre che della b. totale. La b. delta è calcolata per differenza tra il valore della b. totale e i valori della b. non coniugata + la b. coniugata.

Infine, è opportuno un cenno sulle tecniche di determinazione frazionata della b. mediante cromatografia HPLC in fase liquida, che, pur non essendo applicabili alla routine per la complessità del procedimento e perché necessitano di apposita apparecchiatura, hanno contribuito in misura rimarchevole, in questi ultimi anni, alle conoscenze delle frazioni in cui è presente la b. nel siero come più sopra abbiamo accennato.

La tecnica cromatografica HPLC è un metodo di frazionamento molto spinto e sensibile e consente studi dettagliati sulla composizione di diverse sostanze, trovando applicazioni di grande interesse in numerosi campi della chimica, non esclusa la chimica clinica. Per quanto riguarda la b., è stata questa la tecnica d'indagine che ha rivelato e ha consentito di studiare la b. *delta* e di evidenziarne la differenza di natura e di comportamento in confronto con la b. coniugata.

Importanti risultati sono stati ottenuti con la *tecnica* indicata *AMHPLC*, ossia HPLC dopo metanolisi alcalina: questo procedimento trasforma i coniugati in composti esterificati più stabili, cosicché è possibile separare e dosare con precisione il monoglicuronide, il diglicuronide e la b. non coniugata. Sono stati questi procedimenti che hanno permesso di evidenziare, come sopra accennato, la composizione delle frazioni di b. nel siero normale; la prevalenza del monoglicuronide negli itteri delle malattie epatobiliari; la sovrastima della frazione coniugata nella determinazione della b. diretta con la diazoreazione. Con un diverso procedimento, sempre seguito dal frazionamento in HPLC, si è ottenuta la separazione della b. del siero in 4 frazioni denominate *alfa*, *beta*, *gamma* e *delta*, che corrispondono, rispettivamente, alla b. non coniugata, al monoglicuronide, al diglicuronide e alla b. delta (per quest'ultima cfr. quanto detto sopra).

Per quanto riguarda la determinazione specifica della b. delta, che, come abbiamo detto, reagisce assieme alla b. coniugata nella diazoreazione diretta, essa non è ancora entrata nel bagaglio della routine clinica, date le conoscenze recenti e ancora incomplete sul significato di questa frazione. L'interesse che essa dimostra non ne farà tardare tuttavia le applicazioni nella pratica clinica, tanto più che già sono disponibili metodi di dosaggio che, per la loro semplicità, sono accessibili al laboratorio clinico. Infatti, oltre alle più complesse tecniche in HPLC sopra descritte, un metodo è basato sull'estrazione in solventi organici della b. coniugata e di quella non coniugata, e sulla determinazione della b. delta mediante diazoreazione sul residuo proteico. Un altro metodo è basato sulla separazione, dopo diazoreazione, della b. delta legata all'albumina mediante resina a scambio anionico. Un terzo metodo è basato sull'osservazione che, in presenza di caffeina, tutte le forme di b., esclusa la b. delta, sono separate dal loro legame proteico: applicando quindi il siero diluito con caffeina a una microcolonna di gel con effetto di setaccio molecolare è possibile separare e dosare mediante diazoreazione la b. delta. Infine, abbiamo già accennato alle tecniche su lastrina multistrato, che consentono la determinazione separata di questa frazione della b.

Pur disponendo di questi metodi alternativi, le tecniche basate sulla diazoreazione sono tuttora le più diffusamente impiegate in chimica clinica: esse sono adatte all'applicazione sugli analizzatori automatici e, pur con le limitazioni di cui sopra abbiamo discusso, per quanto riguarda soprattutto la determinazione della bilirubinemia frazionata, dimostrano soddisfacente validità ai fini clinici.

Bibliografia

Doumas B. T., Poon P. K. *et al.*, *Clin. Chem.*, 1985, **31**, 1779.
Franzini C., *Notiziario SIBioC*, 1982, **6**, 569.
Franzini C., *G. Ital. Chim. Clin.*, 1988, **13**, 87.
Franzini C., Cattozzo G., *G. Ital. Chim. Clin.*, 1988, **13**, 101.
Muraca M. *et al.*, *Gastroenterology*, 1987, **92**, 309.
Osaki S., Anderson S., *Clin. Chem.*, 1984, **30**, 971.
Wu T. W., *Clin. Biochem.*, 1984, **17**, 221.
Wu T. W., *Labmedica*, 1987, **4**, 15.

MARIO TARANTINO

Errata-corrige

(limitatamente alla I tiratura)

La fig. 1, posta alle colonne 2241-2242 del vol. II, è errata; quella corretta è costituita dalla fig. 2 di questo Aggiornamento.

BIOELETTRICITÀ [v. vol. II, col. 2250]

Errata-corrige

Le fonti delle figg. 4, 6, 7, 9, 10 sono errate e vengono sostituite come qui di seguito indicato:
Fig. 4. (*Da Eyzaquirre C. e Kuffler S. W., J. Gen. Physiol., 1955, 39, 87, modificata e ridisegnata*).
Fig. 6. (*Da Huxley A. F. e Stämpfli R., J. Physiol., 1951, 112, 476, modificata e ridisegnata*).
Fig. 7. (*Da Hodgkin A. L. e Huxley A. F., J. Physiol., 1952, 117, 500, modificata e ridisegnata*).
Fig. 9. (*Da Albe-Fessard D., The Physiology of Fishes, 1957, Academic Press, New York, modificata e ridisegnata*).
Fig. 10. (*Da Albe-Fessard D., The Physiology of Fishes, 1957, Academic Press, New York, modificata e ridisegnata*).

BIOFEEDBACK

Definizione e principi

Il termine *biofeedback* è la sintesi dei due termini *biological feedback*. È un metodo basato sul principio che, fornendo a un individuo un'adeguata informazione di ritorno, il *feedback biologico* appunto sul livello di attività di determinate funzioni biologiche di cui non si ha normalmente consapevolezza, sia possibile sviluppare progressivamente, per tentativi, un apprendimento specifico che permette di controllare e autoregolare l'attività di tali funzioni.

La nuova terapia, affermatasi a partire dagli anni '70 in psichiatria, in psicosomatica e in vari campi della medicina, dal punto di vista teorico si basa sulla possibilità, dimostrata sperimentalmente nell'animale e nell'uomo, di apprendere a controllare volontariamente e autoregolare l'attività di varie funzioni fisiologiche che normalmente sono al di fuori della consapevolezza e del controllo volontario. Vari studi clinicosperimentali controllati sembrano aver suggerito come un trattamento terapeutico basato sull'apprendimento all'autocontrollo delle proprie funzioni viscerali possa offrire risultati favorevoli in varie condizioni patologiche in psichiatria e in medicina. Le ricerche finora condotte sembrano convalidare gli assunti teorici su cui il *b.* si basa e sembrano confermarne l'utilità terapeutica. Tuttavia, come vedremo, esse hanno permesso anche di ridimensionare alcuni entusiasmi iniziali e di delimitare in modo più preciso quei settori in cui l'applicazione del *b.* si è dimostrata una metodica effettivamente utile.

La possibilità di apprendere ad autoregolare il livello di attività di funzioni biologiche è stata dimostrata da studi sperimentali nell'animale e successivamente nell'uomo (tab. I); solo alcune di queste, tuttavia, sono correntemente impiegate a scopo terapeutico. Dal punto di vista pratico l'apprendimento è reso possibile mediante l'impiego di una particolare strumentazione elettronica che registra, per mezzo di specifici sensori, l'attività della funzione fisiologica e la restituisce al soggetto, in modo immediato, sotto forma di un segnale di ritorno (*feedback*), chiaramente percepibile a livello sensoriale, come un suono o una luce. Il suono o la luce variano, pertanto, di momento in momento a seconda del variare dell'attività della funzione che viene monitorata. Ciò rende possibile discriminare le variazioni fisiologiche, sviluppare consapevolezza del loro variare e tentare di imparare a controllarle volontariamente.

Le funzioni fino a oggi più frequentemente utilizzate nella terapia con *b.* sono la tensione muscolare (*b.* elettromiografico: *EMG-b.*), la temperatura cutanea, l'attività elettrodermica, la frequenza cardiaca, la pressione arteriosa, alcuni ritmi elettroencefalografici, e varie altre.

TAB. I. MODIFICAZIONE DI FUNZIONI BIOLOGICHE MEDIANTE L'APPRENDIMENTO

Parametri somatici e neurovegetativi
Tensione muscolare
Temperatura cutanea
Attività elettrodermica
Frequenza cardiaca
Pressione arteriosa sistolica
Pressione arteriosa diastolica
Ritmi elettroencefalografici
Resistenza respiratoria
Controllo rettosfinterico
Motilità gastrica
Secrezione acida gastrica
Pressione intravescicale
Erezione del pene
Risposta vasomotoria vaginale
Flusso ematico coronarico
Parametri endocrini
Secrezione di insulina
» » prolattina
» » ossitocina
» » corticosterone
» » LH, testosterone
Parametri immunitari
Sintesi anticorpale
Risposte cellulari
Rilascio di istamina

Effettueremo ora una rassegna sulle basi sperimentali del *b.* e sui dati sperimentali e clinici che ne suggeriscono l'utilità d'impiego in svariate patologie in campo psichiatrico, psicosomatico e somatico nell'uomo.

Il metodo di trattamento

L'impostazione del trattamento con *b.* viene basata su una metodologia clinica che privilegia l'osservazione e la obiettivazione in termini quantitativi del comportamento e/o del sintomo. La pianificazione può essere descritta in 3 fasi successive.

La prima consiste nel colloquio iniziale e nella raccolta dei dati necessari per valutare dal punto di vista medico e psicologico (mediante colloquio e test psicometrici) il paziente e stabilire l'utilità di un trattamento con *b.*

Nella seconda fase, viene formulato un «contratto terapeutico» con il paziente. Il terapeuta spiega quali sono le basi concettuali del *b.* e come sarà articolato il trattamento. Successivamente viene effettuata una valutazione di *baseline*, sia psicologica che psicofisiologica; nel caso di un trattamento con *EMG-b.*, ad es. per un tic o una cefalea, nel *baseline* saranno misurati i valori medi/min della tensione muscolare locale nel corso di varie osservazioni, e sarà fornita al paziente una «scheda» giornaliera con lo scopo di ottenere una «misurazione» della frequenza e dell'intensità del sintomo nelle comuni situazioni quotidiane. I punteggi ottenuti dall'esame di tali schede permetteranno, da un lato di valutare più esattamente la sintomatologia e le sue caratteristiche, dall'altro offriranno la base per valutare, nel corso e al termine della terapia, se si sono prodotte modificazioni del sintomo, e di quale entità.

Nella terza fase inizia la terapia con *b.* Un trattamento richiede generalmente da un minimo di 8 a un massimo di 30 sedute, della durata di circa 50 min ciascuna, con una frequenza variabile da 1 a 3 a settimana. Attraverso prove ed errori, con il consiglio di un terapeuta esperto in *b.*, il

soggetto potrà progressivamente accrescere il controllo sviluppato nelle prime sedute, fino a un livello che possa essere ritenuto soddisfacente ai fini clinici. Il soggetto dovrà allora eseguire l'autocontrollo senza essere guidato dal *feedback* e comincerà a utilizzare la nuova capacità di autocontrollo anche al di fuori del *setting* della seduta, nelle comuni situazioni della vita quotidiana. Terminato il trattamento, viene suggerito al paziente di mantenere nel tempo l'apprendimento conseguito, con una pratica regolare. Sono normalmente previste sedute di controllo in *follow-up*, a distanza di varie settimane o mesi.

Aree di applicazione e risultati clinici

Il *b.* ha trovato applicazioni terapeutiche in una vasta gamma di patologie, in psichiatria, in psicosomatica e in medicina. A partire dal 1970 sono stati pubblicati, nella letteratura internazionale, circa 70-100 studi clinici ogni anno. Le più comuni applicazioni terapeutiche sono costituite da ansia cronica, fobie, somatizzazioni, riabilitazione muscolare in neurologia, cefalea da tensione muscolare e vascolare, ipertensione arteriosa essenziale, epilessia, asma bronchiale, malattia di Raynaud, tic, balbuzie, dolori cronici, disturbi sessuali, disturbi dell'apparato gastrointestinale e urinario.

La principale applicazione terapeutica fino a oggi è stata nell'ansia, mediante rilassamento guidato con *EMG-b.* I risultati clinici derivati da studi effettuati con vari gruppi di controllo sono soddisfacenti, mostrando per il *b.* un'azione superiore all'assenza di trattamento e pari o, in determinati casi, lievemente superiore ad altri trattamenti. La procedura di rilassamento guidato con *EMG-b. training*, analogamente ad altre diffuse tecniche di rilassamento, appare in effetti in grado di produrre significative modificazioni in grado di controbilanciare la reazione di stress, con riduzione del livello di attivazione di svariati parametri psicofisiologici (con sincronizzazione del tracciato elettroencefalografico, aumento dell'attività alfa, riduzione generalizzata della tensione muscolare, della frequenza cardiaca e respiratoria, della pressione arteriosa sistolica e diastolica, dell'attività elettrodermica spontanea, del consumo di ossigeno, e della produzione di CO_2 e di lattato ematico), con uno spostamento dell'equilibrio neurovegetativo da una prevalente attivazione ergotropica (ortosimpatica) a una prevalente attivazione trofotropica (parasimpatica) tipico del rilassamento. Altri studi controllati più recenti hanno rilevato, in seguito a trattamento con *EMG-b.*, una riduzione significativa di ormoni sensibili a stimoli stressanti come l'ACTH e la prolattina.

La seconda area di applicazione del *b.*, sempre mediante prevalente impiego dell'*EMG-b.*, è stata in neurologia, nella riabilitazione muscolare di paralisi da lesioni cerebrovascolari. In questi casi il trattamento è finalizzato ad aumentare, mediante il *feedback* dell'attività elettrica muscolare in distretti specifici, la capacità di contrazione di determinati gruppi muscolari, aiutando il soggetto cerebroleso al recupero della funzionalità motoria. Un'altra tecnica utilizzata in riabilitazione e documentata in letteratura è costituita dall'impiego di particolari apparecchiature che offrono al soggetto con lesione cerebrale un *feedback* della posizione di un arto nello spazio, facilitando un più valido riapprendimento del controllo fine della motilità posturale.

Una terza area dell'impiego clinico del *b.* è poi costituita dalla terapia delle cefalee essenziali. Studi effettuati con gruppi di controllo, non trattati o trattati con altre terapie (di rilassamento e farmacologiche) hanno mostrato una efficacia media del *b.* complessivamente pari o talora superiore rispetto ad altri trattamenti. Nel caso delle cefalee da tensione muscolare la tecnica prescelta è l'*EMG-b.*, con lo scopo di ridurre la tensione muscolare locale, mentre nel caso delle cefalee vascolari è stato prevalentemente utilizzato il *feedback* della temperatura cutanea periferica.

Discreti risultati sono stati ottenuti anche nella terapia dell'ipertensione essenziale. Il trattamento di *b.* sembra efficace in casi di ipertensione labile, senza tuttavia potersi in genere sostituire (tranne che in alcuni particolari casi) alla comune terapia farmacologica. La riduzione dei valori pressori in media è compresa tra i 10 e i 25 mmHg per i valori sistolici, e tra i 5 e i 10 mmHg per quelli diastolici. Vari studi hanno suggerito che la terapia con *b.* sembra utile per ridurre il dosaggio e gli effetti collaterali dei farmaci antipertensivi.

Un'utilità specifica del *b.* della temperatura cutanea sembra suggerita nel trattamento della malattia di Raynaud e del *b.* della tensione muscolare nei tic, nella balbuzie, nella sindrome dolorosa temporomandibolare e nel bruxismo (v.*) disturbo, questo, consistente nel digrignare ripetutamente i denti, specie in situazioni di stress. Risultati nel complesso meno documentati si hanno invece per l'epilessia, e nell'asma bronchiale.

Risultati di interesse sono stati riferiti anche per il ripristino del controllo volontario dello sfintere rettale in pazienti con lesioni neurologiche spinali o lesioni postoperatorie locali. L'addestramento al ripristino del controllo sfinterico rettale è ottenuto mediante l'impiego di palloncini situati nell'ampolla rettale, in grado di rilevare e fornire al soggetto un'informazione sul grado di distensione locale, associata al *training* del controllo volontario, mediante *EMG-b.*, dello sfintere anale esterno. Studi preliminari hanno dato risultati suggestivi anche nel controllo volontario dell'evacuazione attraverso la stomia in pazienti colostomizzati. Tentativi analoghi, con risultati spesso positivi, sono stati riportati in casi di dissinergia uretrovescicale e nell'incontinenza vescicale funzionale. Va infine ricordato come sia stato attuato il controllo della vasomotilità sia peniena che vaginale in casi, rispettivamente, di impotenza maschile e di frigidità femminile, con risultati positivi, anche se tale tipo di trattamento non sembra aver avuto uno sviluppo particolare in sessuologia.

Bibliografia

Biondi M., *Applicazioni cliniche e tecniche di terapia in biofeedback: recenti tendenze e stato attuale*, in Pancheri P., *Biofeedback - Prospettive di una medicina comportamentale negli anni '80*, 1981, Pensiero Scientifico, Roma.

Biondi M., *Medicina-Riv. EMI*, 1986, **6**, 135.

Birk L. ed., *Biofeedback: Behavioral Medicine*, 1973, Grune & Stratton, New York.

Delzotti L., *Biofeedback*, in Pancheri P., *Trattato di medicina psicosomatica*, 1984, USES, Firenze.

Miller N. E., *Science*, 1969, **163**, 434.

Pancheri P., *Biofeedback. Tecniche di autocontrollo in psichiatria, psicosomatica e medicina*, 1979, Bulzoni, Roma.

Pancheri P., *Biofeedback - Prospettive di una medicina comportamentale negli anni '80*, 1981, Pensiero Scientifico, Roma.

MASSIMO BIONDI

BIOINGEGNERIA [v. vol. II, col. 2277]

Essendo questa voce un aggiornamento, si è cercato soprattuto di mettere in evidenza l'evoluzione avutasi negli ultimi anni, riducendo al minimo le sovrapposizioni con quanto appare nella precedente II edizione.

Una definizione della bioingegneria, fra le tante oggi accettabili ed equivalenti, è la seguente: la b. è la disciplina che utilizza le metodologie e le tecnologie proprie dell'ingegneria al fine di comprendere, determinare e tentare di risolvere questioni di interesse medicobiologico, mediante

una stretta collaborazione fra gli specialisti dei vari settori, vuoi ingegneri, vuoi medicobiologi.

Con questa definizione, si vuole sottolineare che il bioingegnere deve fornire la sua collaborazione a partire dalla fase dell'impostazione del problema medicobiologico e non soltanto recepire le esigenze che gli possono venire presentate dai colleghi medici; ciò richiede che il bioingegnere acquisisca conoscenze di anatomia, fisiologia e patologia con approfondimento e dettaglio quasi a livello di un medico, eventualmente limitandosi a settori molto ristretti inerenti al suo specifico campo di interesse. Soltanto in questo modo sarà in grado di collaborare con un medico in ogni fase del lavoro, sensibilizzato alle esigenze e ai problemi propri della medicina e pronto ad applicare le conoscenze tecnologiche e metodologiche della moderna ingegneria. In altre parole, l'ingegnere che pensasse di operare in questo settore senza un'adeguata preparazione medicobiologica non sarebbe in grado di comprendere a fondo i vari problemi e sarebbe di scarso aiuto; d'altra parte, il medico, pur desideroso di applicare le nuove tecnologie e metodologie ingegneristiche, spesso non è in grado di capire da solo le effettive possibilità delle nuove apparecchiature ed è costretto pertanto a farne un uso molto limitato e, qualche volta, anche non corretto.

A scopo esemplificativo, si possono citare le seguenti finalità della b.

1) Miglioramento delle conoscenze inerenti al funzionamento dei sistemi biologici, sia in condizioni «normali», sia in condizioni patologiche, soprattutto mediante l'individuazione e l'impiego di opportuni modelli matematici, al fine di arrivare a una medicina sempre più quantitativa (v. MODELLI MATEMATICI).

2) Determinazione e sviluppo di nuove metodologie diagnostiche, terapeutiche e riabilitative (v. CALCOLATORI IN MEDICINA; STRUMENTAZIONE BIOMEDICA e le altre voci ivi richiamate).

3) Determinazione e sviluppo di nuovi apparati diagnostici, terapeutici e riabilitativi (v. STRUMENTAZIONE BIOMEDICA).

4) Determinazione di nuovi organi artificiali, dispositivi di supporto a funzioni alterate, ausili per disabili e dispositivi protesici (v. PROTESI).

5) Individuazione di strutture e servizi per la gestione e l'organizzazione dell'assistenza sanitaria, soprattutto sotto l'aspetto tecnologico.

È importante sottolineare che è ormai largamente riconosciuto che l'inserimento di bioingegneri nelle strutture sanitarie permette di raggiungere i due seguenti obiettivi:

a) miglioramento delle prestazioni sanitarie, in quanto le metodologie e le tecnologie sono adoperate «al meglio» per i singoli pazienti;

b) diminuzione dei costi di gestione delle strutture sanitarie, in quanto la strumentazione è adoperata «al meglio» ai fini organizzativi e gestionali.

Osservando l'evoluzione avutasi negli ultimi 10 anni, la constatazione più significativa è di come la b. sia entrata massicciamente negli ospedali e nelle cliniche; lo dimostra il fatto che circa il 25% del costo di una nuova struttura sanitaria è costituito da apparecchiature tecnologicamente avanzate, che richiedono spesso, per la loro migliore utilizzazione, conoscenze metodologiche e tecnologiche molto approfondite. Purtroppo, almeno in Italia, ciò non ha portato a una corrispondente presenza di bioingegneri, per varie cause che non è qui il caso di ricordare.

Un'osservazione di uguale rilievo è che settori della b. ritenuti importanti nel passato, oggi ne rappresentano solo aspetti marginali, dato che i risultati non hanno soddisfatto le attese createsi in base alle prime esperienze; d'altra parte, si sono affermate apparecchiature che, una decina d'anni fa, erano ancora quasi del tutto inesistenti, quali, ad es., tutte quelle relative alle bioimmagini.

Limitandoci a considerare gli aspetti di tipo ingegneristico, il rapido sviluppo della b. è essenzialmente dovuto ai seguenti fattori, in parte strettamente connessi.

1. *Progresso tecnologico.* – Da questo punto di vista, gli aspetti più significativi sono costituiti: dai materiali progettati per venire in contatto con tessuti e cellule; dai componenti elettronici sempre più miniaturizzati (v. STRUMENTAZIONE BIOMEDICA).

2. *Progresso dei calcolatori elettronici.* – Per quanto riguarda la b., i progressi dell'informatica si estrinsecano su 3 distinte linee di sviluppo (v. CALCOLATORI IN MEDICINA; INFORMATICA).

a) Informatica medica, nei riguardi sia dell'assistenza sanitaria rivolta al singolo paziente, sia dell'organizzazione e gestione della Sanità in generale; guardando soprattutto al futuro, l'esempio più significativo è costituito dallo sviluppo di *sistemi esperti* in medicina (v. SISTEMI ESPERTI*). Una menzione a parte merita l'argomento dell'elaborazione di nuove metodologie didattiche basate sui sistemi informativi.

b) Microprocessori, più o meno specializzati, introdotti nella strumentazione biomedica, in modo da ottenere apparecchiature dotate di notevoli possibilità di elaborare e memorizzare informazioni; ciò è già oggi molto importante, ma lo sarà ancora di più nel futuro: assisteremo certamente a rapide evoluzioni di ogni tipo di strumentazione biomedica, da quella diagnostica a quella terapeutica e riabilitativa.

c) Sistemi di elaborazione e trasmissione di informazioni. I sistemi di elaborazione delle informazioni sono importanti, ad es., sia per simulare il funzionamento degli organi biologici, sia per eseguire «fuori linea» complesse elaborazioni su segnali e dati prelevati dai pazienti. I sistemi per la trasmissione delle informazioni mediante fibre ottiche permetteranno di realizzare la telemedicina (v.*) anche nei riguardi di immagini di organi in movimento.

3. *Progresso della matematica applicata.* – Anche da questo punto di vista (ripetendo, pur con un'altra angolazione, quanto già detto a proposito degli scopi della b.), i progressi sono attesi secondo le due seguenti linee di sviluppo:

a) metodologie che permettano lo studio del funzionamento di sistemi molto complessi; ciò significa l'applicazione in medicina dei concetti generali della *teoria dei sistemi* e, in modo particolare, dell'impiego di *modelli matematici*, eventualmente anche di tipo stocastico;

b) metodologie che permettono di elaborare «al meglio» le informazioni relative a segnali e dati provenienti dai singoli pazienti. L'esempio più noto di queste elaborazioni è quello relativo alla «ricostruzione di immagini tomografiche», sulla quale si basano le apparecchiature della tomografia assiale computerizzata (v.), che ha trasformato le metodiche diagnostiche in numerosi settori della medicina.

Bibliografia

Biondi E., *La Bioingegneria*, 1984, La Nuova Italia Scientifica, Roma.
Skalak R., Chien S. eds., *Handbook of Bioengineering*, 1987, McGraw-Hill, New York.
Webster J. G. ed., *Medical Instrumentation*, 1978, Houghton Mifflin, Boston.
COLLANA PROMOSSA DAL CNR-GRUPPO NAZIONALE DI BIOINGEGNERIA
Belardinelli E., Valli G., Marchesi C. eds., *Bioingegneria del sistema cardiovascolare*, vol. 5, 1986, Patron, Padova.
Berzuini C. ed., *Il calcolatore nella pratica clinica*, vol. 2, 1985, Patron, Padova.
Cobelli C., Stefanelli M., Tagliasco V. eds., *La strutturazione del sapere biomedico*, vol. 7, 1988, Patron, Padova.

Fumero R., Giusti P. eds., *Biomateriali: dalla ricerca di base all'applicazione clinica*, vol. 3, 1985, Patron, Padova.
Leo T., Rizzolati G. eds., *Bioingegneria della riabilitazione*, vol. 6, 1988, Patron, Padova.
Schmid R. ed., *Metodi di analisi dei sistemi neurosensoriali*, vol. 1, 1985, Patron, Padova.
Tagliasco V., Valli G. eds., *Bioingegneria eidetica: metodi computazionali per le immagini mediche*, vol. 4, 1986, Patron, Padova.

EMANUELE BIONDI

BIOLOGIA MOLECOLARE [v. vol. II, col. 2315]

SOMMARIO

Introduzione

La biologia molecolare è il corpo di discipline che si sono sviluppate in un secolo di ricerca intenso e fecondo a partire da tre grandi acquisizioni culturali: lo sviluppo e l'accettazione di una visione mendeliana del mondo, la constatazione che le cellule obbediscono (senza possibili eccezioni) alle leggi della chimica, la scoperta che gli acidi nucleici trasportano l'informazione genetica.

Intorno al 1860 Charles Darwin e Alfred Wallace hanno fornito stimolo e momento allo sviluppo della iniziale ricerca genetica proponendo le loro teorie sull'evoluzione. Basate sulla selezione del più adatto, esse stabiliscono che gli organismi non sono immutabili e costanti ma, al contrario, danno origine a progenie che, variando, sopravvivono e si riproducono in modo differenziale. La scelta, da parte dell'ambiente, della progenie dotata dei caratteri a esso più adatti, è la base dell'evoluzione degli organismi.

Queste teorie evolutive, dopo le naturali opposizioni iniziali da parte di un mondo scientifico e morale per il quale il creazionismo era da sempre uno dei pilastri fondamentali, sono diventate patrimonio comune a partire dall'inizio del secolo. Nello stesso periodo sono state accettate in modo generale e convinto sia la teoria cellulare che quella dell'ereditarietà. La prima, proposta inizialmente nel 1939 da Matthias Schleiden e Theodor Schwann, definisce che tutti gli organismi viventi sono organizzati con le stesse piccole unità fondamentali (le «cellule») e che le cellule producono altre cellule; la seconda, basata sulla constatazione che le proprietà ereditarie si trasmettono e sulla descrizione iniziale dei caratteri qualitativi di tale trasmissione, fu proposta per la prima volta da Gregor Mendel intorno al 1865 e ripresa e divulgata intorno al 1900 da Hugo de Vries, Karl Correns e Erich Tschermak. Nel loro insieme l'evoluzionismo, la teoria cellulare e l'ereditarietà stabiliscono che gli stessi princìpi di base della vita si applicano a tutti gli organismi viventi.

I primi decenni di questo secolo sono stati caratterizzati dai progressi della fisica, della chimica organica, della chimica fisiologica, dei princìpi di quella che viene ormai definita «genetica classica». L'interdisciplinarietà degli sforzi basati su questi sviluppi e richiesti per chiarire i meccanismi di fondo del funzionamento degli organismi è stata coronata da una serie di successi senza precedenti che, negli anni '50 e '60, hanno permesso di chiarire la struttura del materiale genetico, i princìpi della codificazione genetica e i meccanismi che sono alla base della sua regolazione e replicazione. Questi ultimi anni infine hanno portato allo sviluppo di meccanismi di intervento diretto sul materiale genetico che, oltre alle ovvie prospettive terapeutiche e biotecnologiche, hanno aperto possibilità euristiche in campi che, come il differenziamento e l'invecchiamento, si erano dimostrati di difficilissimo approccio sperimentale.

Il DNA

Che il DNA fosse la molecola chiave nei processi genetici divenne chiaro da studi sui batteri che causano la polmonite. Le due scoperte che hanno stabilito al di là di ogni dubbio questo fatto fondamentale giunsero, inattese, dal laboratorio di Frederick Griffith nel 1928 e da quello di Oswald Avery nel 1944. Il primo stabilì che ceppi batterici non virulenti divenivano virulenti se mescolati con ceppi virulenti inattivati al calore; la capacità dei discendenti dei batteri trasformati di trasformare, a loro volta, altri batteri non patogeni dimostrava che la trasformazione originale aveva un carattere genetico ereditabile. L'esperimento suggeriva inoltre che l'inattivazione al calore dei batteri lasciava integro il principio genetico che, in grado di passare da una cellula all'altra, poteva continuare a funzionare ed essere ereditato. Il secondo collegava direttamente il funzionamento genetico al DNA, attraverso l'abolizione della possibilità della trasformazione da parte della deossiribonucleasi pancreatica, enzima che degrada specificamente le molecole di DNA depolimerizzandole ai loro nucleotidi costituenti ma che non riconosce come substrati, degradandoli, né l'RNA né le proteine, altre macromolecole un cui possibile ruolo di codificazione genetica era in quegli anni ritenuto plausibile.

Sappiamo oggi che il DNA è il materiale depositario dell'informazione genetica in tutti gli organismi sia mono- che multicellulari (nei quali è organizzato in molecole polimeriche enormi, i *cromosomi* [v.; v.*]) che nei virus. Alcuni virus presentano l'interessantissima eccezione, riscontrata sia nel mondo animale che in quello vegetale e batterico, di avere un genoma (l'insieme del materiale genetico) a RNA.

Sia il DNA che l'RNA sono macromolecole costituite da quattro componenti nucleotidici essenziali. Ognuno di questi nucleotidi contiene un gruppo fosfato legato a uno zucchero a cinque atomi di carbonio che a sua volta è legato a una molecola aromatica piatta ad anello singolo (pirimidina) o doppio (purina). I nucleotidi del DNA (deossiribonucleotidi) differiscono da quelli dell'RNA (ribonucleotidi) per il fatto di essere composti da deossiriboso (riboso deossi in posizione 2') piuttosto che da riboso; le purine sono le stesse nel DNA e nell'RNA, adenina e guanina; la pirimidina citosina è presente in entrambi gli acidi nucleici, la pirimidina timina è caratteristica del DNA mentre è sostituita nell'RNA dalla simile pirimidina uracile (v. NUCLEICI ACIDI).

Nonostante queste strette somiglianze chimiche, le strutture delle macromolecole risultanti dall'organizzazione in polimeri dei ribo- e dei deossiribonucleotidi possono essere molto diverse.

La struttura del DNA è caratterizzata dalla conformazione a elica; salvo casi eccezionali, inoltre, tale struttura è stabilizzata da un'elica complementare e antiparallela dando così luogo alla struttura ormai classicamente definita come «doppia elica in conformazione B» (cfr. fig. 2 in BIOLOGIA MOLECOLARE [II, 2315]). La complementarietà è basata sulla preferenzialità (praticamente assoluta in termini statistici) di accoppiamenti definiti tra le basi (adenina con timina, guanina con citosina); il carattere di parallelismo o antiparallelismo è basato sulla direzionabilità del legame fosfodiesterico che unisce tra loro i deossiribonucleotidi e che definisce una direzione 5'→3' (dalla numerazione degli atomi di carbonio dello zucchero componente) valida sia per la sintesi della macromolecola (sia essa DNA che RNA) che per la direzione di codificazione delle proteine, sull'RNA e sul DNA. Il carattere di opposizione direzionale delle due eliche nel DNA normale deriva dalla maggiore stabilità ottenuta dall'accoppiamento di eliche antiparallele rispetto a quello di eliche parallele, anche se di strutture di quest'ultimo tipo è stata più volte indicata la possibile esistenza. Il DNA in conformazione B, così come definito dagli scopritori Francis Crick e James Watson nel 1953, è caratterizzato da una serie di parametri conformazionali tra i quali i principali sono il passo dell'elica (3,4 nm), il nu-

mero di basi per giro (10,4), la posizione centrale dell'asse, la differenza di ampiezza tra un solco maggiore e uno minore.

Una delle acquisizioni maggiori della b. m. contemporanea è aver compreso che il DNA esiste in una serie di conformazioni alternative, caratterizzate soprattutto da un numero diverso di basi per giro, da asimmetria dell'asse rispetto alla superficie del lungo e sottile cilindro ideale in cui è contenuto il DNA, da maggiori, minori o nulle differenze di ampiezza tra i solchi. Valutazioni stereochimiche e prove sperimentali, sia *in vitro* che *in vivo*, hanno recentemente proposto, e in parte dimostrato, l'esistenza di una conformazione sinistrorsa, avvolta cioè in senso opposto a quella destrorsa del DNA normale. È quindi opportuno oggi parlare di strutture del DNA piuttosto che di una struttura unica. Il ruolo di questa ricchezza conformazionale è quello di accrescere le possibilità di interazione selettiva della sequenza nucleotidica con le proteine: il messaggio strutturale contenuto nelle sequenze non è monodimensionale (non è cioè una pura sequenza di lettere nucleotidiche) ma diviene così, al contrario, tridimensionale. La maggiore possibilità di selezione offerta da una serie di conformazioni alternative nell'interazione con macromolecole altrettanto complesse quali le proteine è ovvia.

L'altro grosso progresso compiuto negli ultimi anni (sostanzialmente a partire dal 1975) è quello riguardante da un lato l'organizzazione dei cromosomi, dall'altro la topologia del DNA. I cromosomi sono le strutture in cui il DNA è presente (quasi senza eccezioni dimostrate) in forma *uninemica*, cioè come singolo, ininterrotto filamento, e condensata. La condensazione soddisfa due esigenze: da un lato viene resa possibile la presenza di molecole altrimenti enormi all'interno di spazi limitati, dall'altro ne viene resa possibile l'accessibilità differenziale. Il principio organizzativo è basato sull'interazione con gruppi di proteine basiche (tipicamente, negli organismi superiori, gli *istoni*) che si organizzano in unità strutturali ripetitive parasferiche (i *nucleosomi*) e che, associandosi tra loro, danno luogo, con l'ausilio di altre proteine, alla fibra 10 nm e a ordini di organizzazione man mano superiori, a partire dal cosiddetto filamento 300 Å (dalla dimensione del suo diametro), fino a giungere all'enorme ordine di compattamento riscontrato nei cromosomi. Proteine basiche di tipo istonico sono state osservate in tutti gli organismi con la stessa funzione di interazione organizzativa del materiale genetico.

Lo studio della topologia del DNA è stato, parallelamente a quello della cromatina, stimolato dall'osservazione che il materiale genetico è organizzato in sistemi geometricamente chiusi. Ad es., il DNA della maggior parte dei virus è circolare, quello alle estremità dei cromosomi (i *telomeri*) è continuo e ripiegato su se stesso, non comincia, cioè, e non finisce. Il DNA quindi è in genere un sistema topologicamente definito. Se la chiusura non è covalente, le estremità (i «confini topologici») sono stabiliti da proteine deputate a questo scopo.

Lungi dall'essere un problema teorico e stimolante solo da un punto di vista intellettuale, la topologia del DNA si sta dimostrando essere uno dei problemi di fondo della fisica del materiale genetico. L'equazione di base della topologia è: $L = T + W$, in cui L è il numero di legame (quante volte cioè un'elica passa intorno a un'altra), T (= *twisting*) è l'avvolgimento dell'elica e W (= *writhing*) è l'attorcigliamento dell'asse. Questa equazione descrive come in un sistema circolare chiuso a doppia elica (pensiamo a un genoma virale o, ad es., a un'ansa di DNA di un cromosoma umano) una deformazione indotta in un punto debba essere equilibrata da una deformazione quantitativamente uguale e di segno topologico opposto altrove. In altre parole, in assenza di rotture della doppia elica il materiale genetico è come una corda tesa che riesce a trasmettere (all'interno dello stesso dominio topologico, ovvero *in cis*) messaggi funzionali da un punto all'altro.

I processi genetici normali, quali la trascrizione, la replicazione, la ricombinazione, dovendo rispettivamente aprire la doppia elica per leggerne il contenuto informazionale, duplicarne il doppio e antiparallelo filamento, spostarne e/o riunirne segmenti definiti, vanno tutti incontro a problemi topologici complessi che la natura ha risolto sviluppando una classe di enzimi, le *DNA topoisomerasi*, che interrompono il DNA (su uno o su entrambi i filamenti) e lo risaldano dopo averne rimosso gli impedimenti topologici (i nodi replicativi, ad es., o i punti di stress conformazionale indotto dalla trascrizione). L'interesse di questa nuova branca della b. m. è sottolineato dalla potenzialità applicativa di inibitori delle topoisomerasi, quali ad es., la *camptotecina* che, interferendo in modo selettivo con la funzione della topoisomerasi nella trascrizione, possono rivelarsi utili regolatori di processi di crescita cellulare incontrollata.

Replicazione e trascrizione

Delle due funzioni principali del DNA, la *replicazione* e la *trascrizione*, la prima è stata chiarita immediatamente nei suoi princìpi basilari dagli stessi Watson e Crick che ne hanno definito la struttura. La semplicità del modello a doppia elica permise subito di apprezzare le implicazioni genetiche di tale struttura e gli stessi Watson e Crick proposero nel 1953 un modello per la replicazione del DNA: «La natura complementare della nostra struttura suggerisce il modo in cui esse (le eliche) si duplicano. Noi vorremmo proporre che per la specificità dell'autoreplicazione del DNA non è necessaria una specifica sintesi proteica e che ognuna delle catene complementari del DNA serve come stampo per la formazione su se stessa di un'elica figlia».

La seconda funzione, la trascrizione, è stata oggetto di intensissimo studio, a partire dal classico lavoro (1961) di François Jacob e Jacques Monod sui *Meccanismi di regolazione genetica della sintesi proteica*. In tale lavoro gli AA. propongono che nei batteri la sintesi di enzimi è sottoposta a un duplice controllo genetico. I geni cosiddetti *strutturali* determinano l'organizzazione molecolare delle proteine, mentre altri determinanti genetici (i geni *regolatori* e i geni *operatori*) ne controllano il tasso di sintesi. In questo schema sono contenuti i princìpi informativi di tutto il funzionamento operativo (cioè non autoriproduttivo) del DNA, così come esso si è venuto delineando: definizione di zone deputate alla codificazione (i geni), intervallate da zone regolative in cui sono contenuti elementi nucleotidici specializzati per l'interazione da un lato con il complesso macchinario enzimatico della trascrizione (le RNA-polimerasi), dall'altro con gli elementi proteici della regolazione.

Entrambi i processi, replicazione e trascrizione, si sono dimostrati fondamentalmente simili in tutti gli organismi viventi e il loro studio ha permesso di stabilire finalmente delle regole precise per l'interazione tra proteine e acidi nucleici. Come forse inatteso dai più, tali regole sono sorprendentemente semplici e si basano su pochi princìpi strutturali generali, conservati tra i sistemi più distanti tra loro, quali ad es. l'interazione di un repressore con il proprio DNA in un batteriofago (un virus dei batteri), quella di una RNA-polimerasi con il proprio specifico segmento di DNA (il promotore) in un lievito, quella della DNA-poli-

merasi umana con il punto di DNA in cui deve iniziare la replicazione.
La specificità di interazione tra acidi nucleici e proteine è dunque basata su poche, ben definite regole strutturali che determinano i rapporti tra i componenti di base delle proteine (gli aminoacidi) e i componenti di base degli acidi nucleici (i nucleotidi polimerizzati). Su questa specificità di interazione è fondata l'estrema precisione ed efficienza dei processi genetici. Riconoscimenti molecolari tra sequenze (triplette) di basi sono alla base della decodificazione fisiologica del codice genetico. Questi processi di decodificazione avvengono tramite riconoscimento dei singoli segnali di specificità (le triplette) da parte di molecole di RNA-*transfer* che con un'estremità riconoscono con la loro tripletta complementare (l'anticodone) la tripletta dell'RNA messaggero (il codone) che rappresenta l'informazione molecolare di posizione di un determinato aminoacido; con l'altra estremità si legano a un aminoacido. Il codice genetico è stato decifrato agli inizi degli anni '60, ed è stata definita la corrispondenza tra ogni tripletta nucleotidica del messaggio genetico e ognuno dei 20 aminoacidi che compongono le proteine.

Recentemente (1988) due gruppi di ricercatori (Hou e Schimmel; McClain e Foss) hanno definito come esista, nel processo di decodificazione del messaggio genetico, un livello di specificità di riconoscimento ulteriore a quello del rapporto codone-anticodone. Questo livello ulteriore è dato dall'interazione specifica tra l'enzima che unisce l'aminoacido all'RNA-*transfer* (l'aminoacil-*t*RNA-sintetasi) e l'RNA-*transfer* stesso. Il riconoscimento avviene in zone strutturali dell'RNA-*transfer* diverse da quelle che specificano l'anticodone (in particolare, nell'elica accettore). Queste scoperte, finora sostanziate da dati ottenuti per gli RNA-*transfer* per l'alanina e la fenilalanina nel batterio *Escherichia coli*, mettono in luce come a fianco del codice genetico tradizionale («codone-anticodone») ne esista un altro basato sulle proprietà strutturali di intere zone della molecola. Il significato funzionale, l'importanza e l'origine evolutiva di questo nuovo tipo di codice si intravedono appena.

Le tecniche del DNA ricombinante e la biologia molecolare

Agli inizi degli anni '70 i princìpi generali della b. m. erano ormai definiti: il codice genetico con la sua organizzazione in triplette, la replicazione semiconservativa del DNA, la regolazione della trascrizione come insieme di meccanismi in grado di attivare una zona genetica qualitativamente definita in quantità e in momenti programmati. Da molte parti dunque si prevedeva uno sviluppo fatto solo di perfezionamenti lenti e faticosi, basati esclusivamente su analisi genetiche classiche e su messa a punto di metodi di purificazione biochimica di enzimi. Una serie di scoperte, in gran parte imprevedibili, ha però portato a una esplosione di nuove metodiche collettivamente indicate come *ingegneria genetica* (v.; v.*). Sono state, in breve, sviluppate tecniche per tagliare il DNA in punti voluti (*enzimi di restrizione*), isolare i frammenti nucleotidici desiderati (elettroforesi su gel di acrilammide o agaroso), unire i frammenti tra loro (*enzimi di ligasi*), sistemi genici in grado di accogliere nuovo DNA, trasportarlo all'interno di nuove cellule e ivi replicarlo ed esprimerne il contenuto informazionale (plasmidi e vettori). Tutti questi meccanismi sono validi per cellule batteriche, eucariotiche inferiori (ad es., lieviti), per eucarioti superiori (animali e piante) (v. anche: BIOTECNOLOGIE*) e hanno permesso un enorme balzo qualitativo nell'isolamento e quindi nell'analisi dei geni.

Associata con tecniche di determinazione rapida della sequenza nucleotidica, la tecnologia del DNA ricombinante ha permesso di definire nel volgere di brevissimi anni l'organizzazione e i princìpi funzionali dei genomi. Si è quindi scoperto che i geni sono, negli archibatteri, nei lieviti e negli eucarioti superiori, interrotti da sequenze non codogeniche (gli *introni*) sparse tra le sequenze codificanti (gli *esoni*); questa organizzazione modulare è alla base dell'organizzazione delle proteine (un dominio proteico = un esone) e spiega, attraverso i nuovi concetti di mobilità e plasticità dei genomi, la rapida evoluzione di nuove proteine e quindi di nuove specie biologiche. Si è definito che accanto a geni funzionali esistono spesso molteplici copie di geni che, inattivati per sopravvenuta mutazione, rimangono silenti (gli *pseudogeni*).

La determinazione di tratti enormi di sequenze nucleotidiche ha permesso, in parallelo allo sviluppo delle scienze informatiche e alla acquisita possibilità di trattamento di tali sequenze, di definire regole evolutive precise e di costruire alberi genealogici ad alta risoluzione; questi hanno completamente modificato le precedenti idee sull'origine della vita e hanno sviluppato un modello evolutivo polifiletico, i cui tratti caratterizzanti sono costituiti dalla possibilità che la vita si sarebbe originata indipendentemente più volte (dato un ambiente chimicofisico adatto — il «brodo primitivo» — le molecole organiche complesse e autoreplicanti che noi chiamiamo viventi non potevano non originarsi) e dalla molteplicità di rami evolutivi indipendenti a partire da un progenota semplice il cui materiale genetico era presumibilmente RNA e non DNA.

V. anche: INGEGNERIA GENETICA*; NUCLEICI ACIDI*.

Bibliografia

Alberts B., Bray D., Lewis J., Raff M., Roberts K., Watson J. D., *Molecular Biology of the Cell*, 1983, Garland, New York.
Benzer S., *The Chemical Basis of Heredity*, 1957, John Hopkins Press, Baltimore.
Day W., *Genesis on Planet Earth*, 2 ed., 1984, Yale University Press, New Haven.
Hou Y.-M., Schimmel P., *Nature*, 1988, **333**, 140.
Jacob F., Monod J., *J. Molec. Biol.*, 1961, **3**, 318.
Lewin B., *Il gene*, 2 ed., 1985, Zanichelli, Bologna.
McClain W. H., Foss K., *Science*, 1988, **240**, 793.
Nisonoff A., *Introduction to Molecular Immunology*, 2 ed., 1985, Sunderland, Mass.
Raff R. A., Kaufman T. C., *Embryos, Genes and Evolution*, 1983, Macmillan, New York.
Stent G. S. ed., *Papers on Bacterial Genetics*, 1965, 2 ed., Little & Brown, Boston.
Watson J. D., Crick F. H., *Nature* (1953), **177**, 964.
Watson J. D., Hopkins N. H., Roberts J. W., Steitz J. A., Weiner A. M., *Biologia Molecolare del Gene*, 4 ed., 1988, Zanichelli, Bologna.

ERNESTO DI MAURO

BIOMICROSCOPIA OCULARE [v. vol. II, col. 2375]

Errata-corrige

La didascalia della fig. 4, posta a col. 2378, viene così corretta: Fig. 4. Esame biomicroscopico. *a-b-c* = Cornea: *a*) epitelio e membrana di Bowman; *b*) stroma; *c*) membrana di Descemet ed endotelio. *c*⟷*d* = Camera anteriore e umore acqueo. *d-e-f* = Cristallino: *d*) cristalloide anteriore; *e*) nucleo; *f*) cristalloide posteriore. *g* = vitreo.

BIOPSIA [v. vol. II, col. 2380]

Biopsia con ago sottile ecoguidata

La biopsia con ago sottile (agobiopsia) sotto guida ecografica, messa a punto all'inizio degli anni '70, costituisce una

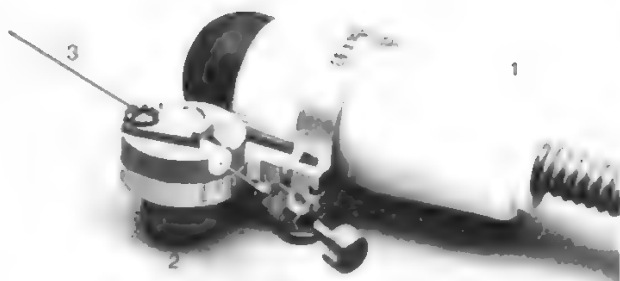



Fig. 1. Sonda ecografica settoriale *real time* (1). Dispositivo laterale per b. (2). Ago di Chiba da 22 *gauge* (3).

evoluzione tecnica della classica b. a cielo coperto, che consente di prelevare cellule o piccoli frammenti di tessuto, in modo mirato, da lesioni ecograficamente evidenziabili, anche se situate profondamente o comunque non palpabili. Rispetto alle altre tecniche di agobiopsia assistita (basate sull'impiego della fluoroscopia, dell'angiografia o della T.A.C.) ha il duplice vantaggio di una maggiore innocuità e di una minore complessità di esecuzione.

Diversamente dalla b. tradizionale, dove vengono impiegati aghi di grosso calibro (1-2 mm e oltre), nella b. con ago sottile il diametro dell'ago è sempre inferiore al millimetro (solitamente 0,6-0,7 mm) e il prelievo viene eseguito a cielo coperto per via percutanea, ma con la contemporanea guida degli ultrasuoni.

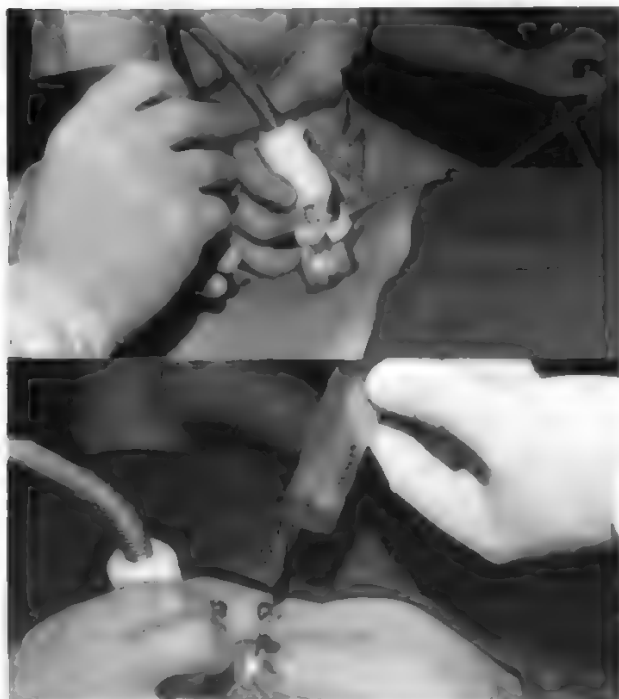



Fig. 2. Due fasi della puntura percutanea con ago sottile ecoguidata. L'ago viene fatto scorrere attraverso l'apposita guida sterile con l'inclinazione necessaria (*in alto*) perché ne venga evidenziata la punta sul monitor. Raggiunta la lesione, si determina il vuoto nella siringa effettuando un'aspirazione continua accompagnata da movimento di va e vieni (*in basso*).

Fig. 3. Esame ecografico: metastasi del lobo destro del fegato. *A*) Lesione rotondeggiante (1), ipoecogena rispetto al restante parenchima; fegato (2). *B*) Durante la b. la punta dell'ago è visibile all'interno della lesione (3); appare ben evidente anche il tragitto dell'ago (4).

Con tale tecnica diverse e anche fini alterazioni in vari organi e apparati possono venire centrate dall'ago bioptico, che viene seguito durante tutte le fasi del prelievo sul monitor dell'apparecchio ecografico e in tal modo correttamente guidato dall'esaminatore nella sua discesa dalla cute attraverso i vari tessuti.

L'ecografo in tempo reale impiegato in questo tipo di b. è dotato di sonde connesse a uno speciale dispositivo di guida per l'ago (fig. 1). Identificata sul monitor ecografico la lesione da sottoporre a b., si determinano la direzione e il punto di ingresso dell'ago sulla cute del paziente, si disinfetta la parte e, seguendo l'ago nella sua discesa verso il bersaglio, lo si spinge in profondità fino alla periferia della lesione. A questo punto, estratto il mandrino, l'ago viene collegato a una siringa da 10 o da 20 ml che viene posta in aspirazione servendosi di un'apposita impugnatura a pistola. Nel complesso ago-siringa si crea così una depressione che, unita al movimento di va e vieni, provoca la dissezione delle cellule e l'aspirazione delle stesse (figg. 2 e 3). Successivamente si rilascia dolcemente lo stantuffo della siringa, si estrae l'ago e si deposita delicatamente il materiale prelevato sui vetrini che vengono strisciati, fissati in alcol o lasciati essiccare all'aria.

È inoltre possibile, sempre con il medesimo procedimento, ma utilizzando aghi con punta di foggia diversa dal comune ago di Chiba, ottenere dei microfrustoli di tessuto

che vengono fissati in formalina per poi essere inclusi in paraffina e tagliati con i comuni microtomi. Poter avere informazioni sul dettaglio cellulare, con il prelievo citologico, e sulla disposizione delle cellule attaccate al proprio stroma di sostegno, mediante lo studio al microscopio del microfrustolo, è fondamentale per un buon risultato diagnostico.

Gli aghi sottili impiegati in questa tecnica bioptica presentano l'indiscusso vantaggio di una minor lesività per i tessuti essendo la traumaticità direttamente proporzionale al calibro dell'ago utilizzato. Si hanno quindi una bassissima incidenza di complicanze e un'ottima tollerabilità dell'esame da parte del paziente che non necessiterà di ricovero ospedaliero né di anestesia generale o locale. D'altro canto, al piccolo calibro dell'ago corrisponderà ovviamente del materiale, sia esso solo citologico (cellule prive del tessuto di sostegno) o istologico (cellule unite al proprio stroma di sostegno), quantitativamente limitato. Per la migliore interpretazione diagnostica è naturalmente necessario che il preparato ottenuto venga esaminato da patologi esperti e con una buona conoscenza della citologia.

Alla b. con ago sottile ecoguidata possono essere sottoposte le ghiandole salivari maggiori, la tiroide, le paratiroidi, il polmone, il fegato, il pancreas, la milza, i reni, i surreni, i linfonodi profondi, l'utero e gli annessi, le mammelle, la prostata e le gonadi maschili.

Quando le lesioni sono palpabili, come avviene, ad es., per la tiroide e la mammella, la guida ecografica non è strettamente necessaria. Tuttavia, anche in questi organi l'ecografia evidenzia, talvolta, delle piccole aree focali profonde che non potrebbero essere raggiunte senza un sistema sicuro di centratura.

I timori legati all'attraversamento di uno o più organi per raggiungere la lesione da biopsiare e alla possibile disseminazione di cellule neoplastiche lungo il tragitto dell'ago avevano inizialmente limitato la diffusione di questa tecnica diagnostica. Oggi, dopo migliaia di b. con ago sottile ecoguidate, si può affermare l'infondatezza di tali timori, in quanto l'attraversamento di uno o più organi con l'ago non crea nessun danno e l'insemenzamento di cellule neoplastiche, se pure si verifica, è così raro da risultare ininfluente ai fini pratici.

Secondo quanto desumibile da una rassegna della letteratura sull'argomento, in 11.700 b. con ago sottile, si sono avuti solo due decessi di cui uno per emoperitoneo e uno per pancreatite necroticoemorragica dopo puntura di una sospetta lesione pancreatica.

Le complicanze, che compaiono raramente e che non richiedono solitamente provvedimenti terapeutici, sono costituite da dolore della durata di qualche ora nella sede del prelievo, dall'ematoma sottocutaneo e dall'iperpiressia.

Il limite minimo sotto al quale i valori dei test di coagulazione non debbono scendere per non controindicare l'esecuzione della b. con ago sottile ecoguidata, proprio in considerazione del calibro dell'ago, è più basso di quello fissato per le b. tradizionali (tempo di protrombina 50%; piastrine 60.000/mm^3). L'esame è invece controindicato, oltre che nei pazienti con gravi deficit della coagulazione, nelle lesioni dell'ilo epatico in presenza di stasi biliare, per il pericolo di un bileperitoneo, nelle lesioni surrenaliche ipervascolarizzate, nelle raccolte purulente subfreniche per via intercostale alta per la possibile contaminazione del cavo pleurico. Solo relativamente controindicata è invece la puntura degli angiomi, delle cisti idatidee, degli aneurismi e delle lesioni cistiche maligne dell'ovaio.

La buona resa diagnostica delle b. con ago sottile ecoguidate, unita alla bassa percentuale di complicanze, all'ottima tollerabilità e al costo contenuto, rende oggi questa tecnica la più semplice e rapida fra le procedure invasive impiegate nella diagnosi di natura di molte lesioni di vari organi riscontrate all'esame ecotomografico (o alla T.A.C.).

Con lo stesso procedimento di guida ecografica impiegato a scopo bioptico, inoltre, si stanno ottenendo incoraggianti risultati nel trattamento dei piccoli carcinomi epatici con alcol assoluto inoculato direttamente all'interno del tumore. Altre possibili applicazioni terapeutiche della puntura percutanea con ago sottile ecoguidata sono costituite dal drenaggio delle vie biliari o urinarie e dallo svuotamento di cisti o di raccolte ascessuali di varia ubicazione.

Per le indicazioni della b. con ago sottile, v. CITODIAGNOSTICA*. Per quanto riguarda, in particolare, la citodiagnostica su agoaspirato tiroideo, v. TIROIDE (XIV, 2324). Per quella delle mammelle, v. MAMMELLA*.

Bibliografia

Cavanna L., Fornari F. *et al.*, *Haematologica*, 1985, **70**, 132.
Ferrucci J. T. jr., Wittemberg J. *et al.*, *Radiology*, 1979, **130**, 345.
Fornage B., Touche D. H. *et al.*, *Radiology*, 1983, **146**, 547.
Ganjei P., Nadji M., *Acta Cytol.*, 1984, **28**, 329.
Haaga J. R., Lipuma J. P. *et al.*, *Radiology*, 1983, **144**, 665.
Hance S., Holm H. H., Koch F., *Ultrasound Med. Biol.*, 1984, **10**, 613.
Holm H. H., Kristensen K. K. eds., *Interventional Ultrasound*, 1985, Munksgaard, Copenhagen, p. 143.
Livraghi T., Ceglia E. *et al.*, *Radiol. Med.*, 1981, **67**, 701.
Livraghi T. *et al.*, *J. Clin. Ultrasound*, 1983, **11**, 77.
Livraghi T., Festi D. *et al.*, *Radiology*, 1986, **161**, 309.
Matricardi L., Livraghi T. *et al.*, *La biopsia polmonare con ago sottile ecoguidata*, in *Giornate Int. di Ultrasonologia*, Roma, 1985.
Matricardi L. *et al.*, *Medicina - Riv. EMI*, 1985, **5**, 415.
Otto R., Deyhle P., *Radiology*, 1980, **134**, 784.
Pagani J. J., *Radiology*, 1983, **147**, 673.
Rizzatto G., Dalla Palma F. *et al.*, *High-Resolution Ultrasonography and Aspiration Cytology of Non-Palpable Testicular Tumours*, in Labò G., Bolondi L., Rizzatto L. eds., *Clinical Advances in Ultrasonology*, II. 1984, Masson Italia, Milano.
Sewerk W. B., Schmitz-Moormann P., *Cancer*, 1981, **48**, 1469.
Sheu J. C., Huang G. T. *et al.*, *Radiology*, 1987, **163**, 43.
Smith E. H., *Ultrasound Med. Biol.*, 1984, **11**, 629.
Solbiati L., De Gasperini R. *et al.*, *US Med.*, 1985, Suppl. 3, 98.
Tao L. C., Ho C. S. *et al.*, *Cancer*, 1984, **53**, 547.

LUIGI MATRICARDI

BIOTECNOLOGIE

F. *biotechnologies*. - I. *biotechnologies*. - T. *Biotechnologien*. - S. *biotecnologías*.

SOMMARIO

Definizione e introduzione

La definizione delle attività inerenti alle biotecnologie, formulata nel 1981 dalla Federazione Europea di Biotecnologie, affermava che le b. comprendono l'uso integrato di microbiologia, biochimica e ingegneria genetica per applicare a livello industriale le proprietà e le potenziali capacità di microrganismi, cellule di tessuto coltivate o di loro parti. Questa definizione intendeva sottolineare l'importanza dell'impiego di organismi viventi (batteri, lieviti, virus), o di loro componenti, opportunamente modificate, come «sistemi» per realizzare, su larga scala, prodotti di interesse industriale e commerciale.

In senso lato le b. hanno caratterizzato le attività dell'uomo fin dall'antichità, e la loro applicazione è legata alla progressiva e sempre più approfondita conoscenza dell'ambiente.

Le prime attività biotecnologiche erano legate alla trasformazione degli alimenti: dal latte il formaggio, dal mosto il vino, dalla farina il pane, etc. In tutti i casi si tratta di «fermentazioni», seppur realizzate con procedure e sostanze diverse. Le basi scientifiche di queste trasformazioni furono spiegate molto tempo dopo, nel 1871, da Louis Pasteur, quando si poté isolare e identificare l'agente responsabile della trasformazione del mosto in vino in un organismo vivente unicellulare: il «lievito».

Successivamente, nel 1897, E. e H. Buchner dimostrarono che nelle cellule di lievito sono contenute sostanze dotate della stessa efficacia delle cellule vive nel far avvenire le fermentazioni: gli enzimi. Queste molecole rendono possibili, in condizioni fisiologiche di temperatura e pressione, un gran numero di reazioni altrimenti sfavorite.

In quel periodo furono poste le basi della moderna biologia con la formulazione, da parte di Mendel, delle leggi della genetica e l'identificazione, da parte di Miescher, degli acidi nucleici all'interno delle cellule.

Nel '900 iniziarono le prime applicazioni industriali di processi biotecnologici con la produzione di acetone per la preparazione di esplosivi, e di butanolo per le vernici.

È la scoperta della penicillina, nel 1928, che pone la necessità alle industrie farmaceutiche di coltivare su larga scala i microrganismi che la sintetizzano: *Penicillium notatum* e *Penicillium chrysogenum*.

Sempre in questi anni viene purificato e cristallizzato il primo enzima: l'ureasi, e L. Michaelis e M. Menten definiscono le leggi che governano la catalisi enzimatica. L'impiego di enzimi consente di ottenere, su molecole complesse, modificazioni strutturali non possibili con la chimica classica di sintesi. Vengono così prodotti il cortisone e i suoi omologhi, aminoacidi, antibiotici modificati.

Nel 1953 J. D. Watson e F. H. C. Crick interpretano il modello a doppia elica del DNA spiegandone la duplicazione e ponendo così le basi della teoria molecolare dell'ereditarietà. Partendo da questa interpretazione, vengono chiariti il ruolo dei geni e il meccanismo con cui avviene la trasmissione dell'informazione, l'identificazione del codice genetico e l'esistenza degli acidi ribonucleici, mRNA e *t*RNA. Queste conoscenze consentono a F. Jacob e J. Monod, nel 1961, di spiegare i meccanismi di regolazione genetica della sintesi proteica.

Tra il 1970-80 vengono identificati gli *enzimi di restrizione*, endonucleasi in grado di tagliare il DNA in corrispondenza di particolari sequenze, e altri in grado di ricomporlo: le *ligasi*.

In questi anni nasce l'*ingegneria genetica* (v.; v.*), che permette di modificare *in vitro* il DNA di un microrganismo, trasferirlo e renderlo funzionante in un altro, con la possibilità di studiare la struttura e la funzione dei geni e dei loro prodotti.

Un contributo importante nell'avanzamento delle conoscenze in campo immunologico viene dato, nel 1975, da G. Kohler e C. Milstein, che dimostrano la possibilità di ottenere linee cellulari continue, derivanti da un'unica cellula e capaci di secernere anticorpi specifici.

L'impiego delle tecnologie sopra citate ha portato in questi anni a risultati importanti in molti settori, sia per la comprensione dei meccanismi molecolari che governano i fenomeni biologici, sia fornendo strumenti innovativi per la progettazione e realizzazione di nuovi prodotti (tab. I).

TAB. I. AREE DI APPLICAZIONE DELLE BIOTECNOLOGIE

	Anticorpi monoclonali	DNA ricombinante
Medicina/veterinaria		
1) *Diagnosi*		
test *in vitro*		
agenti infettivi	+	+
metaboliti	+	+
marcatori tumorali	+	+
farmaci	+	−
alterazioni genetiche	−	+
test *in vivo*		
immunoscintigrafia	+	−
2) *Profilassi*		
immunoprofilassi	+	−
vaccini ricombinanti	−	+
3) *Terapia*		
immunofarmaci	+	−
molecole ricombinanti	−	+
terapia genica	−	+
Agricoltura		
1) *Diagnosi*		
test *in vitro*		
agenti infettivi	+	+
tossine	+	+
additivi	+	−
pesticidi	+	−
2) *Produzione*		
specie modificate	−	+
biofertilizzanti	−	+
biopesticidi	−	+
bioinsetticidi	−	+
Ambiente/energia		
controllo inquinanti	+	−
trattamento inquinanti	−	+
bioestrazioni	−	+
bioconversioni	−	+

Biotecnologie e medicina

L'evoluzione delle ricerche biomediche è stata fortemente caratterizzata dallo sviluppo delle moderne b., con risultati e prospettive molto incoraggianti sia per la diagnosi sia per la terapia di molte malattie.

Gli anticorpi monoclonali

L'ibridazione cellulare permette di produrre anticorpi con caratteristiche predeterminate verso tutte le strutture antigeniche.

I linfociti B, in risposta a stimoli da parte di sostanze estranee all'organismo, producono una grande quantità di anticorpi con specificità e affinità diverse per i vari determinanti antigenici presenti nella molecola. L'immortalizzazione di linfociti attivati verso un determinato antigene, mediante la fusione cellulare con cellule tumorali di mieloma (*ibridazione cellulare*), dà luogo a una cellula ibrida con le caratteristiche delle cellule parentali. Come il linfocita, questa cellula sintetizza e secerne anticorpi; come la cellula tumorale, prolifera *in vitro* per un tempo illimitato. Con opportune tecniche di selezione e clonazione (v. CLONE E CLONAZIONE*) si possono isolare i singoli ibridomi e costituire progenie cellulari derivanti da una singola cellula, che producono quindi anticorpi di un solo tipo, detti *monoclonali* (v. MONOCLONALI ANTICORPI). Altre tecniche, oltre alla fusione cellulare, possono essere impiegate per rendere il linfocita sensibilizzato in grado di crescere in coltura e secernere anticorpi: la trasformazione e la transfezione.

Per la *trasformazione* di linfociti umani vengono utilizzati virus linfotropi, tra cui il più usato è quello di Epstein-Barr (EBV), un herpesvirus che infetta selettivamente i linfociti B, rendendoli stabili in coltura (v. EPSTEIN-BARR, VIRUS DI*). L'infezione dei linfociti avviene con l'aggiunta di sovranatante di coltura di cellule infettate con EBV.

La *transfezione*, invece, si realizza con il trasferimento diretto di DNA genomico, contenente sequenze oncogene, nei cromosomi di cellule linfoidi. Il DNA viene estratto,

con le usuali tecniche biochimiche, da linee leucemiche umane o murine e il suo trasferimento nei linfociti è mediato dal fosfato di calcio o da altri agenti chimici. La tecnica è simile a quella impiegata per la produzione di ibridomi; l'unica differenza è costituita dall'impiego di DNA in luogo di cellule intere durante la fusione.

Gli anticorpi monoclonali, per le loro caratteristiche di omogeneità fisicochimica e per la possibilità di poterli produrre verso tutte le molecole antigeniche in quantità illimitata, hanno in gran parte sostituito gli antisieri convenzionali in molte tecniche analitiche. Sempre in relazione alla specificità dell'interazione antigene-anticorpo, le potenzialità degli anticorpi monoclonali si sono dimostrate particolarmente interessanti in campo oncologico. Sono stati identificati nuovi antigeni associati a tumori, verso cui sono stati prodotti anticorpi monoclonali specifici, con cui sono state realizzate sensibili tecniche analitiche sia per la diagnosi *in vitro* sia, in alcuni casi, per quella *in vivo*. L'immunoscintigrafia con anticorpi monoclonali, per la specificità nel veicolare il tracciante isotopico verso il tessuto neoplastico consente di evidenziare lesioni di dimensioni inferiori rispetto alle tecniche convenzionali.

Anche nella terapia i vantaggi degli anticorpi monoclonali sembrano essere incoraggianti. I farmaci convenzionali presentano spesso importanti effetti collaterali, dovuti alla loro distribuzione in tutti i tessuti e al legame con strutture cellulari, anche diverse da quelle verso cui sono diretti. L'immunoterapia con anticorpi monoclonali, diretti verso antigeni espressi specificamente solo in cellule neoplastiche, inibisce selettivamente solo le funzioni di queste cellule, o direttamente, sfruttando le loro proprietà citotossiche, o veicolando selettivamente tossine e farmaci.

Il DNA ricombinante

L'altra tecnologia che ha caratterizzato l'evoluzione della medicina moderna è senza dubbio la tecnica del DNA ricombinante.

È possibile manipolare il DNA di una cellula, introdurne frammenti in cellule di altra origine e farli esprimere.

Con gli enzimi di restrizione (endonucleasi che la cellula batterica utilizza come meccanismi di difesa) vengono effettuati «tagli» nella molecola del DNA in corrispondenza di precise sequenze. Si generano così frammenti di lunghezza nota, in cui sono contenuti geni o loro parti. Successivamente, con altri enzimi, le ligasi, i frammenti generati vengono congiunti con frammenti ottenuti dal DNA di un altro organismo. Si creano così molecole di acido nucleico ibride, DNA ricombinante, che contengono geni non presenti in natura. Alternativamente alla frammentazione enzimatica, le sequenze geniche si possono ottenere partendo dai prodotti della loro trascrizione: gli RNA messaggeri. Utilizzando la transcriptasi inversa si sintetizza una copia del DNA, detto cDNA, che corrisponde a una copia complementare dell'mRNA. Con questa tecnica si ottengono le copie dei geni che la cellula trascrive, cioè quelli presenti nell'RNA. Infine, se è nota la sequenza aminoacidica della proteina corrispondente al gene, è possibile stabilire quella del gene stesso e sintetizzarla per via chimica, partendo da una miscela di basi. Quest'approccio permette di costruire geni nuovi e di determinare in modo mirato sia la struttura sia la funzione dei loro prodotti.

I geni così manipolati vengono inseriti in opportuni vettori di espressione, plasmidi, batteriofagi, cosmidi, virus che li veicolano in cellule batteriche o animali, nel cui genoma si integrano, rendendo possibile la loro espressione, cioè la sintesi della proteina corrispondente.

Le tecniche sopracitate permettono l'analisi diretta del DNA e trovano applicazione nella diagnosi precoce di molte malattie genetiche e infettive. Il riconoscimento e l'analisi di un determinato gene possono essere realizzati avendo a disposizione una copia del gene stesso opportunamente marcata, «biosonda» o *probe*, che è in grado di riconoscere, ibridandosi, tratti di DNA con struttura complementare. Le strategie per la diagnosi genetica di malattie ereditarie con sonde molecolari (v.*) sono in rapporto alle conoscenze della struttura e localizzazione cromosomica del gene alterato. Se è nota la sequenza del gene normale, è possibile individuare la localizzazione e il tipo di mutazione presente nel gene alterato mediante lo studio con enzimi di restrizione e successiva ibridazione. Quando non è noto il gene responsabile della malattia ed è impossibile stabilirne la localizzazione cromosomica, si sfrutta il *linkage* del gene con siti di restrizione limitrofi. Questo approccio viene seguito per studiare malattie come la fibrosi cistica e la distrofia muscolare tipo Duchenne.

Uno dei vantaggi di questa tecnica è la possibilità di individuare, oltre ai soggetti malati, i soggetti portatori, anche quando il gene alterato non comporti la sua espressione fenotipica. L'impiego di sonde molecolari costituite da segmenti genomici di microrganismi trova applicazione nella diagnosi di malattie infettive in cui si può evidenziare direttamente nei campioni biologici (liquidi e tessuti) la presenza di materiale genetico estraneo. Inoltre, l'ibridazione *in situ* permette lo studio diretto di alterazioni cellulari legate alla degenerazione neoplastica dovute all'espressione di oncogèni. Si tratta di particolari geni integrati nel genoma di virus capaci di trasformare alcune linee cellulari, che assumono così fenotipo neoplastico. Essi sono presenti anche in cellule normali, «protoncogèni», con la funzione di trascrivere per importanti recettori e fattori di crescita. In conseguenza di stimoli particolari, infezioni da retrovirus, agenti chimici, vengono attivati in modo anomalo, determinando alterazioni cellulari di tipo neoplastico/displasico. L'evidenza di una correlazione positiva fra stadio clinico di alcune neoplasie e amplificazione di specifici oncogèni consente di rivelare, mediante sonde specifiche, la presenza di oncogèni attivati nei tessuti e quindi un controllo dell'espressione di questi geni nella trasformazione neoplastica.

In ambito terapeutico, le potenzialità innovative dell'ingegneria genetica sono legate, da un lato, all'uso diretto dei geni per la terapia di alcune malattie ereditarie, dall'altro alla produzione su larga scala, da parte di batteri manipolati, di molecole biologicamente attive, soprattutto quelle di difficile estrazione e purificazione.

Le malattie per le quali viene attualmente contemplata la terapia genica sono dovute ad alterazioni geniche gravissime e quasi sempre letali. Gli ostacoli attuali alla diffusione di quest'approccio terapeutico sono legati alla ricerca ancora in atto di efficaci e sicuri vettori virali, alla regolazione della trascrizione del gene inserito e all'efficacia di questa tecnica nel correggere il difetto nelle cellule dell'organo bersaglio della malattia.

L'insulina, l'ormone della crescita, gli interferoni, le interleuchine, il fattore VIII, i vaccini, sono alcuni esempi di molecole terapeutiche prodotte con la tecnologia del DNA ricombinante. I vantaggi sono legati alla disponibilità di grandi quantità di proteine umane in luogo di quelle animali e all'eliminazione di eventuali contaminazioni da patogeni. V. anche: INGEGNERIA GENETICA*.

Settore agroalimentare

La produzione di varietà vegetali e specie animali altamente produttive e ad alto contenuto nutritivo è uno degli obiettivi che l'uomo si è sempre posto, e che in questi anni è perseguito efficacemente attraverso lo sviluppo e l'applicazione delle b.

L'efficienza della produttività agricola può essere realizzata mediante manipolazioni genetiche, che comportino l'ottenimento di specie con maggiore resistenza a condizioni ambientali sfavorevoli (temperatura, stress idrico, salinità) e ai patogeni (batteri, virus, funghi) e con l'incremento del contenuto in proteine nobili.

Le tecniche di transfezione genica sperimentate dimostrano la possibilità di modificare il substrato genetico, controllando la crescita e la differenziazione cellulare. La prevenzione delle infestazioni attuata con diserbanti comporta svantaggi, quali il loro accumulo nel terreno e la loro tossicità per l'uomo. In alternativa si prevede l'uso di bioinsetticidi prodotti direttamente da specie batteriche, associato alla possibilità di rendere le colture resistenti all'aggressione dei patogeni.

L'incremento nella resa delle colture è in funzione, oltre che del miglioramento del substrato genetico, di una maggior fissazione di energia da parte delle colture stesse, che è regolata da fattori interdipendenti quali la fertilizzazione e la prevenzione di malattie.

La principale categoria di sostanze fertilizzanti è costituita da composti azotati, per produrre i quali sono necessari elevati consumi energetici: per fissare 1 kg di azoto serve 1 m^3 di gas naturale, il che significa che l'energia richiesta è pari a circa l'1% del consumo mondiale. L'impiego di microrganismi (*Klebsiella*, *Azotobacter*, *Clostridium*, *Actinomyces*, *Rhizobium*) in grado di fissare spontaneamente l'azoto atmosferico renderebbe meno dispendioso, e compatibile con la salvaguardia dell'ambiente, questo processo. L'inserimento nelle specie vegetali del gene responsabile della fissazione biologica dell'azoto renderebbe possibili il mantenimento e il ripristino della fertilità del terreno attraverso la trasformazione del materiale organico.

L'uso di antibiotici, prodotti da microrganismi, come insetticidi per migliorare la resa produttiva, è attualmente scarso, sia per l'elevato costo sia per la tossicità per l'uomo. Tuttavia sono stati individuati e selezionati batteri, virus e funghi con patogenicità specifica nei confronti di parassiti. Fra questi il *Bacillus thuringiensis* ha dimostrato notevole efficacia e resistenza agli agenti atmosferici.

Queste tecnologie trovano applicazione anche in zootecnia: con l'inserzione diretta di geni in cellule germinali di embrione si introducono caratteristiche desiderate nelle specie animali da allevamento ottenendo specie modificate.

L'industria alimentare, strettamente connessa allo sviluppo del settore agricolo, è da sempre caratterizzata da trasformazioni, attuate impiegando sia microrganismi sia enzimi, ed è pertanto direttamente coinvolta nello sviluppo e nell'applicazione delle b. Queste possono concorrere sia nel miglioramento dell'utilizzazione delle materie prime sia nella diversificazione dei processi. Attraverso mutazioni sitospecifiche (ingegneria proteica) si possono variare in modo selettivo e predeterminato sia la struttura che la funzione degli enzimi implicati in queste trasformazioni, conferendo alle molecole stabilità ed efficacia a condizioni operative inusuali (pH, pressione, presenza di solventi e detergenti). L'impiego di enzimi ingegnerizzati nei processi di trasformazione comporterà un contenimento dei costi energetici, una riduzione delle dimensioni degli impianti, oltre che una maggior efficacia dei processi stessi.

Settore energetico ecologico

Accanto alla necessità di reperire fonti energetiche adeguate ai bisogni economicoproduttivi vi è, a livello mondiale, l'esigenza sempre più urgente di ridurre il tasso di inquinamento derivante dalle trasformazioni industriali, che comportano la pròduzione di sottoprodotti non biodegradabili. Le b. offrono numerose possibilità per la riconversione e la riutilizzazione di prodotti biologici (ad es., biomasse) a scopo energetico, salvaguardando l'integrità dell'ambiente. Attraverso processi fermentativi è possibile la conversione della cellulosa contenuta nelle biomasse in etanolo e metano. L'etanolo, che viene prodotto con un'efficienza del 75-80%, presenta il vantaggio di essere una forma concentrata di energia e di poter essere miscelabile con la benzina. Altri processi di conversione biologica delle biomasse in grado di generare energia sono: l'idrolisi chimica ed enzimatica, in particolare della cellulosa ed emicellulosa, da cui si ottengono carboidrati (esosi e pentosi), che possono essere utilizzati come tali o ulteriormente trattati per produrre etanolo, ac acetico, acetone, etc.

La fermentazione anaerobia impiegata per trasformare materiale organico, presente nei rifiuti biologici animali e urbani, comporta la sua trasformazione in biogas, 2/3 metano e il resto biossido di carbonio. Questa tecnologia permette di processare materiali molto diluiti e di recuperare l'azoto, che si separa molto agevolmente dai biogas, consentendo la riutilizzazione delle sostanze fertilizzanti per la produttività agroindustriale.

Rispetto a forme di energia tradizionali, i processi biotecnologici rendono ipotizzabile un incremento nella resa di estrazione con l'impiego di agenti surfattanti di origine cellulare, resina xantorrea, polisaccaride prodotto da *Xanthomonas campestris*, o di microrganismi opportunamente modificati, *Bacillus*, *Clostridium*.

Per quanto attiene alla salvaguardia dell'ambiente, il ruolo delle b. riguarda lo sviluppo di sistemi biologici efficaci nel controllo e smaltimento degli inquinanti, derivanti dai processi produttivi, che presentano elevata tossicità. La rimozione dei metalli pesanti, dei fosfati, dei nitrati e cianuri dagli effluenti liquidi è ipotizzabile attraverso microrganismi in grado di produrre molecole dotate di meccanismi specifici di trasformazione. Batteri della specie *Nocardia erythropolis* producono biosurfattanti per la rimozione biologica dei fosfati: altri sono in grado di trasformare i cianuri in formammidi o i nitrati in azoto.

Bibliografia

Bull A. T., Holt G., Lilly M. D., *Biotechnology: International Trends and Perspective*, 1982, OECD, Parigi.
Cooper D. N., Schmidtke J., *Diagnosis of Genetics Disease Using Recombinant DNA*, in *Hum. Genet.*, 1986, **73**, 1-11.
Cooper D. N., Schmidtke J., *Diagnosis of Genetics Disease Using Recombinant DNA*, in *Hum. Genet.*, 1987, **77**, 66-75.
Forster C. F., Wase D. A., *Environmental Biotechnology*, 1987, Ellis Horwood, New York.
Fred D., Ledley M. D., *J. Pediatr.*, 1987, **110**, **1**, 1-8.
Fred D., Ledley M. D., *J. Pediatr.*, 1987, **110**, **2**, 167-174.
Recombinant DNA in Clinical Medicine, *Ann. Clin. Res.*, 1986, **18**, N. 5-6.
Steven F., Galuppi A., Galuppi G., *DNA Synthesis and Applications to Molecular Biology*, in *Med. Res. Rev.*, 1986, **2**, 135-170.
Watson J., Tooze J., Kurtz D. T., *The DNA Story*, 1981, Freeman, San Francisco.
Watson J., Tooze J., Kurtz D. T., *Recombinant DNA: A Short Course*, 1983, Freeman, New York.
Weatherall D. J., *The Genetics and Clinical Practice*, 1985, Oxford University Press, Oxford.
Wiseman A. ed., *Principles of Biotechnology*, 1983, Surrey University Press, London.
Zanetti M., Sercarz E., Salk J., *The Immunology of New Generation Vaccines*, in *Immunol. Today*, 1987, **8**, **1**, 18.

ALBERTO ALBERTINI E GIUSEPPINA RUGGERI

BIPOLARI DISTURBI: V. UMORE, DISTURBI DELL'*; v. anche: MANIACODEPRESSIVA PSICOSI (IX, 329).

BISMUTO [v. vol. II, col. 2293]

Il bismuto [Bi] non trova più impiego in terapia se si eccettua la recente preparazione di Bi colloidale: il *tripotassio-dicitrato-bismutato* (De-Nol®), che è un sale complesso di Bi stabile solo sotto forma colloidale.

Il farmaco viene impiegato nel trattamento acuto dell'ulcera peptica gastrica e duodenale, mediante somministrazione di 1 compressa da 300 mg (corrispondente a 120 mg come Bi_2O_3), 4 volte al dì. La durata della terapia è di 4-8 settimane.

L'azione cicatrizzante non è ancora ben definita; sembra che in ambiente acido cheli le proteine e gli aminoacidi del tessuto necrotico dell'ulcera formando uno strato protettivo sul cratere ulceroso e impedendo il contatto con gli agenti litici (pepsina). Sembra anche agire sia producendo su tutta la mucosa gastrica una pellicola similmucinosa, sia tramite interazioni con le mucoproteine gastriche. Possederebbe inoltre un meccanismo di chelazione della pepsina riducendone la concentrazione nel succo gastrico e, a dosi però più elevate di quelle utilizzate in terapia, un'attività antiacida.

L'efficacia terapeutica del Bi colloidale è pH-dipendente; infatti per valori superiori a 4,5 non si osserva la forma-

zione del precipitato che rappresenta la *conditio sine qua non* per l'azione cicatrizzante.

Il farmaco è ben tollerato se somministrato in compresse; invece la forma liquida ha un gusto ammoniacale poco piacevole.

Non sono attualmente segnalati effetti indesiderati di sorta se si esclude la colorazione nerastra delle feci (diagnosi differenziale con melena!) e talvolta della mucosa linguale e gengivale (tale colorazione è reversibile con la sospensione della terapia).

La contemporanea somministrazione di antiacidi e altri farmaci che innalzano il pH gastrico, riduce l'efficacia terapeutica del Bi colloidale.

Bibliografia

Bianchi Porro G., *Medicina-Riv. EMI*, 1982, **2**, 121-148, *bibl.*
Goodman & Gilman, *Le basi farmacologiche della terapia*, 1987, Zanichelli, Bologna.

RED.

BLEOMICINE

F. *bléomycines*. - I. *bleomycins*. - T. *Bleomycine*. - S. *bleomicinas*.

Introduzione e struttura chimica

Le bleomicine costituiscono un importante gruppo di antibiotici antitumorali ottenuti dai prodotti di fermentazione dello *Streptomyces verticillus*.

Il farmaco attualmente impiegato in clinica è formato dall'insieme di due glicopeptidi chelanti il rame che differiscono tra loro soltanto per l'aminoacido terminale della catena peptidica: le b. A e B. Aggiungendo aminoacidi di volta in volta diversi al terreno di fermentazione dello *Streptomyces verticillus*, è stato possibile ottenere oltre 200 b. dotate di differente tossicità e attività antitumorale, in rapporto alle variazioni della parte terminale della catena peptidica.

La struttura fondamentale glicopeptidica delle b. è formata da un gruppo cromoforo pirimidinico legato alla propionamide, da una catena laterale B-aminoalaninica, dagli zuccheri L-glicoso e 3-0-carbamil-D-mannoso e da una catena laterale con gli aminoacidi L-istidina e L-treonina.

Le b. sono idrosolubili, ma vengono scarsamente assorbite dal tratto gastrointestinale, per cui si somministrano elettivamente per via parenterale.

Meccanismo d'azione

Le b. causano citotossicità, provocando la frammentazione del DNA interagendo con l'O_2 e gli ioni ferrosi o rameici. Si ritiene che l'agente citotossico sia formato dal complesso bleomicina-Cu^{2+} dato che il farmaco si lega più stabilmente al Cu^{2+}. Il complesso metallo-bleomicina si lega al DNA per intercalazione e produce, trasferendo elettroni all'ossigeno molecolare, radicali liberi che si ritiene siano responsabili della scissione del DNA.

Studi *in vitro* su cellule di criceto hanno dimostrato come la b. causi un arresto del ciclo cellulare in G_2 determinando delezioni e traslocazioni cromosomiche.

Di particolare interesse appare il meccanismo d'azione proposto per spiegare la specifica attività del farmaco nei tumori squamocellulari e la sua tossicità polmonare e cutanea: la maggior parte dei tessuti, con eccezione del polmone e della cute, presentano infatti elevate concentrazioni di un enzima, la bleomicinaidrolasi, in grado di inattivare la molecola. L'attività della b. nei tumori squamocellulari e la sua tossicità polmonare e cutanea potrebbero quindi esser dovute alla scarsa presenza in questi tessuti dell'enzima inattivante il farmaco.

Indicazioni cliniche

Data la sua irrilevante tossicità ematologica, la b. viene impiegata in numerose combinazioni di chemioterapia in associazione a farmaci mielosoppressori.

È considerata uno dei farmaci di prima scelta nella chemioterapia dei *tumori non seminomatosi del testicolo*, in cui in monochemioterapia induce risposte obiettive intorno al 25-30%; costituisce quindi parte fondamentale del trattamento del carcinoma del testicolo disseminato negli schemi PVB (Cisplatino [*platinum*], Vinblastina, B.) e PEB (Cisplatino, Etoposide, B.).

La b. è comunemente impiegata nei *linfomi non-Hodgkin* a elevato grado di malignità, in schemi che alternano farmaci altamente mielotossici ad altri dotati di scarsa tossicità ematologica (BACOP: B., Adriamicina [Doxorubicina], Ciclofosfamide, Oncovin [Vincristina], Prednisone; BACOD-M; COP-BLAM) e nel morbo di Hodgkin (AVBD: Adriamicina [Doxorubicina], Vinblastina, B., Dacarbazina). In associazione al cisplatino e al metotrexate (MBD: Metotrexate, B., Cisplatino) si è dimostrata assai attiva nella chemioterapia dei *tumori testa-collo* nei quali viene spesso impiegata con buoni risultati per infusione endoarteriosa locoregionale.

A scopo palliativo è risultata utile nei carcinomi squamocellulari della cute, del collo dell'utero, della vulva e del pene e viene utilizzata per il trattamento locale dei versamenti neoplastici nel cavo pleurico e peritoneale, dove può indurre risposte obiettive durature.

La b. può essere somministrata per via e. v., i. m., intrarteriosa, sottocutanea, intrapleurica e intraperitoneale, a un dosaggio variabile in rapporto allo schema impiegato. Molto comune è la somministrazione settimanale di 15-20 U.I./m^2 di superficie corporea.

Tossicità

Gli effetti collaterali più importanti del farmaco sono dati dalla sua *tossicità polmonare*: inizialmente si può manifestare con una riduzione della funzionalità respiratoria, fini rantoli diffusi e tosse, progredendo con la formazione di infiltrati basali bilaterali e talvolta verso una grave forma di fibrosi polmonare. Il 10% circa dei pazienti in trattamento con b. presentano questa rilevante complicazione e l'1% circa muore per tossicità polmonare.

Il rischio della fibrosi polmonare e quindi dell'insufficienza respiratoria è maggiore in rapporto all'età (sono più colpiti i soggetti oltre i 70 anni) a una dose globale di farmaco superiore a 250 mg/m^2, alla coesistenza di pneumopatie croniche, alla contemporanea o precedente radioterapia polmonare, all'impiego simultaneo di altri chemioterapici (in particolare mitomicina e busulfano) e alla somministrazione di ossigenoterapia.

L'utilità della terapia steroidea nel prevenire o contrastare questa forma di tossicità polmonare è assai controversa; secondo alcuni AA. un controllo assiduo con radiografie del torace e prove di funzionalità respiratoria può consentire una diagnosi tempestiva dell'insorgenza della tossicità polmonare ed evitare la sua progressione verso la fibrosi interrompendo la somministrazione del farmaco.

Altri effetti collaterali indesiderati comprendono cefalea, nausea, vomito e iperpiressia preceduta da brivido e della durata di alcune ore, fenomeno controllabile con la somministrazione di cortisonici o salicilati o antistaminici.

Nell'1% degli ammalati di linfoma, può verificarsi una rara, ma peculiare, fulminante reazione acuta, con iperpiressia, ipotensione e collasso, senza le caratteristiche dell'anafilassi. In metà circa dei pazienti trattati, dopo alcune settimane di terapia si manifesta tossicità cutanea e mu-

cosa, con strie di ispessimento e pigmentazione cutanea soprattutto al dorso e stomatiti e ulcere del cavo orale.

Bibliografia

Chabner B. A., *Bleomycin*, in *Pharmacologic Principles of Cancer Treatment*, 1982, Saunders, Philadelphia, p. 377.
Muraoka Y. *et al.*, *Bleomycin and Peplomycin*, in Pinedo H. M. ed., *Cancer Chemotherapy/8*, 1986, Elsevier, Amsterdam, p. 65.

LUCIO CRINÒ

BLOCCHI CARDIACI: v. ARITMIE*; BLOCCHI CARDIACI (III, 11); MORGAGNI-ADAMS-STOKES, SINDROME DI (IX, 1964); SEGNAPASSI (XIII, 2386).

BLOOM, SINDROME DI

Definizione ed etiologia

La sindrome di Bloom è una sindrome ereditaria molto rara costituita da eritema teleangettasico del volto, fotosensibilità e nanismo.

Descritta nel 1954 da Bloom e inizialmente avvicinata al lupus eritematoso (*congenital telangiectatic erythema resembling lupus erythematous in dwarfs*) è stata poi dallo stesso Bloom nettamente separata dal lupus e ridefinita (1966) come *congenital telangiectatic erythema and stunted growth* (eritema teleangettasico congenito e crescita stentata).

Si ritiene sia trasmessa da un gene autosomico recessivo. Sono state osservate in vari casi anomalie cromosomiche, in particolare del cromosoma 1. Colpisce soprattutto la razza ebraica, più frequentemente i maschi che le femmine (5:1).

Sintomatologia

L'eritema si manifesta nella prima infanzia localizzandosi inizialmente alle guance, poi al naso (con aspetto «a vespertilio» o «a farfalla»), estendendosi in genere, soprattutto dopo le prime esposizioni solari, anche alle palpebre, alla fronte, agli orecchi e alle labbra, più di rado alle mani e agli avambracci. Si tratta di chiazze eritematoteleangettasiche piane o leggermente rilevate, su cui può essere presente una lieve desquamazione.

Le radiazioni solari accentuano le manifestazioni cutanee. Esposizioni prolungate possono dar luogo a vescicole e bolle a cui succedono erosioni sanguinanti e croste, soprattutto alle labbra. La fotosensibilità è limitata alle zone colpite dall'affezione.

La terza caratteristica clinica della s. di B., oltre l'eritema teleangettasico e la fotosensibilità, è la bassa statura. Il peso alla nascita è inferiore al normale e anche l'accrescimento è rallentato. L'età ossea non è modificata e neanche l'epoca di saldatura delle epifisi. L'adulto ha proporzioni armoniche, ma è di peso e statura inferiori al normale (in genere non raggiunge i 150 cm di altezza). Il cranio è dolicocefalo e la corporatura esile, ma lo sviluppo mentale e quello sessuale sono normali, anche se molto spesso i maschi non sono fertili (azoospermia).

Sono state anche osservate numerose altre anomalie congenite, alcune relativamente frequenti (clinodattilia, sindattilia, chiazze color caffelatte, criptorchidismo), altre sporadiche (piede equino, assenza di dita, ipertricosi, *acanthosis nigricans*, cisti pilonidali).

Nella s. di B. è maggiore del normale la frequenza di alcune malattie neoplastiche (leucemie, linfomi, carcinomi orali o del tratto digestivo), che nel 50% dei casi si sviluppano prima dei 20 anni di età, come anche la suscettibilità a infezioni ripetute (riniti, sinusiti, mastoiditi, otiti, broncopolmoniti). Di recente è stata anche messa in evidenza, in vari casi, una diminuzione delle immunoglobuline.

L'esame istologico delle lesioni cutanee mostra un appiattimento dell'epidermide e una dilatazione dei capillari del derma superficiale, con o senza infiltrato perivascolare.

Diagnosi e terapia

La diagnosi differenziale deve prendere in considerazione altre sindromi caratterizzate da teleangettasie e ritardo dell'accrescimento, con o senza fotosensibilità. Nella sindrome di Rothmund-Thomson, oltre alle teleangettasie e alla bassa statura, si notano chiazzette pigmentarie e atrofiche che realizzano un aspetto poichilodermico; è frequente l'associazione di cataratta bilaterale. Nella sindrome di Cockayne si notano teleangettasie e fotosensibilità, ma si associano ritardo mentale e sordità; la statura è bassa, ma con arti lunghi che, associati alle «orecchie a sventola», realizzano un aspetto simile a quello di Topolino (*Mickey Mouse*). Nell'atassia teleangettasica si osservano teleangettasie congiuntivali, ma non fotosensibilità. Il lupus eritematoso sistemico predilige le donne in età fertile e si manifesta, oltre che con il classico eritema «a farfalla» del volto, con numerosi altri sintomi a carico di vari apparati e con tipiche alterazioni bioumorali (fenomeno LE, anticorpi antinucleo, etc.).

Non esiste una terapia specifica della s. di B. È importante evitare le radiazioni solari o proteggere la cute con creme schermanti i raggi U.V. È altresì necessario un attento controllo clinico, al fine di una precoce diagnosi delle eventuali neoplasie.

Bibliografia

Bloom D., *Am. J. Dis. Child.*, 1954, **88**, 754.
Bloom D., *J. Pediatr.*, 1966, **68**, 103.
Demis D. J., *Clinical Dermatology*, 1986, Harper & Row, Philadelphia.
Fitzpatrick J. B. *et al.*, *Dermatology in General Medicine*, 3 ed., 1987, McGraw-Hill, New York.
Moschella S. L., Hurley H. J., *Dermatology*, 1985, Saunders, Philadelphia.
Rook A. *et al.*, *Textbook of Dermatology*, 4 ed., 1986, Blackwell, Oxford.

FRANCESCO BASSETTI

BLOTTING

SOMMARIO

Definizione e introduzione

Si definisce *blotting* (letteralmente «assorbimento») il processo di trasferimento di macromolecole (acidi nucleici, proteine) da gel di agaroso o di poliacrilamide, nei quali sono state separate mediante elettroforesi o isoelettrofocalizzazione, a una matrice solida che le immobilizza.

Le tecniche elettroforetiche in gel, sviluppatesi negli ultimi trent'anni, permettono ora correntemente l'efficiente risoluzione di miscele eterogenee di macromolecole nelle loro componenti, che appaiono sotto forma di «bande» distinte. La maggioranza dei metodi analitici per identificare una particolare componente ed eventualmente associare a essa una particolare funzione si basa sulla possibilità di far interagire la componente di interesse con altre macromolecole (ad es. acidi nucleici complementari, anticorpi

specifici, lectine). Risulta in genere difficile raggiungere questo obiettivo nel gel di separazione stesso a causa di alcuni problemi connessi con la manipolazione di tale supporto: ad es. la possibilità di rotture accidentali, la necessità di grandi quantità di reagenti e di estensivi lavaggi per eliminarne l'eccesso.

L'applicazione della *tecnica di trasferimento su una matrice solida* ha permesso di risolvere in gran parte questi problemi, combinando l'alta risoluzione delle tecniche elettroforetiche su gel con la semplicità, la sensibilità e la riproducibilità proprie dei saggi su fase solida; inoltre l'impiego di un supporto solido su cui le macromolecole sono stabilmente adsorbite offre l'ulteriore vantaggio di poter riutilizzare più volte la stessa matrice con lo stesso o con diversi reagenti.

Il *b.* è stato applicato con successo allo studio sia degli acidi nucleici che delle proteine; la terminologia usata per distinguere queste diverse tecniche ha inizialmente fatto riferimento al nome dell'A. che per primo ha messo a punto nel 1975 il trasferimento di frammenti di DNA da gel di agaroso su fogli di nitrocellulosa, E. M. Southern, definendo *Southern blotting* questa tecnica; in analogia con l'apparenza «geografica» della prima denominazione è stata definita *Northern blotting* la tecnica per lo studio dell'RNA, introdotta da Alwine nel 1979, e *Western blotting* quella applicata allo studio delle proteine da Renart nello stesso anno. È stato in seguito suggerito di evitare questa terminologia, fonte di possibili ambiguità, e di preferire i termini *DNA blotting*, *RNA blotting*, *blotting di proteine*. Seguendo l'ordine cronologico con cui queste tecniche sono state messe a punto, verrà discusso prima il *b.* di acidi nucleici e quindi quello di proteine, con alcuni cenni sulle loro principali applicazioni.

Blotting di acidi nucleici

Tra le varie tecniche messe a punto per affrontare i problemi della struttura fine del gene, della sua espressione e, più in generale, dell'organizzazione del genoma, la ibridizzazione molecolare di frammenti di acidi nucleici, precedentemente separati in gel e quindi immobilizzati su fase solida, dove sono facilmente accessibili all'interazione con sonde complementari, ha permesso di eliminare procedure lunghe e complicate, come la separazione per centrifugazione di acidi nucleici a singola e doppia elica o la loro eluizione da porzioni sequenziali del gel di separazione.

La tecnica di ibridizzazione consiste di tre passaggi: *elettroforesi* dei frammenti di DNA, ottenuti con opportuni enzimi di restrizione, sul gel più adatto (agaroso per frammenti da 300 basi a 70.000-80.000 basi, acrilamide per frammenti al di sotto delle 300 basi) in condizioni neutre o denaturanti; *trasferimento* e *fissazione* del DNA sulla matrice solida; *identificazione* delle sequenze di DNA immobilizzate con le opportune sonde, marcate con un adatto metodo di rivelazione.

Trasferimento su matrice solida

Secondo il protocollo messo a punto da Southern nel 1975 per il DNA (*Southern blot*), il trasferimento del DNA su fogli di nitrocellulosa avviene utilizzando la pressione di capillarità di un liquido in un supporto assorbente (*convezione*). Poiché il DNA si lega alla nitrocellulosa solo se denaturato, il gel viene immerso in una soluzione a pH alcalino denaturante per il DNA; quindi viene posto su un foglio di carta assorbente imbevuto di una soluzione salina ad alta forza ionica; sul gel si pone il foglio di nitrocellulosa e su questo una pila di fogli di carta da filtro (fig. 1). La

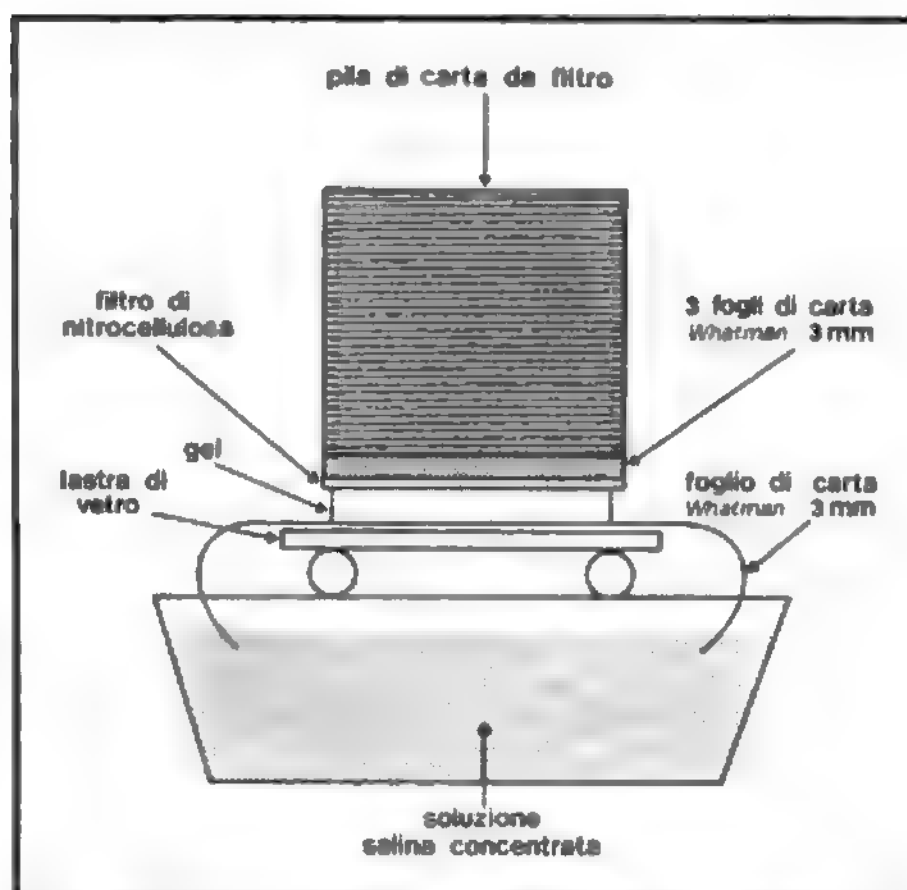



Fig. 1. Schema del trasferimento del DNA dal gel di agaroso su un filtro di nitrocellulosa secondo la tecnica di Southern. (*Da Boncinelli E., Simeone A., Principi di Ingegneria Genetica, 1984, modificata e ridisegnata*).

soluzione salina sale per capillarità attraverso il gel trascinando con sé il DNA che si legherà alla nitrocellulosa. Il tempo di trasferimento dipende dalla grandezza dei frammenti e dalla concentrazione del gel.

Alternativamente, il trasferimento può avvenire per *elettroeluizione*, che risulta però vantaggiosa, a causa dell'elevata intensità di corrente che richiede, solo per l'analisi di piccoli frammenti di DNA che devono essere separati in gel di acrilamide dalla quale il DNA diffonde lentamente.

Il meccanismo di legame del DNA alla nitrocellulosa non è noto, ma si assume che sia di tipo non covalente ed elettrostatico; dove sia necessario invece un legame di tipo covalente al supporto (ad es., analisi di frammenti inferiori alle 300 basi che si legano con difficoltà alla nitrocellulosa, o nel caso di trasferimento di RNA) è possibile usare la carta di diazobenzil-ossimetilcellulosa, con la quale gli acidi nucleici possono formare tale tipo di legame. Altri supporti, come membrane in nylon, sono stati impiegati, ma hanno fornito segnali di ibridazione più bassi e legami aspecifici più elevati.

Il protocollo di trasferimento dell'RNA da gel di agaroso (*Northern blot*) ricalca essenzialmente quello per il DNA, con alcune differenze che riguardano i metodi di denaturazione e il supporto usato.

Identificazione delle sequenze

L'identificazione dei frammenti di acidi nucleici adsorbiti sulla matrice solida avviene mediante ibridizzazione con sonde costituite da sequenze note di acidi nucleici complementari, generalmente marcate con isotopi radioattivi, cosicché l'avvenuta interazione possa essere messa in evidenza con tecniche autoradiografiche. Poiché un frammento di DNA o RNA può formare un ibrido stabile se riesce a stabilire legami idrogeno fra un certo numero di basi complementari (almeno 20 contigue), sequenze complementari formano ibridi con una precisa cinetica di rinaturazione, influenzata dalla concentrazione e dalla complessità di sequenza della sonda, dalla temperatura di ibri-

dizzazione e dalla concentrazione salina e pH della soluzione in cui avviene la reazione.

Le sonde specifiche per le particolari sequenze sono generalmente plasmidi ricombinanti contenenti DNA complementare (cDNA) o sequenze di DNA genomico, oppure frammenti di DNA o RNA preparati da vettori fagici a doppia o a singola elica, o sequenze di RNA messaggero. Inoltre possono essere utilizzati oligonucleotidi sintetici derivati da una sequenza aminoacidica nota, eliminando così la necessità di clonare l'RNA messaggero o le sequenze di DNA genomico.

I metodi per marcare con isotopi radioattivi queste sonde sono essenzialmente di due tipi, a seconda che la marcatura sia limitata alle estremità della molecola (marcatura terminale), o estesa per tutta la sua lunghezza (*nick translation*). Recentemente è stato introdotto l'impiego di sonde non radioattive, marcate con biotina, per eliminare i problemi connessi con l'uso di isotopi di breve durata e potenzialmente pericolosi, facilitando così l'espansione di tali tecniche al di fuori del laboratorio di ricerca di base (v. SONDE MOLECOLARI*).

Applicazioni

La sensibilità dell'ibridizzazione molecolare su matrice solida, la sua velocità e convenienza ne hanno permesso l'applicazione non solo a problemi di ricerca di base, ma anche ad applicazioni pratiche in patologia, quali la diagnosi pre- e postnatale di malattie ereditarie e l'individuazione di un'ampia varietà di agenti patogeni microbici e virali.

A causa della quantità di gravi alterazioni provocate dall'espressione aberrante del gene della globina e grazie alla disponibilità di ampie informazioni sull'organizzazione molecolare di questo *locus*, il sistema della globina ha costituito un modello per lo sviluppo di metodi diagnostici che utilizzano l'ibridizzazione di acidi nucleici. È stato possibile ottenere sonde specifiche con le quali stabilire se alterazioni dell'espressione genica tipiche di una specifica emoglobinopatia fossero dovute a mutazioni di una singola base, piccole delezioni o altri cambiamenti del DNA. Queste alterazioni, coinvolgenti tratti molto brevi di DNA, sono state evidenziate impiegando sonde costituite da oligonucleotidi complementari. In tal modo un'ampia maggioranza di emoglobinopatie (v.*) ereditarie, tra cui la talassemia, può ora essere diagnosticata nel feto mediante analisi del DNA degli amniociti o del trofoblasto. Con le stesse strategie sono state studiate altre situazioni patologiche dovute ad alterazioni genomiche, quali ad es. le carenze di lipoproteine ad alta densità, o il nanismo (dovuto a delezione di 7500 basi nel gene dell'ormone della crescita) (v. PRENATALE DIAGNOSI*).

L'ibridizzazione di acidi nucleici è stata anche usata per individuare in modo rapido e sensibile un'ampia varietà di patogeni: sonde specifiche, ottenute per clonaggio molecolare o con altre tecniche, vengono usate per individuare il genoma dell'agente patogeno. Questa tecnica è stata applicata allo studio di patogeni con genoma a DNA o a RNA, permettendo ad es. l'individuazione del DNA e dell'RNA del virus dell'epatite B nel siero di pazienti, dell'adenovirus in aspirati di muco nasofaringeo e di *Leishmania* nelle lesioni cutanee, e fornendo così nuovi strumenti per la diagnosi e la terapia di tali patologie.

***Blotting* di proteine**

L'analisi mediante *b.* di una miscela complessa di proteine si basa su tre punti fondamentali. Inizialmente, la miscela viene separata nelle sue componenti usando il sistema in gel più opportuno; viene usata più comunemente l'elettroforesi in gel di poliacrilamide effettuata in sodio-dodecil-solfato (SDS-PAGE); ma sono state usate con successo anche l'elettroforesi in condizioni non denaturanti per le proteine, l'elettroforesi in gel di agaroso, l'elettroforesi bidimensionale e l'isoelettrofocalizzazione.

Successivamente, le proteine vengono eluite dal gel di separazione e adsorbite su un supporto solido che le immobilizza. Infine, mediante l'interazione con un opportuno ligando complementare (anticorpo, lectina, etc.) si ha la identificazione delle singole specie proteiche ed eventualmente l'assegnazione a ognuna di una particolare funzione.

Eluizione delle proteine dal gel

Questo processo è influenzato dal tipo di gel di partenza, dalle dimensioni delle proteine e dal supporto solido su cui esse vengono trasferite. Sono state messe a punto tre diverse procedure per il trasferimento delle proteine dal gel alla matrice solida (comunemente filtri di nitrocellulosa, come sarà detto in seguito).

La più semplice si basa sulla *diffusione*. Il gel di partenza viene posto tra due fogli del supporto solido e il tutto viene avvolto con due fogli di spugna e inserito in una griglia di plastica rigida; l'insieme viene quindi immerso in un ampio volume di opportuno tampone per 36-48 h. Il risultato del processo è due identiche copie del gel su matrice solida. I principali svantaggi del *b.* per diffusione sono la lunghezza del tempo di trasferimento e l'efficienza relativamente bassa di trasferimento delle proteine, suddivisa inoltre per due repliche.

Nella seconda procedura, analoga a quella messa a punto da Southern per il *DNA blotting* con alcune varianti, il trasferimento avviene per *convezione*, nel modo già descritto nella sezione sul *b.* di acidi nucleici. Questa tecnica è più efficiente della prima e può essere svolta in un tempo molto minore, ulteriormente ridotto dall'applicazione di una pressione negativa che accelera il flusso del tampone.

Ma attualmente la procedura che viene più comunemente usata per il *b.* delle proteine è basata sulla *elettroeluizione* delle proteine dal gel. Questo processo è particolarmente vantaggioso per il trasferimento di proteine a causa del fatto che queste ultime, a differenza del DNA, si adsorbono alla nitrocellulosa anche in tamponi con bassa forza ionica, rendendo possibile il trasferimento in condizioni che non implicano correnti elettriche troppo elevate; sono ora disponibili commercialmente diverse apparecchiature comprendenti la sorgente di corrente elettrica con adatte condizioni di voltaggio e la cella dotata di elettrodi in cui si effettua il trasferimento. Il gel e il filtro di nitrocellulosa, posti a stretto contatto eliminando accuratamente eventuali bolle di aria che creano punti di alta resistenza abbassando l'efficienza di trasferimento e provocando distorsioni delle bande, vengono inseriti tra due supporti porosi (fig. 2) e immersi nella cella di trasferimento riempita con un opportuno tampone. Il campo elettrico uniforme generato dagli elettrodi, solitamente applicati alle pareti della cella, fa migrare le proteine dal gel alla nitrocellulosa sulla quale si legano. Nonostante i numerosi vantaggi di questa tecnica in termini di durata e di resa, il trasferimento per elettroeluizione è fortemente influenzato dalle dimensioni delle proteine (proteine con peso molecolare maggiore di 100.000 dalton richiedono almeno 12 h), dalla loro carica elettrica e dalla porosità del gel di partenza, per cui richiede un'accurata messa a punto specifica per ciascun sistema studiato.

Per l'adsorbimento delle proteine eluite dal gel sono state impiegate numerose diverse matrici solide, tra le quali

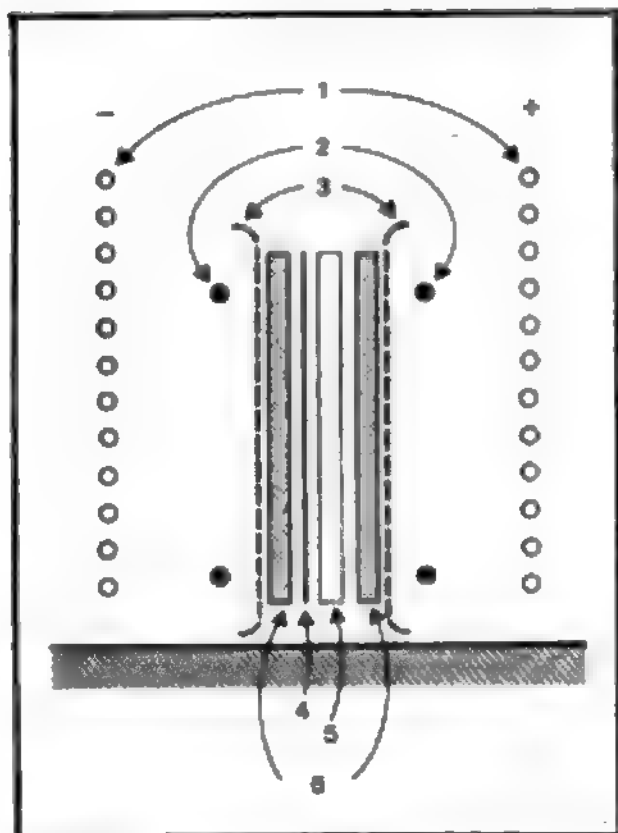



Fig. 2. Schema del dispositivo per la procedura del *b.* per elettroeluizione. 1. Elettrodi; 2. bande elastiche; 3. griglie in plastica rigida; 4. foglio di nitrocellulosa; 5. gel di poliacrilamide; 6. fogli di spugna. Il complesso viene inserito in una cella da elettroforesi con opportuno tampone. (*Da Towbin H., Staehelin T., Gordon J., Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1979, 76, 4350; fig. 1, p. 4351, ridisegnata*).

la più comunemente usata è la nitrocellulosa, come accennato in precedenza; questa membrana porosa, comunemente usata come filtro per trattenere microparticelle o batteri, interagisce con le proteine in un modo non completamente chiarito, nel quale interazioni idrofobiche svolgono probabilmente un ruolo predominante. Sebbene l'uso dei filtri di nitrocellulosa sia soddisfacente nella maggioranza dei sistemi studiati, il fatto che proteine a basso peso molecolare si leghino con bassa affinità a tale supporto ha introdotto l'impiego di altre matrici. La carta di diazobenzil-ossimetilcellulosa, già citata per il trasferimento di RNA, permette legami più stabili, in un primo tempo di tipo elettrostatico e successivamente di tipo covalente irreversibile. Le membrane in nylon offrono invece, oltre al vantaggio di una notevole resistenza meccanica, la possibilità di formare interazioni elettrostatiche molto forti, sebbene reversibili, con polimeri carichi negativamente, aumentando così la quantità di proteine legate e la sensibilità della tecnica. D'altra parte, è importante che, nella scelta di una matrice adatta, si valuti anche il problema di legami non specifici alla matrice dei reagenti usati per l'identificazione delle proteine trasferite, essi stessi proteici. Tale problema può essere in genere risolto o ridotto mediante il blocco dei siti di potenziale legame non occupati dalle proteine trasferite sulla matrice: ciò viene usualmente raggiunto tramite incubazione del supporto, dopo il trasferimento, con una proteina inerte e non rilevante per il sistema in studio, quale ad es. la gelatina, l'emoglobina o il latte in polvere.

Identificazione delle proteine

Le proteine immobilizzate sulla matrice solida possono essere incubate con un'ampia varietà di reagenti per la loro identificazione, che avviene attraverso la dimostrazione, mediante un opportuno sistema di rivelazione, di un'interazione specifica con una «sonda» ad attività o funzione nota, che, molto spesso, è costituita da un anticorpo specifico. Se la sonda stessa è coniugata con un isotopo radioattivo, o con un enzima, o con una molecola fluorescente, la dimostrazione dell'avvenuta interazione può essere immediatamente resa possibile sottoponendo il *b.* rispettivamente ad autoradiografia, alla reazione con un opportuno substrato dell'enzima, o alla visualizzazione con luce ultravioletta. In caso contrario, si può seguire una procedura indiretta con reagenti secondari o terziari rivolti verso la sonda specifica per la componente proteica, a loro volta marcati con uno dei sistemi di rivelazione menzionati. In ogni caso, la comparsa di bande di colore diverso dal fondo segnalerà le zone del supporto in cui è avvenuta l'interazione specifica tra componente proteica adsorbita su fase solida e sonda aggiunta in soluzione.

È importante sottolineare che uno dei vantaggi del trasferimento su supporto solido rispetto all'identificazione nel gel stesso di separazione è la possibilità di riusare più volte lo stesso *b.* o di sottoporlo a reazione con diversi reagenti successivamente: infatti, una volta ottenuta un'informazione, il *b.* può essere «cancellato» rimuovendo la sonda, e incubato con nuovi reagenti per avere altre informazioni sulla stessa banda proteica o su altre componenti della miscela separata.

Applicazioni

Le più diffuse applicazioni del *b.* di proteine hanno utilizzato un'ampia varietà di interazioni altamente specifiche e con un'affinità sufficientemente elevata, quali ad es. il legame antigene-anticorpo, il riconoscimento del rispettivo oligosaccaride da parte delle lectine, e più in generale altre interazioni proteina-ligando.

L'interazione antigene-anticorpo è stata ampiamente utilizzata per la sua alta specificità e affinità, dando origine alla tecnica comunemente definita *immunoblotting*. Tale tecnica è stata applicata con successo sia allo studio di varie

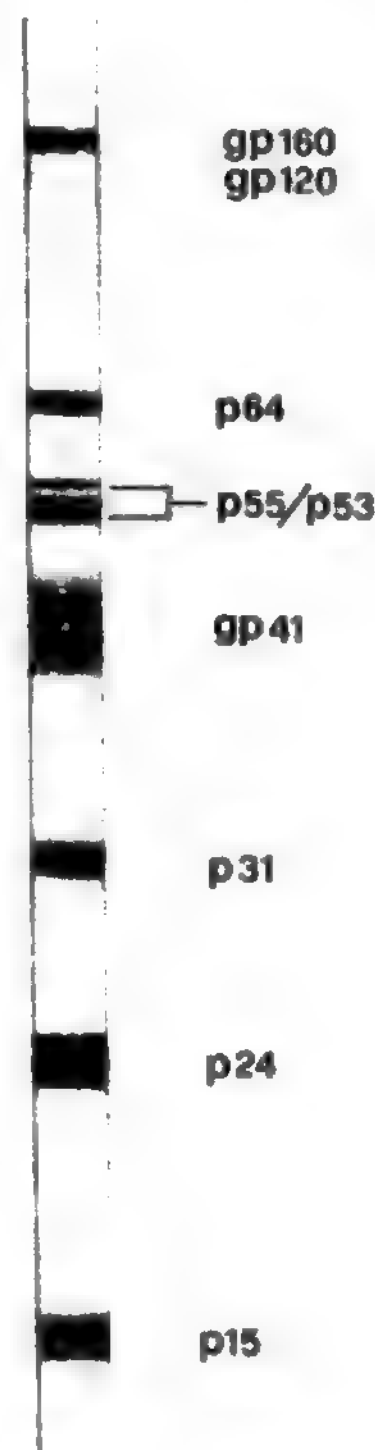



Fig. 3. *Western blot* con un siero umano positivo per anticorpi anti-HIV. Presenza di reattività anticorpale diretta contro tutte le componenti antigeniche del virus HIV. (*Osservazione G. Gentili, Istituto Superiore di Sanità, Roma*).

condizioni patologiche, soprattutto nel settore della sierodiagnosi, sia a diverse problematiche di ricerca di base.

In patologia infettiva è stato possibile, mediante l'*immunoblotting*, superare la difficoltà di ottenere preparazioni di antigeni solubili e di caratterizzare strutture antigenicamente complesse, serio ostacolo allo studio della risposta immunitaria verso virus, protozoi e parassiti, portando in alcuni casi anche alla messa a punto di saggi diagnostici entrati nella routine clinica (la tecnica, nota come *Western blot*, è ampiamente impiegata nella sierodiagnosi dell'AIDS, come test di conferma [fig. 3]).

Anche nella patologia autoimmune e allergica è stato introdotto l'impiego dell'*immunoblotting* per caratterizzare sia gli antigeni coinvolti, sia la risposta immunitaria dei pazienti.

Nella ricerca di base, tra le moltissime applicazioni dell'*immunoblotting*, alcuni importanti esempi riguardano la fine caratterizzazione della reattività di anticorpi monoclonali verso antigeni contenuti in miscele eterogenee, la possibilità di evidenziare sulle proteine gli epitopi riconosciuti da anticorpi policlonali e monoclonali attraverso l'analisi immunologica di peptidi prodotti per frazionamento o per sintesi, lo studio delle relazioni tra proteine *cross*-reattive.

Oltre all'interazione antigene-anticorpo, l'utilizzazione di lectine su *b.* di proteine separate generalmente con elettroforesi in gel di poliacrilamide in sodiododecilsolfato ha permesso sia l'individuazione di glicoproteine in miscele proteiche complesse sia il riconoscimento dei particolari zuccheri legati alla struttura proteica.

L'analisi di altre interazioni proteina-ligando per mezzo del *b.* di proteine costituisce un potente strumento per lo studio di complessi macromolecolari, come ad es. le associazioni proteine-acidi nucleici (studio dei complessi tra vari tipi di istoni, tra proteina e DNA, tra proteina e RNA), l'interazione tra un ligando e il sito di legame sul rispettivo recettore (recettore dell'acetilcolina, recettore per le lipoproteine), il legame di alcune proteine con l'eparina e la calmodulina.

Bibliografia

Alwine J. C., Kemp D. J., Stark G. R., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1977, **74**, 5350.
Boncinelli E., Simeone A., *Principi di ingegneria genetica*, 1984, 2 ed., Momento Medico, Salerno.
Bukasa K. S., Sindic C. J., Bodeus M., Burtonboy G., Laterre C., Sonnet J., *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1988, **51**, 1063.
Cariani E., Brechot C., *Ric. Clin. Lab.*, 1988, **18**, 161.
Gershoni J. M., Palade G. E., *Anal. Biochem.*, 1983, **131**, 1-15.
Lauritzen E., Pluskal M., *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, 1988, **1**, 333.
Malcolm A. D. B. *et al.*, *Biochem. Soc. Symp.*, 1987, **53**, 131.
Meinkoth J., Wahl G., *Anal. Biochem.*, 1984, **138**, 267.
Renart J., Reiser J., Stark G. R., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1979, **76**, 3116.
Sanford Schwartz J., Dans P. E., Kinosian B. P., *J.A.M.A.*, 1988, **259**, 2574.
Southern E. M., *J. Mol. Biol.*, 1975, **98**, 503.
Towbin H., Staehelin T., Gordon J., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1979, **76**, 4350.
Towbin H., Gordon J., *J. Immunol. Meth.*, 1984, **72**, 313-340.

GABRIELLA DI FELICE

BORRELIA GENERE [v. vol. III, col. 71]

Una nuova specie del genere *Borrelia* è rappresentata dalla *Borrelia burgdorferi*, agente etiologico della malattia di Lyme, trasmessa da un atropodo, *Ixodes dammini*. L'infezione da *B. burgdorferi* è anche causa dell'eritema cronico migrante (v.*).

Per la trattazione v. LYME, MALATTIA DI*; v. anche: SPIROCHETE (XIV, 728).

RED.

BOTRIOCEFALOSI [v. vol. III, col. 97]

Nel quadro dell'*etiologia* della botriocefalosi, va ricordato come *Diphyllobothrium latum*, costituito, in genere, da più di 3000 proglottidi, rappresenti il più grande dei cestodi in grado di colonizzare l'intestino dell'uomo; è un elminta notevolmente prolifico, capace di produrre, durante 24 h, sino a 1 milione di uova. Pur essendo numerose le specie di mammiferi, sia domestici che selvatici (cani, gatti, maiali, foche, orsi bianchi, volpi, lupi, etc.), in cui il parassita può completare lo sviluppo in verme adulto, è l'uomo che, nelle varie aree endemiche, svolge il ruolo più importante come fonte principale d'infestazione per il primo ospite intermedio.

Attualmente, la *diffusione* della b. in Italia si limita a sporadici casi (solo una ventina negli ultimi decenni), per lo più segnalati nelle diverse zone lacustri del nord (lago di Como, Maggiore, d'Iseo, etc.).

Nella *terapia* sono oggi farmaci d'elezione, sia la *niclosamide* (in una singola dose, nell'adulto, di 2 g in compresse da ingerire dopo accurata masticazione), sia il *praziquantel* (5-10 mg/kg in un'unica dose); in alternativa a questi può essere usata, come nel passato, la *mepacrina* (Atebrina®) oppure il *bitionolo* nella dose di 30 mg/kg in una o due somministrazioni.

Bibliografia

Beaver P. C., Jung R. C., Cupp E. W., *Clinical Parasitology*, 1984, 9 ed., Lea & Febiger, Philadelphia.
Bylund B. G., *Diphyllobothriasis*, 1982, CRC Handbook Series in Zoonoses, I, sez. C, Jacobs e Arambulo eds., p. 217.

GIANFRANCO BORTOLETTI

BOTULISMO: V. CLOSTRIDIUM GENERE*.

BRACCIO [v. vol. III, col. 111].

Trattamento delle fratture, dei difetti di consolidazione e delle pseudoartrosi

Indicazioni dell'osteosintesi

Come è avvenuto per le fratture delle altre diafisi, anche per quelle dell'omero si sono andate pian piano allargando, negli ultimi anni, le indicazioni all'intervento di riduzione cruenta e osteosintesi.

In effetti, la stabilizzazione mediante apparecchio gessato toracobrachiale può portare, se eccessivamente protratta, alla comparsa della «malattia da frattura», che è caratterizzata dai danni conseguenti all'immobilizzazione: ipotonotrofia muscolare, rigidità articolare, dolore, difficoltà di recupero funzionale, etc. Inoltre, il trattamento incruento difficilmente consente di ottenere una buona riduzione anatomica del focolaio di frattura; sono soprattutto ardui da correggere eventuali difetti di rotazione. Ulteriori controindicazioni alla confezione del gesso sono rappresentate dalle cattive condizioni generali del malato, in particolar modo quando sia presente una bronchite cronica, e dalla cervicoartrosi, che potrebbe favorire la comparsa di un eventuale stiramento radicolare. Infine, è impensabile applicare un toracobrachiale a soggetti indisciplinati o agitati oppure a pazienti politraumatizzati. Specialmente in quest'ultimo caso un'osteosintesi stabile effettuata precocemente facilita molto tutte le necessarie cure rianimatorie.

Il trattamento chirurgico delle fratture di braccio trova una sua specifica indicazione quando la presenza di altre lesioni impone il riposo a letto, quando il paziente è affetto

da malattie caratterizzate da agitazione psicomotoria, nel caso di fratture bifocali, in cui è praticamente impossibile ottenere una buona riduzione incruenta, quando lesioni concomitanti del gomito o della spalla richiedano una mobilizzazione precoce, quando siano associate fratture costali che richiedono un continuo controllo clinico polmonare, quando si tratti di una frattura patologica secondaria a metastasi, quando sia presente danno vascolare, quando vi sia esposizione dei monconi, quando la radiografia, dopo riduzione, mostri diastasi tra le superfici dei frammenti di frattura oppure un cattivo orientamento degli stessi, e, ovviamente, tutte le volte che, nell'eseguire la riduzione incruenta, si abbia la sensazione che i monconi non siano ben a contatto per l'interposizione di parti molli. È stato statisticamente provato che oggi si opera di più per la crescente gravità, con pluriframmentarietà, del focolaio di frattura, per la presenza di un maggior numero di politraumatizzati che esigono una mobilizzazione precoce e soprattutto per eliminare la presenza degli apparecchi gessati divenuti poco accetti da parte degli infortunati.

Tecniche di osteosintesi

I mezzi a nostra disposizione per praticare una corretta osteosintesi sono molteplici e tutti validi: ognuno di loro ha caratteristiche e indicazioni precise.

Il *cerchiaggio* con fili metallici non offre un montaggio sufficientemente stabile, per cui va associato ad altri mezzi di sintesi o a bendaggi gessati; inoltre provoca uno strozzamento del periostio causando così un'importante interruzione della vascolarizzazione, con forte probabilità che ciò rallenti la formazione del callo osseo. Per tutto questo insieme di motivi, gli AA. concordano nello sconsigliare comunque l'applicazione di questo tipo di sintesi; in quei pochi casi in cui il suo posizionamento risulti indispensabile, ne viene tassativamente consigliata la rimozione entro e non oltre le 6-8 settimane: dopo questo lasso di tempo il danno periostiale diventerebbe irreversibile.

Le *viti a compressione*, solitamente impiegate nelle fratture fortemente oblique o spiroidi, raramente sono sufficienti a garantire una sintesi solida. Vanno posizionate secondo regole ben precise; in caso di fratture semplici a spirale o trasversali oblique, una vite deve essere perpendicolare alla diafisi; almeno altre 2 devono essere collocate, una più anteriormente e una più posteriormente, in modo tale che la compressione interframmentaria si sviluppi il più possibile in superficie e possa assorbire tutte le forze di taglio e di torsione. Se si considera una sezione omerale trasversale, è ancora più evidente la necessità di introdurre le viti nei differenti piani, qualora si voglia ottenere una compressione interframmentaria ottimale; in effetti, se si posiziona una vite soltanto perpendicolarmente alla linea di frattura, i frammenti, sollecitati dalla compressione assiale, tendono facilmente a scorrere l'uno sull'altro. È perciò opportuno, fissata la prima vite perpendicolarmente alla diafisi, posizionare le altre secondo una direzione che deve essere la bisettrice dell'angolo descritto dalla perpendicolare all'asse diafisario e dalla perpendicolare alla rima di frattura. Anche eseguendo correttamente la tecnica di impianto, rimane un'alta percentuale di casi in cui le viti non sono sufficienti ad assicurare un montaggio solido: è allora necessario applicare anche una placca di neutralizzazione, oppure associare un bendaggio gessato postoperatorio.

L'osteosintesi con *placca e viti*, in effetti, ci permette di garantire una sufficiente stabilità al focolaio. Una riduzione anatomica dei monconi così fissata consente inoltre, se la sua realizzazione tecnica è stata accurata, la mobilizzazione della spalla e del gomito già a partire dall'immediato periodo postoperatorio; l'assenza di una, anche minima, immobilizzazione permette di migliorare significativamente i risultati clinicofunzionali finali, grazie soprattutto alla conservazione delle escursioni articolari e al mantenimento del tonotrofismo muscolare. La stabilizzazione della frattura con placca e viti trova indicazione nelle fratture spiroidi con presenza di 3°-4° frammento e nelle fratture pluriframmentarie, oltreché, naturalmente, nelle fratture a rima trasversale, che ne rappresentano le sue indicazioni principali. La placca deve superare a ponte il focolaio di frattura e deve offrire un solido ancoraggio sia sul moncone prossimale che su quello distale; solitamente è ritenuta sufficiente una fissazione — sia craniale che caudale — eseguita mediante almeno 3 viti (che corrispondono ad almeno 6 corticali). Le placche attualmente a nostra disposizione sono numerose; in quasi tutte, la funzione pressoria assiale è affidata alla speciale conformazione dei fori di una metà della placca stessa. Questi sono, infatti, di forma ovale e a doppio piano inclinato, per cui, quando accolgono le teste delle viti, di forma troncoconica, determinano lo scorrimento della placca (prima resa solidale a uno dei monconi) e quindi la compressione di un moncone sull'altro.

La stabilizzazione della frattura mediante *chiodo endomidollare* presuppone una fissazione interna, e la solidità dell'osteosintesi è ottenuta non mediante compressione, bensì con un riempimento adeguato di tutto il canale midollare. Tra i molteplici tipi di chiodi presenti sul mercato, solamente due sono quelli che vengono abitualmente impiegati. Il più classico ed efficiente è l'infibulo di Küntscher, che può essere introdotto dall'alto (attraverso la grande tuberosità omerale) oppure dal basso (subito al di sopra della fossetta olecranica) a seconda che la frattura sia alta o bassa. Il chiodo deve aderire in modo perfetto al canale, specialmente a livello del suo tratto mediodistale ove il diametro midollare è minore: si attua, in tal modo, una «sintesi statica». L'infibulo di Rush è invece uno stelo di acciaio curvo ed elastico che fornisce una «sintesi dinamica»; esso presuppone, per ottenere ciò, una valida presa in corrispondenza di tre punti: ai due estremi e al livello di massima curvatura. L'uso del chiodo di Rush deve essere limitato a fratture diafisarie del terzo medio, comunque distali all'inserzione del deltoide, trasversali o — al più — leggermente oblique; negli altri casi è preferibile il chiodo di Küntscher. I chiodi endomidollari possono essere introdotti a cielo chiuso sotto controllo dell'amplificatore di brillanza (con grossi rischi per il nervo radiale), a cielo aperto oppure a cielo semiaperto, mediante una piccola incisione, in corrispondenza del focolaio di frattura, che permette di introdurre un dito per eseguire le manovre di riduzione. Questa metodica chirurgica espone tuttavia ad alcuni rischi che non vanno sottovalutati, legati essenzialmente alla possibile fuoriuscita della porzione prossimale del chiodo attraverso l'articolazione della spalla quando questa viene portata in abduzione forzata. È inevitabile che il chiodo passi attraverso la borsa sierosa sottoacromiodeltoidea e inoltre è probabile che esso si ancori a livello dell'acromion quando si riconduce il b. in adduzione. Tutto ciò porta a un'inevitabile rigidità articolare della spalla. Ancora, difficilmente un chiodo riesce a controllare perfettamente le rotazioni.

Molti AA., infine, danno attualmente la preferenza, nel trattare le fratture di b., alla *fissazione esterna* (fig. 1), e ciò specialmente quando siano presenti un'importante esposizione dei monconi e un'ampia perdita di sostanza cutaneomuscolare, tanto più se è ormai iniziato uno stato settico locale. È questo il metodo dell'*osteotassi*, con il quale è possibile la riduzione della frattura anche dopo che il fissatore è già stato posizionato; almeno due robusti steli me-

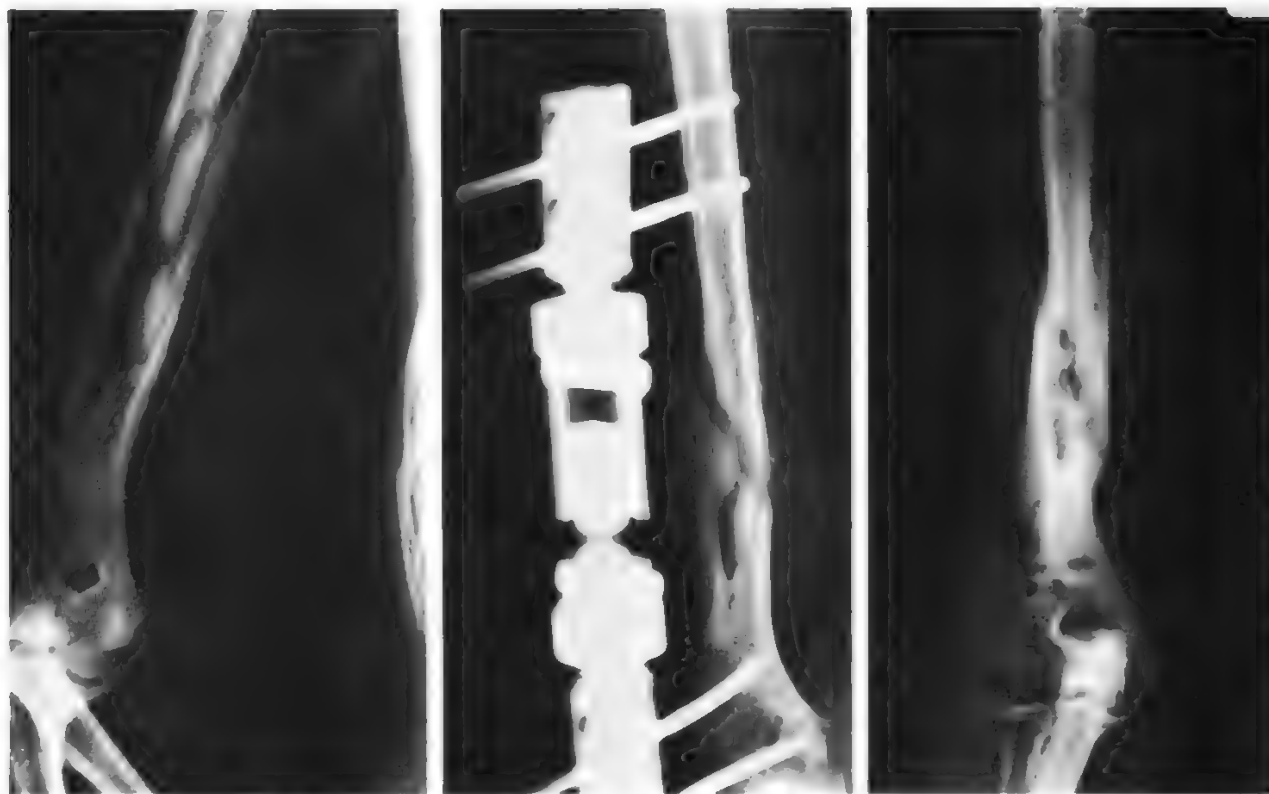



Fig. 1. *A sinistra*: frattura diafisaria a più frammenti dell'omero destro. *Al centro*: sua contenzione mediante fissatore esterno assiale. *A destra*: risultato a 2 mesi e 1/2.

tallici con un estremo filettato vengono infissi nelle due corticali, a monte e a valle della frattura, e vengono poi uniti tramite una barra metallica fissata a essi da morsetti snodabili nelle varie direzioni dello spazio. L'estrema versatilità, la semplicità dello strumentario e la facilità di applicazione giustificano il successo di cui godono oggi questi apparecchi; grazie all'osteotassi è inoltre possibile risolvere con soddisfazione certi problemi altrimenti non risolvibili. Il fissatore di Ilizarov, ad es. (esoscheletro rigido formato da anelli e barre longitudinali sul quale sono fissati fili transossei), consente di sfruttare le sollecitazioni meccaniche — distrazione e compressione — in senso osteoformativo e rigenerante per diretta attivazione dei processi biologici propri del tessuto osseo. Il fissatore esterno, dal punto di vista biologico e biomeccanico, crea e mantiene le condizioni necessarie al processo di guarigione delle fratture; garantisce, infatti, una corretta stabilità dei monconi che vengono mantenuti a contatto reciproco durante tutto il periodo necessario alla consolidazione. La stabilità fornita da questi montaggi può essere rigida o elastica: nel primo caso non è consentito alcun movimento o variazione dei rapporti tra osso, mezzi di presa e fissatore, mentre nella seconda ipotesi sono possibili spostamenti micrometrici, reversibili, che avvengono senza alterare lo stato globale del montaggio. Un'impostazione corretta di questa tecnica di sintesi dovrà tener conto del comportamento biologico dell'osso nelle varie fasi della guarigione; si dovranno potenziare e non danneggiare i processi riparativi. In particolare, nei primi 20-40 giorni, che corrispondono alla formazione dei collari osteoidi, sarà richiesta un'immobilità assoluta, soprattutto in senso trasversale; successivamente, durante la maturazione del callo, che va dai 40 agli 80 giorni dal trauma, è importante sollecitare dinamicamente la frattura utilizzando una stabilità di tipo elastico, per stimolare la formazione di abbondante callo periostiale, che, a sua volta, garantisce una notevole resistenza meccanica, stabilizza la frattura e favorisce l'ossificazione diretta.

Difetti di consolidazione e pseudoartrosi

I difetti di consolidazione delle fratture di b. (valgismo, varismo, difetti di rotazione, allungamento o accorciamento), vengono riparati mediante osteotomie correttive. Esse saranno stabilizzate con i mezzi di sintesi che — caso per caso — verranno ritenuti più idonei e tra i quali hanno grande rilievo i fissatori esterni, grazie ai quali è anche possibile, nel decorso postoperatorio, modificare ulteriormente la correzione inizialmente ottenuta. Infine, il trattamento delle pseudoartrosi va differenziato a seconda della presenza o meno di un focolaio settico. Nel primo caso bisognerà asportare i mezzi di sintesi, escindere i tessuti infetti e stabilizzare il focolaio mediante fissatori esterni; in un secondo tempo, quando l'infezione sarà dominata, si eseguirà una decorticazione dei monconi e si posizioneranno dei trapianti ossei autoplastici per facilitare la formazione del callo. Se la pseudoartrosi è già inizialmente asettica, il trattamento prevede decorticazione e trapianto osseo associati a stabilizzazione rigida dei monconi mediante placca e viti.

Bibliografia

Borellini A., *Ortopedia e Traumatologia*, 1984, De Feo, Roma.
Gui L., *Fratture e lussazioni*, 1975, vol. 3, Gaggi, Bologna.
Muller M. E., Allgower M., Willenegger H., *Manuale della osteosintesi*, 1970, Gaggi, Bologna.

FRANCO GHISELLINI E ANTONIO FORTINA

BRADICARDIA [v. vol. III, col. 1966]

SOMMARIO

Cause di disfunzione del nodo del seno

Nella tab. I vengono riassunte le principali cause di disfunzione del nodo del seno.

Bradicardia nell'infarto miocardico acuto (IMA)

L'incidenza di bradicardia sinusale nell'IMA è del 15-48% (Jewitt, 1972; Hindaman e Wagner, 1980).

La b. sinusale può essere in associazione ad altri disturbi dell'automatismo sinusale, quali l'arresto sinusale o vari gradi di blocco senoatriale e ritmi di scappamento giunzionale. La tab. II, tratta da un lavoro di Jewitt del 1972, mostra l'alta frequenza di b. nelle prime ore dell'IMA; molto frequente l'associazione dell'IMA in sede inferiore con la b. sinusale (Graner *et al.*, 1973). Solo in una bassa percentuale di casi il motivo è da riferirsi a un danno ischemico del nodo del seno (James, 1968); molti studi sperimentali hanno dimostrato la presenza di riflessi colinergici nella genesi della b. dopo IMA; la stimolazione, in animali da esperimento, della zona inferiore del setto interatriale tra l'ostio del seno coronarico e la regione posteriore del nodo atrioventricolare (area riccamente innervata con gangli colinergici e terminazioni nervose) determina rilevante b. e ipotensione con riflesso di Bezold-Jarish (Jarish e Zotterman, 1949).

Tale condizione è molto pericolosa in quanto può precedere una fibrillazione ventricolare, specialmente nelle prime fasi di un infarto.

La terapia di una b. sinusale nell'IMA, specialmente in associazione a fenomeni ipotensivi o battiti ectopici ventricolari, deve essere rapidamente iniziata; si raccomanda di usare atropina solfato a un dosaggio di 0,5-2 mg e. v. (Epstein *et al.*, 1972). È bene usare dosi lentamente crescenti di atropina per evitare di smascherare un ipertono simpatico con produzione di tachicardia e possibilità di fibrillazione o tachicardia ventricolare (Massumi *et al.*, 1972; Scheinman *et al.*, 1975). Vanno inoltre controllati e trattati il dolore, l'ansietà e l'ipovolemia; quest'ultima condizione

TAB. I. CAUSE DI DISFUNZIONE DEL NODO DEL SENO

A) Acute
1) cardiopatia ischemica (15-48%)
2) interventi cardiochirurgici
3) farmaci: betabloccanti, calcioantagonisti, amiodarone, digossina, antiaritmici del tipo I, litio, alfametildopa, clonidina
4) miocarditi e pericarditi

B) Croniche
1) fibrosi
2) cardiopatia ischemica
3) cardiomiopatia
4) ipertensione arteriosa
5) malattie sistemiche del tessuto connettivo (lupus eritematoso, poliarterite nodosa, sclerodermia)
6) valvulopatie
7) amiloidosi ed emocromatosi
8) neoplasie
9) cardiopatie congenite
10) interventi cardiochirurgici

è spesso causa di b. che non risponde alla terapia (Hindaman e Wagner, 1980). Da evitare, inoltre, tranne che nelle emergenze e nei casi di mancata risposta all'atropina, l'uso dell'isoproterenolo. Il *pacemaker* temporaneo è raramente necessario in queste condizioni.

Bradicardia durante coronarografia

Una b. moderata può verificarsi con discreta frequenza durante l'esame coronaro-ventricolografico, e in particolare durante l'iniezione del mezzo di contrasto nella coronaria destra, sia per effetto del riflesso di Bezold-Jarish, sia per una diretta depressione dell'automatismo sinusale legata alla proprietà chelante il Ca^{2+} del mezzo di contrasto (Eckberg, 1974; Zucker e Cornish, 1981); tale riflesso è normalmente molto sensibile all'atropina, ma è spesso sufficiente far tossire il paziente per ripristinare una frequenza cardiaca accettabile.

Terapia

Terapia farmacologica

I farmaci usati nel trattamento della b. sinusale sono rappresentati dai vagolitici e dai simpaticomimetici.

Atropina. – È abitualmente efficace nell'aumentare la frequenza cardiaca in maniera significativa solo in alcuni casi al primo stadio della malattia. Risultati molto validi si ottengono durante i test farmacologici per somministrazione e. v. del farmaco; quando si passa, invece, alla somministrazione per via orale, l'atropina diviene praticamente inefficace. Negli stadi successivi della malattia, il farmaco non riesce più ad aumentare adeguatamente la frequenza del nodo del seno e, a volte, è il nodo atrioventricolare che viene maggiormente stimolato, per cui si instaura un ritmo giunzionale a frequenza maggiore di quella sinusale. L'uso dell'atropina è inoltre da sconsigliarsi in casi di fibrillazione atriale parossistica o *flutter* atriale associato a periodi di b. sinusale. Infatti, in questi casi l'atropina, diminuendo il periodo refrattario del nodo atrioventricolare, ne diminuisce anche la funzione di filtro e pertanto permette a un numero maggiore di stimoli di passare al ventricolo con conseguente notevole aumento del lavoro cardiaco. Pertanto, l'atropina va utilizzata nelle emergenze e dal punto di vista diagnostico, mentre non ha un reale effetto terapeutico.

Farmaci simpaticomimetici. – I più frequentemente usati sono l'isoproterenolo e l'orciprenalina. Entrambi possono essere utili per aumentare la frequenza cardiaca, non solo sinusale, ma anche giunzionale e ventricolare; l'utilità di questi farmaci viene riservata e limitata ai primi periodi della malattia; di solito si usano 0,5 mg di orciprenalina per via e. v., seguiti da 40 mg *pro die per os*, come mantenimento. Non è consigliabile aumentare le dosi di tali farmaci in quanto altamente aritmogeni, e quindi particolarmente pericolosi specialmente in quei pazienti nei quali la spiccata b. lascia molto spazio ai centri ectopici ventricolari.

Farmaci antiaritmici nella malattia del nodo del seno. – Nei pazienti con malattia del nodo del seno coesistono frequentemente vari tipi di bradi- e tachiaritmie, per cui è necessario, in quest'ultimo caso, procedere alla prescrizione di farmaci antiaritmici.

Purtroppo la maggior parte di essi può condurre a un peggioramento della b., per cui si può rendere necessario il contemporaneo impianto di *pacemaker*.

Farmaci cardiocinetici. – Spesso un paziente affetto dalla malattia del nodo del seno presenta anche i segni di un'insufficienza cardiaca, per cui beneficierebbe di un trattamento cardiocinetico. Fino a qualche tempo fa, legati al concetto dell'azione cronotropa negativa esercitata dalla digitale, questo farmaco non era somministrato a pazienti

TAB. II. INCIDENZA DELLE BRADIARITMIE IN 331 PAZIENTI CON INFARTO MIOCARDICO ACUTO IN U.T.I.C.
(da Jewitt, 1972)

Aritmie	N. dei casi di b. e incidenza percentuale	N. dei casi di b. e incidenza percentuale in relazione alla sede dell'IMA		
		anteriori (n = 158)	inferiori (posteriori) (n = 128)	anteriori + inferiori (n = 45)
Bradicardia sinusale	100 (30%)	35 (22%)	53 (41%)	12 (27%)
Bradicardia nodale	20 (6%)	5 (3%)	11 (8,5%)	4 (9%)
BAV 1° grado	38 (11%)	11 (7%)	17 (13%)	8 (18%)
BAV 2° grado	30 (9%)	3 (2%)	20 (15,5%)	5 (13%)
BAV 3° grado	29 (9%)	7 (4,5%)	15 (12%)	7 (16%)

già bradicardici, o comunque affetti dalla malattia del nodo del seno. La digitale, invece, può essere di notevole aiuto, oltre che dal punto di vista cardiocinetico, anche da quello antiaritmico, specialmente in pazienti con alternanza di b. e tachicardia. Il farmaco, infatti, a dosi terapeutiche, provoca spesso un accorciamento del tempo di recupero del nodo del seno (TRNS) e pertanto può essere somministrato con relativa tranquillità, ma comunque sotto attento controllo medico, a tutti quei pazienti affetti da malattia del nodo del seno nei quali sia necessario controllare la risposta ventricolare nelle tachiaritmie atriali, o effettuare una profilassi delle tachiaritmie sopraventricolari o effettuare una terapia dell'insufficienza ventricolare sinistra, spesso associata.

Terapia elettrica con pacemaker artificiale endocardico

L'impianto di segnapassi artificiale permanente è il tipo di trattamento più usato nei pazienti con malattia del nodo del seno e/o b. spiccata (Kulbertus, 1983; Santini *et al.*, 1984; Altamura *et al.*, 1983). L'impianto del *pacemaker* in

TAB. III. INDICAZIONI AL *PACEMAKER* DEFINITIVO NELLE BRADICARDIE

I. Blocco atrioventricolare (BAV) acquisito
- A) Completo (3° grado)
  - 1) fisso
    - a) con asistolia intermittente
    - b) con intermittente fibrillazione ventricolare
    - c) con sincope
  - 2) intermittente con le medesime complicazioni del fisso
- B) Incompleto - Mobitz tipo II, sintomatico
- C) Blocchi fascicolari - sintomatici o potenzialmente sintomatici
  - 1) bifascicolari
  - 2) trifascicolari

II. Blocco atrioventricolare (BAV) congenito

III. Sindrome del seno malato
- A) Arresto sinusale - blocchi senoatriali
- B) Bradicardia sinusale sintomatica
- C) Sindrome *brady-tachy*

IV. Fibrillazione atriale con bassa risposta ventricolare

V. Sindrome del seno carotideo

questi soggetti deve essere precoce in quanto che la malattia ha un decorso estremamente subdolo e può aggravarsi rapidamente dando luogo ad aritmie inattese con conseguenze emodinamiche spesso molto gravi (tab. III). Uno schema terapeutico per i pazienti affetti da malattia del nodo del seno e/o b. può essere il seguente:

1) pazienti asintomatici o scarsamente sintomatici, bradicardici: tentare la terapia farmacologica;

2) pazienti chiaramente sintomatici con sincopi, oppure abitualmente asintomatici, ma con improvvisi, importanti e ripetuti disturbi subiettivi (vertigini, dispnea parossistica, turbe psichiche), anche se di breve durata: impianto di un segnapassi artificiale più terapia antiaritmica, se necessaria.

Nei pazienti con malattia del nodo del seno a seconda della normalità o meno della conduzione atrioventricolare, possono essere impiantati *pacemakers* atriali o sequenziali. V. anche: SEGNAPASSI (XIII, 2386).

Bibliografia

Altamura G., Boccadamo R., Pistolese M., *Treatment of Bradytachy Syndrome*, in Feruglio G. A., *Cardiac Pacing*, 1983, Piccin, Padova, p. 511.

Eckberg D. L., *J. Clin. Invest.*, 1974, **54**, 1455.

Epstein S. E., Kedwood D. R., Smith E. R., *Circulation*, 1972, **45**, 1273.

Ferrer M. I., *The Sick Sinus Syndrome*, 1974, Future Publ., New York.

Gould L., Reddy C. V. R., Beker W. H., *J. Electrocardiol.*, 1978, **11**, 11.

Graner L. E., Ghershen B. J. *et al.*, *Am. J. Cardiol.*, 1973, **32**, 607.

Hartel G., Talvensaari T., *Acta Med. Scand.*, 1975, **198**, 341.

Hindaman M. C., Wagner G. S., *Arrhythmias During Myocardial Infarction: Mechanism, Significance and Therapy*, in Castellanos A. ed., *Cardiac Arrhythmias, Mechanism and Management*, 1980, Davis, Philadelphia, p. 81.

James T. N., *Prog. Cardiovasc. Dis.*, 1968, **10**, 410.

Jarish A., Zotterman Y., *Acta Physiol. Scand.*, 1949, **16**, 31.

Jewitt D., *Prog. Cardiol.*, 1972, **1**, 61.

Kulbertus H. E., *Experience with Permanent Pacing in the Sick Sinus Syndrome*, in Dreifus L. S., *Pacemaker Therapy*, 1983, Davis, Philadelphia, p. 189.

Massumi R. A., Mason D. T. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1972, **287**, 336.

Santini M., Messina G. *et al.*, *Antiarrhytmic Efficacy of Physiological Pacing in Sick Sinus Syndrome*, in Santini M., Pistolese M., Alliegro A., *Progress in Clinical Pacing*, 1984, CEPI, Roma, p. 440.

Scheinman M. M., Thorburn D., Abbott J. A., *Circulation*, 1975, **52**, 627.

Zucker I. H., Cornish K. G., *Circ. Res.*, 1981, **49**, 940.

FILIPPO MILAZZOTTO E CARLO POLIZZI

BRANHAMELLA GENERE

Branhamella, come genere separato nell'ambito della famiglia *Neisseriaceae*, fu proposto da Catlin nel 1970 per includere in esso la sola specie *B. catarrhalis* fino ad allora impropriamente denominata *Neisseria catarrhalis*. Le successive indagini condotte secondo i criteri di valutazione delle correlazioni genetiche (contenuto G + C del DNA, ibridizzazione del DNA, etc.) hanno permesso la revisione tassonomica della famiglia *Neisseriaceae* e indotto a considerare *B.* come un sottogenere di *Moraxella* per includervi la specie *B. catarrhalis* e le cosiddette «false neisserie» oggi denominate *B. caviae*, *B. ovis* e *B. cuniculi*.

Le differenze tra generi e sottogeneri sottoposti a revisione emergono dai pochi caratteri riportati in tab. I.

Nell'ambito del sottogenere *Branhamella* la specie di interesse medico è *B. catarrhalis*, sia perché componente della flora microbica «commensale» della cavità nasale dell'uomo, sia perché ritrovata in processi infiammatori delle vie respiratorie e in infezioni sistemiche, ove, tuttavia, il

TAB. I. CARATTERISTICHE DIFFERENZIALI TRA I GENERI *NEISSERIA*, *MORAXELLA* E *BRANHAMELLA*

Caratteri	Genere *Neisseria*	Genere *Moraxella*	
		sottogenere *Moraxella*	sottogenere *Branhamella*
Morfologia cellulare	cocchi *	bastoncelli	cocchi
Ossidasi	+	+	+
Catalasi	+	+	+
Presenza di anidrasi carbonica	+	−	−
Produzione di acido dal glicoso	+	−	−
Nitritoriduzione	+	−	+/−
Contenuto G+C del DNA in moli %	46,5-53,5	40,0-47,5	40,0-47,5

* A eccezione di *N. elongata*

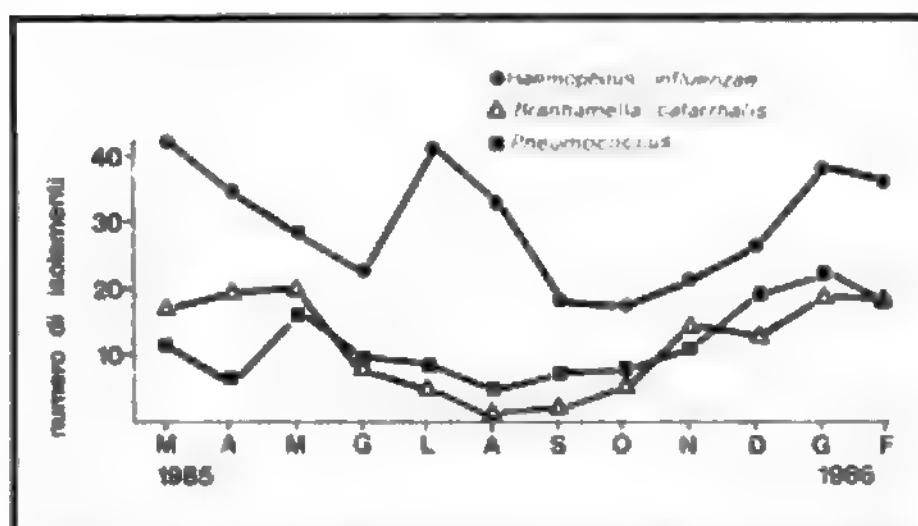



Fig. 1. Isolamenti mensili da pazienti ospedalizzati per sindromi infiammatorie broncopolmonari. (*Da «Communicable Disease Report», 1987*).

suo significato etiologico va verificato con prove che non si limitino all'osservazione della morfologia, in tutto simile a quella delle neisserie.

Gli elementi batterici di questa specie si presentano come piccoli cocchi (0,6-1,0 μm) generalmente appaiati, non mobili, con *cell wall* di tipo gramnegativo, ma con tendenza a resistere alla decolorazione; non formano capsula, ma spesso possiedono fimbrie. Sono aerobi e generalmente non richiedono un'atmosfera arricchita di CO_2; l'*optimum* di temperatura per la crescita corrisponde a 33-35 °C. Sono chemorganotrofi e non producono acidi dai carboidrati. Crescono bene sia sul comune agar-sangue, ove non provocano emolisi, sia su altri terreni, come il Mueller Hinton con 0,5% di estratto di lievito; non sviluppano pigmento e danno colonie non aderenti al terreno, opache e friabili, del diametro di circa 2,0 mm nelle 48 h, emisferiche, con tendenza all'appiattimento per prolungata incubazione. Ansate della patina colturale, raccolte per allestire sospensioni in soluzione fisiologica, fanno rilevare tendenza all'agglutinazione spontanea.

Microrganismi di questa specie vengono isolati comunemente dalla cavità nasale dell'uomo che è considerata come il loro principale habitat naturale; non rara è la loro presenza, con lo stesso significato ecologico, in sede faringea: essi infatti sono definiti come «parassiti ben adattati all'ospite umano che raramente provocano malattia».

Documentazioni sul ruolo patogeno di *B. catarrhalis* come «invasore extranasale» sono state raccolte in gran numero (oltre a quelle di Coffry *et al.* [1967] relative a casi di otite media nell'infanzia) e riguardano sinusiti mascellari, meningite, bronchiti, polmoniti e persino infezioni sistemiche in ospiti immunocompromessi. Uno studio particolarmente interessante svolto di recente su un numero rilevante di pazienti di età e sesso diversi, quasi tutti ospedalizzati per sindromi infiammatorie broncopolmonari, ha permesso di rilevare la frequenza del coinvolgimento di *B. catarrhalis*, da sola e in associazione con *Haemophilus influenzae* e *Streptococcus* (*Pneumococcus*) *pneumoniae*, in tale patologia, e le oscillazioni stagionali del suo riscontro (fig. 1).

In questa stessa indagine, nel 53% dei casi sono stati isolati ceppi di *B. catarrhalis* dotati di β-lattamasi; si tratta di un dato assai importante per la scelta della terapia antibiotica delle forme cliniche sostenute da tale microrganismo. Vanno utilizzati farmaci resistenti alle β-lattamasi, ivi incluse la tetraciclina e l'eritromicina (sempre che se ne controlli *in vitro* l'attività sui ceppi isolati), mentre viene sconsigliato l'uso del cotrimossazolo, sia per la resistenza di *B. catarrhalis* al trimetoprim, sia per la dubbia penetrazione del sulfametossazolo in alcuni comparti mucocellulari. Recentemente è stata introdotta con successo in terapia l'associazione amoxicillina-ac. clavulanico.

Bibliografia

Bøvre K., *Genus II. Moraxella*, in *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*, I, 1984, Williams & Wilkins, Baltimore, pp. 290-303.
Mannion P. T., *Communicable Disease Report, 87/06*, 1987, PHLS, London.
Smith J. M. B., Lockwood B. M., *J. Hosp. Infect.*, 1986, 7, 277.
Stobberingh E. E., Davies B. I., van Boven C. P. A., *J. Antimicrob. Chemother.*, 1984, **13**, 55.

GIUSEPPE CAROLI

BRETILIO: v. ANTIARITMICI*; IPOTENSIVE SOSTANZE (VIII, 501).

BRILL-SYMMERS, MALATTIA DI [v. vol. III, col. 207]

Per *malattia di Brill-Symmers*, indicata spesso anche come *linfoma follicolare* o *linfoma gigantofollicolare*, si intendeva, fino a qualche anno fa, una linfopatia sistemica, con prevalente interessamento dei linfonodi e della milza, caratterizzata da un'iperplasia, anche molto marcata, dei follicoli linfatici. Tale definizione derivava da diverse osservazioni istopatologiche che, nell'ambito delle linfopatie sistemiche, oltre al morbo di Hodgkin, al linfosarcoma e al sarcoma a cellule reticolari, avevano distinto questa varietà, poco frequente e dominata dalle lesioni gigantofollicolari. Non tutti gli AA. erano concordi sulla natura, benigna o maligna, dell'affezione; infatti, anche se alcuni istopatologi consideravano la m. di B.-S. un linfoma maligno senza eccezioni, altri sottolineavano il decorso relativamente benigno della linfopatia sistemica.

TAB. I. DIAGNOSI DIFFERENZIALE TRA LINFOMA CENTROBLASTICO-CENTROCITICO E IPERPLASIA FOLLICOLARE LINFATICA
(da Lennert, 1983)

Caratteri istologici	Linfoma centroblastico-centrocitico follicolare	Iperplasia follicolare linfatica
Struttura linfonodale	distrutta	per lo più conservata
Istiocitosi dei seni	–	spesso +
Follicoli		
nel tessuto perinodale	frequenti	molto rari
struttura zonale	sempre assente	frequente
mitosi	per lo più rare	per lo più numerose
precipitati proteici	praticamente assenti	frequenti
Citologia dei follicoli		
centrociti	numerosi	relativamente scarsi
centroblasti	quasi sempre scarsi	spesso molto numerosi
macrofagi («cielo stellato»)	assenti o rari	spesso numerosi
Tessuto interfollicolare	monomorfo a piccole cellule	talora polimorfo
Citologia del tessuto interfollicolare (linfociti esclusi)		
plasmacellule	– o (+)	spesso +
immunoblasti	–	talora +
granulociti neutrofili	–	talora +
eosinofili	talora (+)	talora +
mastociti	talora (+)	talora +

Le successive classificazioni istopatologiche dei linfomi (v.) hanno tuttavia chiarito che, per i diversi istotipi di linfomi diffusi, esistono forme «follicolari» o meglio «nodulari», la cui evoluzione clinica è spesso meno aggressiva delle forme diffuse. Così, Rappaport ha proposto una classificazione dei diversi tipi citologici dei linfomi maligni, ognuno dei quali può presentarsi nella forma diffusa o in quella nodulare o follicolare.

Successivamente, Lennert ha individuato e caratterizzato, con metodi citochimici e ultrastrutturali, le cellule specifiche dei centri germinativi iperplastici dei tessuti linfoidi, cellule che sono state definite *centroblasti* e *centrociti*. I centroblasti posseggono un sottile citoplasma basofilo e un nucleo rotondeggiante, con nucleoli multipli di media grandezza. I centrociti posseggono scarso citoplasma, colorabile molto debolmente, e pertanto quasi non visibile, nuclei irregolari, talora indentati. I centroblasti, e ancor più i centrociti, posseggono il recettore per la frazione C3 del complemento.

Così, le più recenti classificazioni istopatologiche dei linfomi maligni, basate anche su criteri immunologici, come la classificazione di Kiel, non considerano più la m. di B.-S. come un'entità a se stante.

Tra le forme nodulari con cui i diversi tipi di linfomi maligni si possono presentare, il linfoma maligno centroblastico-centrocitico rappresenta la forma più chiaramente correlabile alla cosiddetta m. di B.-S.: si tratta, infatti, di un linfoma a cellule B, che deve esser distinto dall'iperplasia follicolare linfatica benigna (tab. I) e che presenta una prognosi migliore tra tutti i linfomi (v.) non leucemici a basso grado di malignità.

Bibliografia

Gérard-Marchant R., Hamlin I., Lennert K. *et al.*, *Lancet*, 1974, **2**, 406.
Lennert K., Stein H., *Istopatologia dei linfomi non-Hodgkin*, 1983, Piccin, Padova.
Lukes R. J., Collins R. D., *Cancer*, 1974, **34**, 1488.
Rappaport H., Winter W. J., Hicks E. B., *Cancer*, 1956, **9**, 792.
Rilke F., Pilotti S. *et al.*, *J. Clin. Pathol.*, 1978, **31**, 1009.

LAURA CONTI

BROMOCRIPTINA

F. *bromocriptine*. - I. *bromocriptine*. - T. *Bromokriptin*. - S. *bromocriptina*.

Struttura

La bromocriptina (2-Br-ergocriptina) è un derivato degli alcaloidi della segale cornuta e più precisamente del D-ac. lisergico; la molecola è alogenata con 1 atomo di Br in posizione 2. Il suo sale con l'ac. metilsolfonico è noto con la sigla CB-154 ed è stato introdotto in terapia con il nome depositato Parlodel® e il norme generico *bromocriptina*.

Meccanismo d'azione

Le proprietà farmacologiche dei derivati dell'*ergot* dipendono principalmente dalla loro interazione con i recettori dopaminergici, adrenergici e serotoninergici: infatti, nel nucleo ergolinico si può ravvisare la struttura della dopamina (fig. 1), della noradrenalina (NA) e della serotonina (5-HT). Le modificazioni strutturali dovute ai diversi sostituenti della molecola di base determinano l'affinità con cui il composto interagisce con i diversi tipi e sottotipi recettoriali e il suo comportamento da agonista o antagonista; in particolare, per quanto riguarda la b., l'atomo di Br in posizione 2 conferisce alla molecola spiccate proprietà di agonista della dopamina con una preferenza per i recettori D_2. La b. possiede anche una debole attività antagonista a livello dei recettori 5-HT e dei recettori alfa-adrenergici, ma, di fatto, tutte le sue azioni farmacologiche dipendono dalla stimolazione dei recettori dopaminergici del S.N.C., del sistema cardiovascolare, dell'asse ipotalamo-ipofisi e del tratto gastrointestinale.

Indicazioni terapeutiche

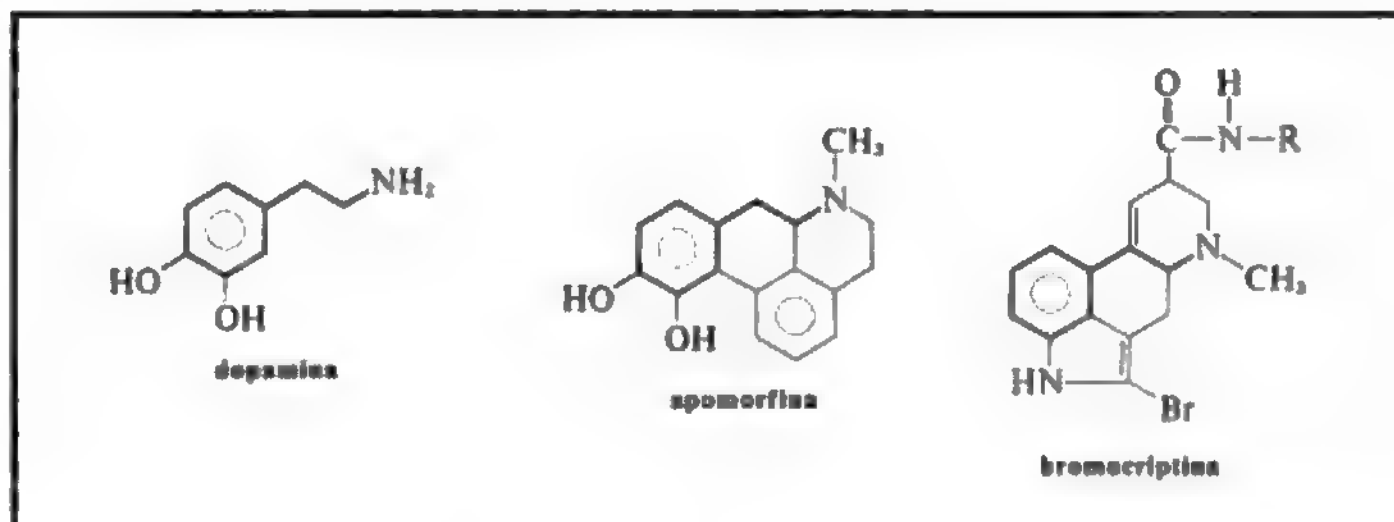
Iperprolattinemia-amenorrea-galattorrea. – Un'eccessiva secrezione di prolattina è un fenomeno comune ed è spesso causa di ipogonadismo, sterilità, galattorrea e diminuzione della *libido*, sia nel maschio che nella femmina. L'iperincrezione dell'ormone può essere sostenuta da un macroadenoma o da un microadenoma delle cellule lattotrope o da eventi che causino una soluzione di continuità nella comunicazione tra S.N.C. e ipofisi (ad es., lesioni del peduncolo ipofisario o tumori ipotalamici). Si definiscono *idiopatiche* le iperprolattinemie in cui non siano dimostrabili segni clinici di compromissione ipotalamica e/o ipofisaria, sebbene, in questi casi, non possa essere esclusa *a priori* la presenza di un microprolattinoma non radiologicamente individuabile o ancora in fase di sviluppo. Inoltre, elevati livelli circolanti di prolattina sono fisiologici nel III trimestre di gravidanza e nel puerperio.

Fin dal 1676, Dodart descrisse l'inibizione della lattazione dopo ingestione di segale cornuta e nel 1954 fu suggerito che questo fatto dipendesse da diminuita secrezione di prolattina; in seguito, con il progredire delle conoscenze sui meccanismi di controllo della secrezione dell'ormone,

Fig. 1. Analogia di struttura tra dopamina, apomorfina e b.

dopamina

apomorfina

bromocriptina

divenne chiaro che tutti i farmaci dotati di attività dopaminergica mostrano proprietà antiprolattinemiche. La ricerca, fin dagli anni '60, si rivolge verso composti derivati dall'*ergot* dotati di attività antiprolattinica, ma virtualmente privi di azioni uterotoniche e vascolari. La b. è stata il prototipo di questi farmaci e si è dimostrata attiva nell'inibire le iperprolattinemie fisiologiche e patologiche, in seguito a somministrazione sia acuta che cronica. La sua azione è accompagnata da scomparsa della galattorrea, amenorrea e impotenza e dal ripristino della *libido* e della fertilità qualora queste manifestazioni siano presenti. La terapia con b. causa anche una riduzione della massa adenomatosa nella maggior parte dei pazienti con estensione soprasellare del tumore e nel 75% circa di quelli con adenoma intrasellare. Alla sospensione della terapia, nel 20% circa dei pazienti, si assiste a soppressione stabile della secrezione di prolattina. Le dosi terapeutiche variano da 5 a 10 mg/*die* ripartiti in 2-4 somministrazioni. Questo regime deve essere raggiunto incrementando progressivamente il dosaggio giornaliero, a partire da 1,25 mg, 2 volte al giorno, durante la 1ª settimana, seguiti da 1,25 mg, 3 volte al giorno, durante la 2ª settimana; da 2,5 mg, 2 volte al giorno, durante la settimana successiva, e oltre, se necessario, a seconda della responsività individuale. Qualora si verificassero effetti collaterali non sopportati dal paziente, il dosaggio deve essere ridotto a quello precedente accettabile, e quindi aumentato con cautela a intervalli meno frequenti. Attualmente esiste un preparato «ritardo» a base di b. (Parlodel®) che permette di raggiungere la concentrazione plasmatica terapeutica entro le prime 4 h dalla somministrazione e il cui effetto permane per 28-42 giorni dall'iniezione. V. anche: PROLATTINA, *iperprolattinemie* (XII, 1103).

Acromegalia. – In una percentuale del 50-60% dei pazienti acromegalici la somministrazione di farmaci dopaminagonisti causa una riduzione dei livelli circolanti di ormone somatotropo (GH), contrariamente a quanto accade nel soggetto normale, in cui essi stimolano l'increzione di GH. Questo effetto paradosso è evidenziabile con i farmaci dopaminagonisti diretti, ma non con quelli indiretti. La terapia con b. è raccomandata soprattutto quanto siano presenti estensione soprasellare del tumore e alterazione del campo visivo. Le dosi normalmente impiegate variano da 10 a 60 mg/*die* suddivise in più somministrazioni. È consigliabile iniziare con dosi giornaliere di 1,25-2,5 mg, che vanno incrementate progressivamente allo scopo di ridurre al minimo gli effetti collaterali. La sospensione del trattamento è seguita da un rapido ritorno ai livelli ormonali pre-terapia. Talvolta si assiste a un miglioramento dei sintomi dell'acromegalia anche in assenza di una normalizzazione delle concentrazioni plasmatiche di GH, fenomeno che potrebbe implicare un effetto del farmaco esplicato prevalentemente sulla frazione circolante di GH dotata di maggior attività biologica (*little GH*). I dati sulla riduzione della massa tumorale causata dalla b. sono pochi e contrastanti: è comunque certo che l'inibizione della secrezione ormonale è un requisito necessario, ma non sufficiente, perché si esplichi il suo effetto antitumorale.

Morbo di Parkinson. – Lo studio dei farmaci dopaminergici come agenti terapeutici nel morbo di Parkinson prese avvio all'inizio degli anni '60, dopo la scoperta del ruolo neurotrasmettitore svolto dalla dopamina nel S.N.C. e della sua carenza nel cervello dei pazienti parkinsoniani. Il primo composto a essere usato fu la L-DOPA, precursore della dopamina, che in seguito venne associato a inibitori periferici della sua decarbossilasi. L'uso dei farmaci dopaminagonisti diretti, e in particolare della b., è più recente; il principale vantaggio terapeutico conseguente all'uso di questo farmaco è quello di permettere un migliore controllo della malattia nei pazienti che presentano frequentemente il fenomeno *on-off* o che non traggono sufficiente beneficio dalla terapia con L-DOPA da sola o in combinazione con inibitori della decarbossilasi periferica e nella forma iniziale della malattia. Il dosaggio richiesto varia da 7,5 a 60 mg/*die*, a seconda della responsività individuale e deve essere raggiunto gradualmente con piccoli incrementi giornalieri. I risultati clinici ottimali si ottengono associando dosi submassimali di b. e di L-DOPA, il che permette di ridurre notevolmente l'incidenza di effetti collaterali. V. anche: PARKINSON, MORBO DI, *terapia* (XI, 1156).

Effetti collaterali

La b. è abitualmente ben tollerata fino a dosaggi di 5-7,5 mg/*die*. L'effetto collaterale più comune è la nausea, spesso accompagnata da vomito, la cui incidenza può essere ridotta (nel trattamento dei pazienti parkinsoniani) dalla contemporanea somministrazione di domperidone, un bloccante dei recettori dopaminergici periferici. Meno frequentemente si assiste all'insorgere di vertigini, ipotensione ortostatica, cefalea, crampi muscolari, secchezza delle fauci, sedazione, allucinazioni visive e uditive, costipazione e vasocostrizione delle estremità. Dosi elevate possono indurre aritmie cardiache e sono state segnalate discinesie nei pazienti parkinsoniani.

Bibliografia

Berde B., Schild O. eds., *Ergot Alkaloids and Related Compounds*, 1978, Springer, Berlin.
Goodman & Gilman, *Le basi farmacologiche della terapia*, 1987, Zanichelli, Bologna.
Muller E. E., Nisticò G., Scapagnini U., *Neurotransmitters and Anterior Pituitary Function*, 1977, Academic Press, New York.

SILVANO CELLA

BRONCHIETTASIE [v. vol. III, col. 268]

SOMMARIO

Premessa

Le *bronchiettasie* sono costituite da alterazioni morfologiche delle vie aeree (dilatazioni, ettasie o sfiancamenti delle pareti bronchiali), che determinano ristagno di muco, infezioni broncopolmonari recidivanti e frequenti episodi emoftoici.

Alcune b. sono di tipo *congenito*, nel senso che sono presenti fin dalla nascita e si mettono in evidenza immediatamente dopo i primi atti respiratori. Sono dovute a cause genetiche e si identificano con le b. su base malformativa. Altre b. sono di tipo *acquisito*, poiché si determinano in varie età della vita e sono generalmente conseguenti ad affezioni flogistiche broncopolmonari.

La distinzione tra b. congenite e acquisite non è sempre agevole, perché il formarsi di b. in età avanzata e in modo lento e progressivo non esclude l'esistenza di cause genetiche predisponenti alla loro formazione.

Nel corso degli ultimi anni, le conoscenze sugli aspetti ultrastrutturali e sull'attività funzionale delle ciglia, hanno consentito di ricostruire i meccanismi patogenetici che sono alla base della formazione delle b. nella sindrome di Kartagener.

Ciò consente di riconsiderare la patogenesi della maggior parte delle b. alla luce delle attuali acquisizioni su struttura e funzioni delle ciglia dell'epitelio bronchiale.

Ciglia dell'epitelio bronchiale: struttura e funzioni

Aspetti ultrastrutturali

In sezione trasversale (fig. 1), ogni ciglio appare costituito da 9 coppie di microtubuli periferici e da una coppia di tubuli centrali, tutti circondati da una membrana che è estensione della membrana cellulare (assonema). Per convenzione, nelle coppie di microtubuli periferici si indica con A il microtubulo interno (subfibra A) e con B quello esterno (subfibra B). Esistono 3 tipi di legami tra i vari microtubuli: *a*) legami di nexina (*nexin links*), tra il microtubulo B di una coppia e il microtubulo A della coppia adiacente; *b*) ponti radiali (*radial spokes*), tra le coppie periferiche e la coppia centrale; *c*) bracci di dineina (*dynein arms*), tra coppie di microtubuli periferici.

Dal punto di vista biochimico, i microtubuli sono costituiti da proteine di piccole dimensioni e struttura monomerica, dette *tubuline* (tubulina alfa e beta o A e B = p. m.: 55.000-60.000). Si è ritenuto per qualche tempo che la tubulina A corrispondesse alla subfibra A e la tubulina B alla subfibra B, ma successive ricerche hanno dimostrato che entrambe le proteine sono presenti nei diversi microtubuli. I monomeri, infatti, si uniscono in dimeri, e questi in lunghi filamenti disposti come grani di rosario per formare le protofibrille: 10-13 protofibrille, disposte a spirale, danno origine a un microtubulo. Più precisamente, la sottofibra A è un microtubulo composto di 13 protofilamenti; la subfibra B è più breve e ha solo 10 o 11 protofilamenti, cosicché giace lungo la subfibra A come un cilindro incompleto.

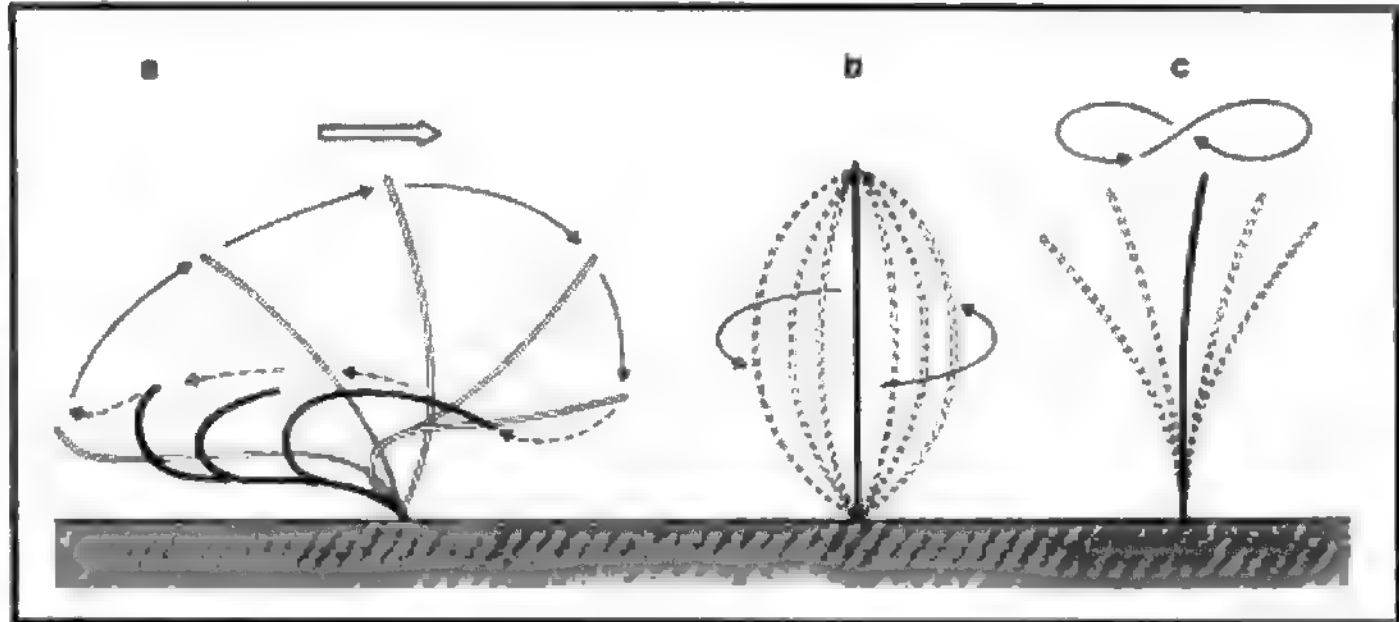
La *dineina* (p. m.: 600.000) è la proteina isolata dai bracci laterali delle coppie di microtubuli periferici. Le molecole di dineina sono disposte lungo la sottofibra A in due file diversamente orientate. I due bracci (interno ed esterno) si rivolgono verso la sottofibra B della doppietta adiacente, formando un ponte tra i microtubuli. La dineina dimostra attività ATPasica. L'energia necessaria per il movimento ciliare è fornita, infatti, come in altri processi cellulari, dalla scissione per idrolisi dell'ATP in ADP e ac. fosforico: l'enzima che nelle ciglia compie l'idrolisi dell'ATP è la dineina.

Fig. 1. In sezione trasversale ogni ciglio appare composto da nove coppie di microtubuli periferici e da una coppia di tubuli centrali, unite tra loro da tre tipi di legami: ponti radiali, legami di nexina e bracci di dineina. L'asse del ciglio attraversa la coppia di tubuli centrali ed è parallelo a un ponte radiale che appartiene alla coppia di microtubuli indicata con il numero 1. Per convenzione la numerazione procede fino a 9 in senso orario.

Aspetti funzionali

Il movimento ciliare (fig. 2) è piuttosto complesso, molto più del battito di un semplice flagello (quale la coda dello spermatozoo) o della contrazione di una fibrocellula muscolare. Esso avviene sempre in un piano perpendicolare a quello che congiunge i due tubuli centrali (*asse del ciglio*: la coppia di microtubuli periferici il cui ponte radiale è attraversato dall'asse del ciglio è indicata come coppia numero 1) e in due fasi ben distinte: una fase di piegamento, lenta, durante la quale il ciglio si dispone parallelamente alla superficie epiteliale e una fase di rialzamento rapida, durante la quale avviene anche lo spostamento del fluido nel quale le ciglia battono.

Va precisato, però, che il piegamento e il rialzamento del ciglio non avvengono in un piano esattamente perpendicolare alla superficie mucosa, ma con un movimento di tipo rotatorio, ellittico, paragonabile a quello di una frusta. Perché ciò avvenga, è necessario che l'attacco dei bracci di dineina alla coppia di tubuli adiacente avvenga progressivamente dal basso verso l'alto lungo i microtubuli e, in rapida sequenza, dalla coppia di microtubuli periferici, indicata convenzionalmente con il numero 1, sino alla coppia

Fig. 2. Il movimento ciliare avviene in un piano perpendicolare alla superficie mucosa, in modo grossolanamente ellittico. In una prima fase, lenta, si ha il piegamento del ciglio e in una seconda fase, rapida, il suo rialzamento. Durante la fase rapida si ha lo spostamento del muco. In *a*) è rappresentato schematicamente il normale movimento di piegamento e rialzamento ciliare; in *b*) e *c*) movimenti vibratori e oscillatori del tutto inefficaci nel trascinamento del muco.

di microtubuli numero 9. È stato dimostrato che il piegamento e il rialzamento del ciglio sono la risultante di uno scivolamento dei microtubuli su se stessi.

Ogni cellula ciliata delle vie aeree contiene circa 200 ciglia, disposte in file parallele, le quali si piegano e si rialzano in modo coordinato e costante. La frequenza del battito ciliare è di circa 10-30/sec (600-1800 battiti/min) e il movimento ciliare è di tipo metacronale, nel senso che ogni fila di ciglia parallele batte una frazione di secondo dopo la fila precedente e una frazione di secondo prima di quella seguente. Non tutte le ciglia vengono quindi stimolate contemporaneamente e il movimento metacronale — che ha fatto paragonare la superficie delle vie aeree a un campo di grano battuto dal vento — consente lo spostamento graduale e costante del film mucoso sulle ciglia.

Non è ancora esattamente noto come avvenga la trasmissione dello stimolo tra le singole ciglia e tra file parallele di ciglia. Attualmente è noto soltanto che ciglia isolate, insieme al proprio corpuscolo basale, dal corpo cellulare conservano la capacità di movimento finché le riserve di energia lo consentono. La distruzione con glicerina della membrana periciliare, invece, rende le ciglia immobili. Ciò è comprensibile, perché, in condizioni normali, l'energia (ATP) prodotta dai mitocondri che abitualmente si trovano alla base del ciglio, in corrispondenza del corpuscolo basale, viene trasmessa all'assonema attraverso la membrana periciliare. Una delle funzioni della membrana ciliare consiste quindi nel mantenere intorno all'assonema una concentrazione ottimale di ATP, oltre che di ioni calcio e magnesio.

Patogenesi della sindrome di Kartagener

Alcuni anni fa (1975) esaminando due fratelli ricoverati in una clinica per lo studio dell'infertilità maschile, Afzelius *et al.* segnalarono che gli spermatozoi dei due pazienti erano vivi e metabolicamente normali, ma del tutto immobili. Dei due fratelli, uno era affetto da sindrome di Kartagener completa (*situs viscerum inversus*, b., sinusite e/o poliposi nasale) e l'altro da broncopatia cronica e infezioni recidivanti broncopolmonari.

L'alterazione ultrastrutturale dimostrata negli spermatozoi immobili consisteva in assenza dei bracci contrattili di *dineina*. Poiché la struttura delle ciglia dell'epitelio respiratorio è del tutto simile a quella degli spermatozoi, Afzelius *et al.* valutarono la depurazione mucociliare del paziente affetto da sindrome di Kartagener e di un altro con immobilità spermatica: entrambi i soggetti dimostrarono di avere una clearance mucociliare estremamente ridotta e — dato particolarmente significativo — un trasporto mucociliare estremamente lento dimostrò anche il fratello del paziente con sindrome di Kartagener ed egli stesso affetto da immotilità spermatica.

Gli stessi AA. suggerirono che sia la sindrome di Kartagener che l'immotilità spermatica fossero dovute a un comune deficit genetico, la *carenza di dineina*, la proteina contrattile che consente il movimento delle ciglia, flagelli e strutture simili dell'organismo (fig. 3).

Poiché, non solo la mucosa tracheobronchiale, ma anche quella nasofaringea, quella dei seni paranasali e delle tube auricolari sono ricoperte da epitelio cilindrico ciliato, l'alterata motilità ciliare da carenza congenita di dineina si riflette a carico di diversi organi e rende ragione della triade sintomatologica descritta da Kartagener, nonché di altri sintomi.

Le *b.*, ad es., non sono di tipo congenito, come ritenuto per molto tempo, e inizialmente sostenuto dallo stesso Kartagener, ma di tipo acquisito. Il mancato trasporto di muco nelle vie aeree determina ristagno di secrezioni e sovrainfezioni batteriche, che, sin dai primi anni di vita, provocano ettasie più o meno gravi ed estese dell'albero bronchiale. La conferma proviene dall'osservazione di bambini con destrocardia o *situs viscerum inversus*, nei quali, nei primi mesi di vita, non sono dimostrabili ettasie bronchiali, mentre le alterazioni si instaurano e divengono progressivamente più estese in tempi successivi.

La *sinusite* frontale e paranasale, la poliposi nasale (espressione di flogosi cronica della mucosa), la rinofaringite cronica, l'otite media, tutte varianti dell'originaria triade e descritte frequentemente in associazione al *situs viscerum inversus* e alle b., trovano verosimile spiegazione nella flogosi e nel ristagno di secrezioni che si osservano anche a livello delle primissime vie aeree. È significativo

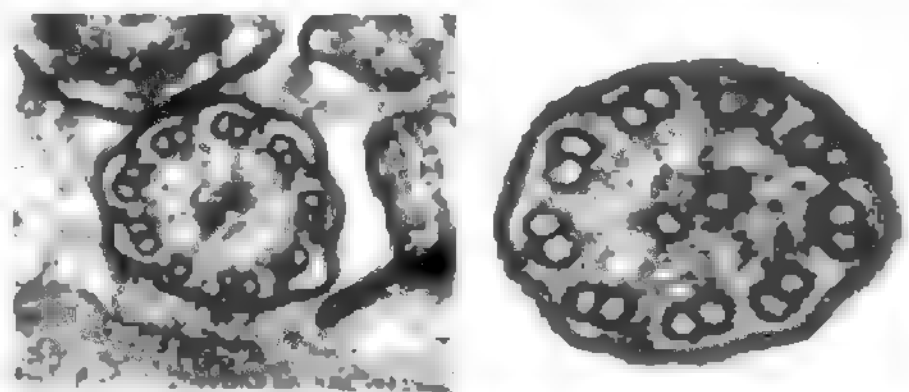



Fig. 3. *A sinistra*: normale struttura del ciglio in sezione trasversale. *A destra*: completa assenza dei bracci di dineina in un caso di sindrome di Kartagener.

osservare che in soggetti affetti da sindrome di Kartagener, la clearance mucociliare è ridotta o assente, non solo nella trachea e nei bronchi, ma anche a livello nasofaringeo.

Più complesso appare il ruolo del deficit di dineina nella patogenesi del *situs viscerum inversus*. Secondo Afzelius, il battito ciliare, che già nell'embrione ha un preciso orientamento, è responsabile della destrorotazione che l'*archenteron* primitivo subisce durante la vita embrionaria. Indagini sperimentali hanno dimostrato che se si arresta lo sviluppo di alcune larve mediante congelamento, si assiste ad arresto del battito ciliare e, con elevata frequenza, al verificarsi di *situs viscerum inversus*. Pertanto è verosimile pensare che in soggetti con alterato o assente battito ciliare per deficit congenito di dineina, gli organi sovra- e/o sottodiaframmatici subiscano una rotazione «a caso», determinando in alcuni casi solo destrocardia, in altri sinistrorotazione cardiaca e polmonare, in altri *situs viscerum inversus* totale.

L'ipotesi della «rotazione a caso» dell'intestino primitivo in assenza di battito ciliare, suggerisce una considerazione di notevole importanza clinica: almeno la metà dei soggetti portatori del deficit congenito di dineina, e quindi con «immotilità ciliare», non ha destrocardia o *situs viscerum inversus*, ma ha egualmente b., sinusite, otite o anche solo bronchite cronica. In effetti, familiari di pazienti con sindrome di Kartagener, apparentemente sani o affetti solo da bronchite cronica, dimostrano con frequenza statisticamente significativa, ridotto o alterato trasporto mucociliare e alterazioni ultrastrutturali delle ciglia. Dal punto di vista clinico, questi soggetti sono affetti da ipersecrezione bronchiale, tosse, otiti, broncopatie infettive recidivanti, e i maschi sono spesso infertili.

Quasi paradossalmente, alcuni AA. sostengono che la maggior parte delle b. non deriva da broncopatie croniche, ma sono gli episodi di broncopatia cronica (e le b.) a essere secondari ad alterata motilità ciliare, con conseguente ristagno di secrezioni nelle vie aeree.

Per quanto riguarda le altre *malformazioni* descritte in associazione alla sindrome di Kartagener, alcune di esse possono essere interpretate più come conseguenza di incompleto o ritardato sviluppo di alcuni organi, che come malformazioni su base genetica. Ne sono esempi l'*ipoevolutismo* somatico e psichico, l'*agenesia dei seni frontali* e *paranasali*, considerata come ritardata pneumatizzazione delle ossa craniche e il *deficit di IgA*.

Come è noto, quest'ultimo rappresenta la forma più frequente di deficit immunoglobulinico, poiché le IgA costituiscono la classe di immunoglobuline filogeneticamente più evoluta e sofisticata e, ontogeneticamente, esse giungono a completa maturazione solo dopo i primi anni di vita. I rapporti tra deficit di dineina e altri deficit immunologici ed enzimatici, tuttavia, non sono ancora esattamente definiti.

Del tutto recentemente, anche alcune alterazioni della chemiotassi e della fagocitosi leucocitaria e macrofagica — descritte nella sindrome di Kartagener — sono state connesse alla carenza di dineina, responsabile della ridotta motilità dei microtubuli e dei microfilamenti intracellulari.

È verosimile pensare che l'alterata attività fagocitica, unitamente al deficit di IgA, contribuisca a ridurre le difese polmonari verso le infezioni.

Prospettive di terapia

Poiché l'energia per il movimento ciliare è fornita dall'idrolisi dell'adenosintrifosfato (ATP), alcune esperienze sono state condotte — con l'intento di ripristinare la normale attività ciliare — aggiungendo *in vitro* ATP e ATPasi a ciglia ottenute per biopsia da mucosa bronchiale e nasale. L'azione di ATP e ATPasi, isolatamente o in combinazione, sembra efficace su campioni di mucosa ottenuti da soggetti con «ciglia immobili», da pazienti nei quali il movimento ciliare è solo ridotto e anche da individui sani. In pazienti affetti da bronchite cronica, con ridotto o alterato trasporto mucociliare, l'aggiunta di 10^{-6} g/ml di ATP e ATPasi riporta il movimento ciliare (osservato in microscopia a contrasto di fase) a valori normali.

I risultati ottenuti lasciano intravvedere la possibilità di stimolare anche le cellule spermatiche (i cui flagelli hanno lo scopo, non di spostare il fluido nel quale essi si muovono, come avviene per le ciglia, ma di costituire l'elemento propulsore delle cellule stesse), rendendo mobili gli spermatozoi di pazienti altrimenti infertili.

Nel campo delle *broncopatie croniche* e delle *sindromi bronchiettasiche*, le prospettive di terapia non sono meno suggestive. Pazienti con ridotta depurazione delle vie aeree per flogosi estesa e grave della mucosa bronchiale, rispondono in vario modo al trattamento con farmaci ciliostimolanti. Particolarmente efficaci risultano alcuni broncodilatatori (teofilline, fenoterolo, carbuterolo) capaci di incrementare sensibilmente il trasporto mucociliare. Non è ancora definito se ciò avvenga per azione diretta sul movimento o per modificazioni del fluido periciliare (aumento del flusso idrico, modificazioni della pompa del sodio). Effetto meno evidente, ma più costante e duraturo, inducono inoltre alcuni farmaci attivi sulla composizione biochimica del muco o sul metabolismo delle cellule mucosecernenti (bromexina, ambroxol, N-acetilcisteina).

Indagini cliniche controllate hanno dimostrato che la riduzione del trasporto mucociliare per discinesia ciliare è spesso un evento temporaneo, legato a iperproduzione e ristagno di muco nelle vie aeree e che tale situazione è reversibile dopo adeguato trattamento.

In conclusione, sino ad alcuni anni fa le b. erano considerate dipendenti da fattori malformativi su base genetica (e quindi del tutto inevitabili, perché legate alla costituzione del singolo individuo) o conseguenti ad alterazioni distrettuali pleuropolmonari, con alterazioni meccaniche delle normali strutture bronchiali.

Attualmente si ritiene che dei fattori genetici possano essere alla base dello sviluppo delle ettasie bronchiali, le quali, comunque, non sono mai presenti alla nascita, ma si sviluppano sempre dopo i primi atti respiratori. Tuttavia è stato anche dimostrato che l'estensione e la progressiva gravità delle b. sono strettamente dipendenti dal *ristagno di muco* nelle vie aeree e dai conseguenti *episodi infettivi* recidivanti, che distruggono le strutture anatomiche della parete bronchiale.

Una delle cause principali del ristagno di secrezioni nelle vie aeree è la ridotta motilità ciliare, congenita (primitiva) o acquisita (secondaria). Le *discinesie ciliari*, sia primitive che secondarie, sono probabilmente molto più frequenti di quanto sinora ritenuto e le indagini ultrastrutturali sulle ciglia, unitamente alla valutazione della depurazione mucociliare, possono svelare la causa di molte broncopatie croniche su base bronchiettasica. La prevenzione dell'ipersecrezione e la stimolazione del movimento ciliare con farmaci adeguati possono prevenire il ristagno di muco nelle vie aeree e il formarsi delle b.

Bibliografia

Afzelius B. A., *Science*, 1976, **193**, 317.
Argenziano A., D'Agostino F. *et al.*, *Arch. Monaldi*, 1979, **34**, 4.
Borgia G., Cocchiararo M. *et al.*, *Arch. Monaldi*, 1980, **35**, 257.
Camner P., Mossberg B., Afzelius B. A., *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1975, **112**, 807.
Kartagener M., *Beitr. Klin. Tuberc.*, 1933, **83**, 489.

Olivieri D., Marsico S. A. *et al.*, *Eur. J. Respir. Dis.*, 1983, 64 (Suppl. 128), 551.
Rossman C. M., Forrest J. B., Newhouse M. T., *Lancet*, 1980, 1, 1360.

DARIO OLIVIERI

Diagnostica per immagini

Le b. sono dilatazioni permanenti e irreversibili del calibro dei bronchi.

I segni clinici variano in rapporto alla gravità ed estensione delle lesioni e soprattutto all'associazione o meno del broncospasmo e della bronchite cronica; peraltro va ricordato che le b. possono essere asintomatiche: pertanto la diagnosi certa è sempre radiologica.

Negli ultimi 15 anni la diagnostica per immagini delle b., così come quella del torace in generale, ha subito importanti modificazioni e integrazioni metodologiche. Prendendo in esame le diverse metodologie, emerge che la broncografia, un tempo giudicata unico metodo certo di rappresentazione diretta delle b., vede oggi fortemente ridotto il proprio ruolo e impiego pratico.

Segni diretti e indiretti della diagnostica per immagini

Analizziamo in dettaglio i segni diretti e indiretti correlati con ciascuna metodologia oggi disponibile, seguendo un criterio logico di utilizzazione pratica.

I *segni diretti* sono sostanzialmente i seguenti.

a) *Trasparenze tubulari* definite da pareti bronchiali ispessite che si presentano con le classiche «strie a binario» (*tram-lines* degli AA. di lingua inglese). Per ragioni di geometria spaziale è più raro il riscontro dell'immagine tubulare vista d'infilata, come opacità anulare di calibro e spessore nettamente superiori a quelli dei bronchi normali, a contorni irregolari.

b) *Opacità tubulari* (a segmenti, «a v», «a y», ovalari, a semiluna) sono dovute a b. ripiene di secrezioni stagnanti. Fanno parte di queste forme il *broncocele* (grossolana cavità bronchiettasica più o meno ripiena di secrezioni mucose o di colonie fungine) e il *conglomerato mucoide* (*mucoid impaction* degli AA. di lingua inglese) costituito da un tappo mucoso di grosso calibro, molto denso, responsabile della dilatazione bronchiale e delle alterazioni parietali correlate (fig. 4).

La formazione del conglomerato mucoide è sostenuta da più fattori: una secrezione mucosa abnormemente viscosa e una clearance mucociliare alterata; il fenomeno è quindi facilmente riscontrabile nei soggetti bronchitici cronici, asmatici, enfisematosi.

c) *Opacità «ad alveare»*, per lo più localizzate, caratterizzate da reticolazioni a maglie più larghe e più spesse rispetto a quelle della «fibrosi allo stadio finale»: corrispondono alle b. cilindriche giustapposte e riprese d'infilata.

d) *Cavità multiple* di varie dimensioni, di diversa morfologia, raggruppate in territori più o meno estesi, circondate da tessuto fibrotico; alcune di esse possono presentare livelli idroaerei lentamente mobili nei diversi decubiti. Sono generalmente dovute a b. sacciformi o cistiche. I territori parenchimali peribronchiettasici presentano frequentemente alterazioni complesse costituite da opacità irregolari (dovute a fibrosi, flogosi cronica, focolai infartuali) alternate a bolle di enfisema parafibrotico.

Ovviamente i diversi segni diretti sopradescritti si possono trovare variamente combinati fra loro nello stesso quadro radiologico.

I *segni indiretti* sono i seguenti.

a) *Alterazioni della trasparenza polmonare* correlate con fenomeni diversi e complessi, quali: l'assenza congenita di parenchima polmonare, alveolite e interstiziopatia cronica, microemorragie, microinfarti, collassi e atelettasie, per lo più a piccoli focolai multipli.

b) *Modificazione del volume polmonare* e della sua *compliance* in rapporto all'inevitabile retrazione del territorio broncopolmonare interessato; il reperto, oltre che all'esame diretto, può essere meglio giudicato con le riprese funzionali in massima inspirazione ed espirazione. Possono coesistere territori di enfisema con significato di compenso o d'intrappolamento di aria.

c) *Alterazioni della vascolarizzazione*: possono costituire la prima spia di un territorio bronchiettasico clinicamente muto.

In un territorio bronchiettasico vi è oligoemia per ipossia, distruzione del letto capillare, endoarterite obliterante, enfisema; ne consegue una marcata riduzione di calibro delle strutture vascolari periferiche mentre risulteranno più abbondantemente perfusi i territori polmonari sani (fig. 5).

Metodologie di diagnostica per immagini

Diverse sono le metodologie di diagnostica per immagini capaci di far sospettare, attraverso i segni indiretti, o di

R L

Fig. 4. *In alto*: la tomografia tradizionale mostra conglomerati mucoidi di grandi dimensioni che determinano, in questo caso, una enorme dilatazione dei bronchi segmentari e subsegmentari del lobo superiore di destra e, in minor misura, dei corrispondenti di sinistra. *In basso*: la T.A.C. non aggiunge significativi elementi diagnostici ma documenta in modo eccellente la distribuzione spaziale delle lesioni già osservate alla tomografia tradizionale.

Fig. 5. *A sinistra*: la radiografia standard del torace dimostra un'estrema povertà di strutture vascolari nei campi medio e inferiore di sinistra: questo reperto, anche in assenza di sintomatologia clinica, deve far sospettare l'esistenza di un vasto territorio bronchiettasico responsabile della deviazione del flusso verso territori funzionalmente validi. *Al centro*: la scintigrafia conferma la carenza di perfusione nel campo medioinferiore di sinistra. *A destra*: la broncografia documenta in modo diretto le estese alterazioni bronchiettasiche dell'intero lobo inferiore.

documentare direttamente, le alterazioni bronchiettasiche nella loro morfologia, dimensioni, distribuzione e fenomeni associati.

Le esaminiamo secondo un criterio di utilizzazione pratica che segua la logica dell'impiego prioritario delle metodologie più semplici, meno invasive, meno costose.

a) La *radiografia standard del torace*, eseguita e letta con criteri moderni (v. RESPIRATORIO APPARATO; TORACE), rappresenta oggi il documento di prima istanza in grado di mostrare attraverso i segni indiretti, la presenza di b. in un determinato territorio (fig. 5, *a sinistra*). Essa presenta tuttavia limiti di definizione legati alla difficoltà di evidenziare alterazioni di lieve entità i cui segni diretti o indiretti siano di scarsa rilevanza. La *tomografia tradizionale* può costituire un utile complemento alla radiografia standard. Va notato che uno dei segni indiretti di comune riscontro nella radiografia standard è costituito dall'ipoperfusione distrettuale con conseguente ipertrasparenza del corrispondente territorio polmonare: questa semplice osservazione, in assenza di altri dati può risultare sufficiente per sospettare l'esistenza di b. (fig. 5, *a sinistra*).

b) La *scintigrafia perfusionale* costituisce una conferma di semplice realizzazione, per quanto aspecifica, della ridotta o assente vascolarizzazione di un territorio bronchiettasico (fig. 5, *al centro*).

c) La *xerotomografia* deve essere considerata, fino a oggi, la metodologia d'*imaging* in grado di fornire la più fedele documentazione anatomoradiologica delle alterazioni morfologiche e funzionali correlate con le b.: le peculiarità fisiche della metodologia (v. XERORADIOGRAFIA) consentono infatti di avere nella stessa immagine, e con elevata definizione, la rappresentazione diretta delle dilatazioni bronchiali nella loro forma, grado, estensione e distribuzione, nonché la documentazione delle alterazioni parenchimali e vascolari associate; questi ultimi dati costituiscono parametri di ordine funzionale di grandissima rilevanza clinica (fig. 6). Sebbene insuperata nelle sue capacità iconografiche, la xerotomografia è stata offuscata da alcuni fattori negativi (costi elevati, eccessiva irradiazione).

d) La *T.A.C.* ha assunto ormai un ruolo importante anche nell'*imaging* dell'albero bronchiale: essa può essere considerata oggi come il complemento diretto della radiografia standard e può sostituire integralmente la tomografia tradizionale col vantaggio di maggiore definizione spaziale, accuratezza e specificità; peraltro il suo costo permane notevolmente più elevato. Un limite tecnico è costituito dal tragitto obliquo od ortogonale di un gran numero di bronchi rispetto al taglio assiale della T.A.C. La semeiotica delle diverse forme anatomopatologiche è stata dettagliatamente descritta da Naidich *et al.* già nel 1982: essa non si discosta sostanzialmente dai «segni diretti» della radiologia convenzionale, ove si tenga presente il taglio assiale.

Risultano certamente meglio correlati i rapporti fra conglomerati mucoidi e albero bronchiale, specie se sono interessati bronchi di notevole calibro (fig. 4, *in basso*). Anche le alterazioni broncopolmonari correlate con turbe della ventilazione sono generalmente ben rappresentate: si tratta di aree di enfisema ostruttivo, collassi cicatriziali, opacità

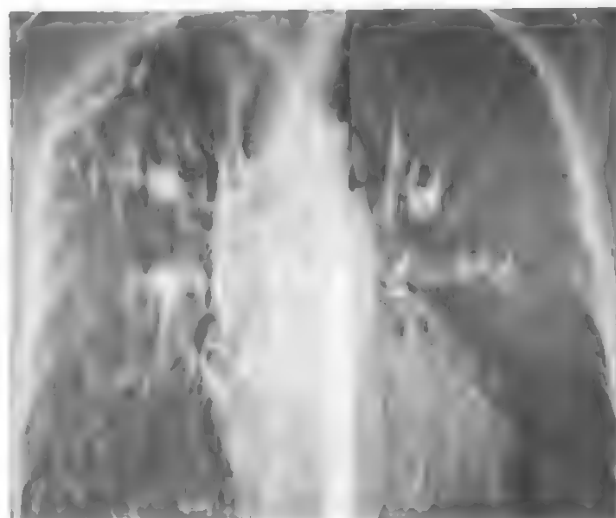



Fig. 6. La xerotomografia documenta in modo eccellente e contestualmente le estese alterazioni cisticobronchiettasiche nel campo inferiore di destra, il danno vascolare associato nello stesso territorio, la deviazione del flusso nei territori di riserva funzionale della metà superiore di sinistra.

retratte morfologicamente irregolari contenenti elementi bronchiettasici, broncogramma aereo bronchiettasico nel contesto di opacità disomogenee.

Quando le b. sono sostenute da ostruzioni bronchiali, le caratteristiche della stenosi a monte possono essere agevolmente evidenziate dalla T.A.C. con elevato grado di definizione e specificità.

Naturalmente, il grado di definizione della T.A.C. è inversamente proporzionale allo spessore di taglio. Ai fini di una completa esplorazione del polmone per la documentazione delle b. in esso contenute, si propone oggi un protocollo affidato alla T.A.C. ad alta definizione con tagli tomografici dello spessore di 1 mm per ogni centimetro, dall'apice al diaframma (Grenier *et al.*, 1986): in questo modo si ottiene una documentazione completa con una metodica non invasiva. Peraltro la metodica, pur presentando irradiazione e costi paragonabili alla broncografia, non raggiunge la stessa capacità iconografica. Essa presenta grossi limiti nella valutazione morfologica dei bronchi nelle porzioni prossimali e distali rispetto alle b.

Altrettanto importante è la T.A.C. nel valutare i segni della flogosi cronica e il danno funzionale bronchiale.

A vantaggio della T.A.C. restano il grande numero di informazioni collaterali ottenibili contestualmente nella stessa immagine riguardo al parenchima polmonare adiacente, alla pleura, al mediastino, e la non invasività della metodica.

e) La *broncografia* (fig. 5, *a destra*) resta in modo indiscusso la metodologia in grado di documentare le b. con il più elevato grado di sensibilità, specificità e accuratezza; essa definisce inoltre con grande precisione sede, morfologia ed estensione della lesione, contribuisce in modo determinante a stabilirne l'etiologia; documenta in modo incomparabile i segni diretti della flogosi bronchiale cronica, quasi sempre associati. Se opportunamente utilizzata è l'unica metodica d'*imaging* in grado di definire con grande accuratezza le alterazioni funzionali dell'albero bronchiale correlate con le b. (v. BRONCOGRAFIA; BRONCOGRAFIA*).

Gli svantaggi della broncografia sono correlati con: discreto grado d'invasività, dipendenza dall'abilità dell'operatore, corteo di manovre necessarie a portare il mezzo di contrasto nei bronchi, richiesta di collaborazione a un paziente che non gradisce affatto l'intera operazione.

f) L'*arteriografia bronchiale selettiva* o *superselettiva* può essere richiesta per lo studio di territori bronchiettasici in soggetti che presentino emottisi recidivanti. È noto, che i processi flogistici cronici peribronchiettasici provocano lo sviluppo di ricche anastomosi fra circolo sistemico (arterie bronchiali) e circolo funzionale (arterie polmonari). L'ipervascolarizzazione bronchiale che ne deriva può essere imponente, tanto da potersi osservare sull'arteriografia bronchiale selettiva un'opacizzazione retrograda massiva di rami dell'arteria polmonare. Il reperto è più comune nelle b. sacciformi e nei territori bronchiettasici molto estesi.

In ogni caso, l'esame angiografico darà dimostrazione dell'entità del circolo sistemico neoformato precisandone l'estensione, la sede, il flusso: tali elementi possono risultare preziosi per la diagnosi e per la decisione terapeutica in caso di emottisi gravi e recidivanti (embolizzazione terapeutica, intervento chirurgico).

Bibliografia

Grenier Ph., Maurice F. *et al.*, *Radiology*, 1986, **161**, 95.
Muller N. L., Bergin C. J. *et al.*, *Am. J. Radiol.*, 1984, **143**, 971.
Naidich D. P., McCauley D. I. *et al.*, *J. Comput. Assist. Tomogr.*, 1982, **6**, 437.
Parè e Fraser, *Diagnosi delle malattie del torace*, 1986, Verduci, Roma.

GIOVACCHINO PEDICELLI

BRONCHITI [v. vol. III, col. 317]

SOMMARIO

Introduzione

Gli ultimi decenni hanno visto realizzarsi notevoli progressi nelle nostre conoscenze su vari aspetti della bronchite cronica. La terapia è forse il settore nel quale le nuove acquisizioni sono state più rilevanti e più hanno inciso sui precedenti indirizzi. Ma non tutti i problemi del trattamento sono stati risolti e non sempre i risultati della cura appaiono concordanti e convincenti. Il fatto è che la b. cronica non è un'entità nosologica omogenea, e soprattutto non lo è la sua *forma ostruttiva*, la più comune e più grave, i cui confini con l'asma cronica e l'enfisema polmonare cronico, ai quali, peraltro, è spesso associata, sono molto indistinti. Buona parte delle incertezze e delle divergenze che ancora permangono in campo terapeutico traggono origine proprio dalla disomogeneità delle casistiche utilizzate nella sperimentazione.

V. anche: PNEUMOPATIA CRONICA OSTRUTTIVA.

Profilassi della bronchite cronica

Ferma restando la necessità assoluta dell'abbandono completo e definitivo del fumo, e della rimozione, la più larga possibile, di ogni altro agente irritante, gli sforzi in questi anni sono stati soprattutto rivolti a ridurre la frequenza, la gravità, la durata delle *riacutizzazioni della malattia*.

La *profilassi antibiotica* (v. BRONCHITE, *bronchite cronica* [III, 326]) che molte speranze aveva suscitato nel passato, viene oggi valutata con minor favore e da molti è sconsigliata. Tuttavia, quando altri provvedimenti sono falliti, la somministrazione mensile, nei mesi invernali, per 8-10 o più giorni al mese di ampicillina o amoxicillina, o eritromicina o tetraciclina o cotrimossazolo, può essere tentata per limitare l'attività di batteri patogeni presenti nelle vie aeree.

Si è invece sviluppato, almeno in alcuni paesi, l'impiego quotidiano, sempre nell'inverno, di *farmaci mucocinetici* per limitare il ristagno delle secrezioni bronchiali considerate un fattore favorente le flogosi. Risultati incoraggianti sono stati riferiti con N-acetilcisteina (200 mg × 2-3) o con ambroxol (75-90 mg/*die*) o con bromexina (8 mg × 3) o con sobrerolo (200 mg × 3).

Delle forme di *vaccinoprofilassi*, quella *antinfluenzale* rimane sempre valida.

La *profilassi antipneumococcica* si avvale oggi di un vaccino ricavato da 23 differenti sierotipi di pneumococco, non ancora disponibile in Italia. Peraltro i risultati meno favorevoli si registrano proprio nei soggetti anziani, che costituiscono la maggioranza dei bronchitici cronici. Comunque, nell'adulto va eseguita una sola volta nella vita, pena gravi reazioni secondarie alla vaccinazione.

Assai incerta è anche l'utilità del ricorso a *immunomodulatori* d'origine batterica e a *ormoni timici* o ai *corrispondenti composti di sintesi*.

Terapia della bronchite cronica

È intesa a rimuovere la componente reversibile della broncostruzione, a ridurre l'incremento e il ristagno delle secrezioni bronchiali, che avvengono di frequente nel corso della malattia e a controllare le infezioni batteriche.

Terapia broncodilatatrice

Cardine del trattamento della b. cronica, è il settore in cui si sono registrate le maggiori innovazioni grazie al recente apporto di numerose molecole della classe dei β_2-stimolanti, degli anticolinergici (v. BRONCODILATATORI*), dei teofillinici (v. TEOFILLINA, XIV, 1985), dei cortisonici. Ma prima di parlarne è bene ricordare che il loro largo impiego e i buoni risultati della cura sono stati resi possibili anche dal grande sviluppo che, contemporaneamente, ha avuto la terapia inalatoria. La deposizione del farmaco direttamente nei condotti aerei produce effetti dilatatori più rapidi, più selettivi, più consistenti, a dosi minime, sensibilmente inferiori a quelle necessarie *per os* e limita al massimo gli effetti collaterali indesiderabili.

Il più semplice, maneggevole nello stesso tempo efficace dispositivo di aerosolterapia è rappresentato da *aerosol predosati* in *bombolette pressurizzate*. Con tecnica adeguata il 10-15% della dose erogata raggiunge le vie aeree inferiori, che è la migliore resa oggi possibile con ogni tipo di aerosolterapia.

Per coloro che non realizzano l'indispensabile coordinazione tra erogazione e inalazione dell'aerosol è indicato l'uso di un *adattatore* che è una piccola camera di nebulizzazione applicata alla bomboletta. Spruzzato nell'adattatore, il farmaco viene poi comodamente inalato dal malato con i normali atti respiratori. Gli effetti terapeutici sono analoghi a quelli delle bombolette, ma diminuiscono quelli indesiderabili perché sono trattenute nell'apparecchio le goccioline più voluminose, che depositandosi nell'orofaringe sono responsabili di stomatiti, faringiti, laringiti, micosi orofaringee.

Nelle gravi ostruzioni bronchiali e per i malati che poco collaborano sono più indicati *nebulizzatori azionati da bombole di gas compresso* o *da compressori elettrici*. Anche in questi apparecchi vi è una significativa ritenzione di farmaco. Per compensarla, vari AA. consigliano di aumentare di 10-20 volte le dosi abitualmente somministrate con le bombolette. Tale incremento è però ritenuto ingiustificato da altri, che non hanno rilevato, a parità di dose erogata inizialmente, differenze fra bombolette e nebulizzatori nella quantità di farmaco effettivamente depositata nell'albero bronchiale.

La tecnica più idonea per un efficace nebulizzazione prevede che l'apparecchio sia attivato mediante un flusso di gas di almeno 6 l/min, la diluizione dei farmaci in non meno di 4-6 ml di soluzione fisiologica, l'arresto di tanto in tanto dell'aerosol, un'inalazione delle goccioline lenta e profonda, e infine l'uso del boccaglio in luogo della mascherina.

Con la sola eccezione dei teofillinici, tutti i broncodilatatori vengono oggi impiegati, elettivamente, per aerosol. Ciò è particolarmente vero per quelli del gruppo *β_2-stimolanti* (chiamati anche β_2-agonisti o β_2-adrenergici), i più efficaci fra quanti oggi disponibili, di prima scelta in ogni forma di ostruzione, e dotati di molteplici utili proprietà.

I prodotti di questa classe fino a oggi utilizzati sono numerosi, ma poco dissimili fra loro: il salbutamolo è meglio tollerato, il fenoterolo e il procaterolo sono forniti di una azione più prolungata e sono pertanto preferiti per la profilassi nelle crisi bronco-ostruttive notturne. Per l'elenco dei β_2-stimolanti e per i dosaggi medi nell'adulto, cfr. la tab. III della voce BRONCODILATATORI*.

In generale l'effetto broncolitico non supera le 4-6 h. Una buona broncodilatazione, costante nelle 24 h, quale è quella desiderabile, può pertanto essere realizzata soltanto con inalazioni ripetute entro questi intervalli e in tempi anche più ravvicinati se la broncostruzione è marcata. Il trattamento deve avere l'intento di prevenire ulteriori riduzioni del calibro bronchiale. La prescrizione «al bisogno» è da condannare: perché, di solito, il malato avverte la necessità del farmaco soltanto quando l'ostruzione ha raggiunto un certo grado; perché anche riduzioni modeste del diametro bronchiale possono favorire ulteriori peggioramenti, e perché nelle abituali condizioni di vita il malato è costantemente a contatto con fattori bronco-ostruttivi.

D'altra parte il trattamento per aerosol è molto ben tollerato: tremori, tachicardia, turbe del ritmo possono comparire soltanto con dosaggi elevati e in caso di età avanzata, di stati di ipossiemia pronunciata o di acidosi, di cardiopatie, di ipertiroidismo, o di contemporanea assunzione di teofillina. La loro incidenza cresce, però, se il farmaco è dato per via orale o parenterale.

La via *orale* è sempre di seconda scelta e va riservata ai soggetti che non tollerano l'aerosol o sono incapaci di eseguirlo correttamente. L'effetto broncolitico è più modesto, più tardivo, più incostante e richiede dosaggi 10-20 volte superiori a quelli necessari per via inalatoria.

La somministrazione *parenterale* riguarda soltanto qualche caso di emergenza.

Se ben tollerati ed efficaci i β_2-stimolanti il più delle volte vanno dati per anni. La lunga assunzione non induce, di solito, una significativa farmacoresistenza, almeno non tale da compromettere completamente e definitivamente l'efficacia della cura. Nei casi più sfavorevoli la somministrazione di corticosteroidi e altri provvedimenti possono ripristinare la sensibilità al medicamento (v. BRONCODILATATORI*).

1. Le *ostruzioni bronchiali* di *grado modesto* di solito non richiedono altri medicamenti oltre i β_2-agonisti. Ma in caso di insuccesso o di *broncostruzioni di grado maggiore* è necessario integrare la terapia con anticolinergici, teofillinici o corticosteroidi, singolarmente o in associazioni multiple.

Dei *farmaci anticolinergici* l'unico utilizzato è l'*ipratropium bromuro*, che si è dimostrato particolarmente efficace nella b. cronica, capace di effetti broncolitici anche in caso di fallimento dei broncodilatatori adrenergici. Ma la broncodilatazione è comunque più modesta e più lenta a manifestarsi. Di rado viene impiegato da solo. Il più delle volte è associato ad altri broncodilatatori. Viene somministrato soltanto per aerosol predosati (40 µg) o per nebulizzazione (500 µg) 4-6 volte al dì. A queste dosi gli effetti collaterali sono di solito modesti.

In sostituzione, o anche in combinazione con gli anticolinergici, ai β_2-stimolanti può essere somministrata la *teofillina*, soprattutto in presenza di crisi ostruttive notturne (v. TEOFILLINA, XIV, 1985). Con le formulazioni a lento rilascio, oggi disponibili, che costituiscono la modalità più idonea di trattamento teofillinico cronico, con 1 o 2 somministrazioni quotidiane, si possono realizzare concentrazioni ematiche ottimali del farmaco, costanti per tutte le 24 h.

Con tali composti è preferibile iniziare la terapia con bassi dosaggi, 400 mg/*die* suddivisi in 1 o 2 somministrazioni secondo il prodotto, ed eseguire dopo 3 giorni un dosaggio della teofillinemia, aggiustando la dose in base ai tassi riscontrati. Dopo altri 3 giorni un nuovo controllo permetterà di valutare la necessità o meno di ulteriori modificazioni. In ogni caso è bene mantenersi entro valori di emoconcentrazione del farmaco appena superiori a 10 µg/ml, particolarmente nei soggetti anziani e in quelli a rischio di ridotta clearance della teofillina, per i quali è bene procedere a nuove determinazioni della teofillinemia nel corso della cura. I ben noti svantaggi del farmaco possono infatti manifestarsi più frequentemente e in misura più grave con le preparazioni a lento rilascio, per le maggiori possibilità di accumulo del medicamento.

Nella b. cronica la teofillina va impiegata esclusivamente in combinazione con altri broncodilatatori.

Al suo posto può essere utilizzata la *bamifillina*, un altro derivato xantinico di analoga attività, ma più maneggevole. La posologia è di 600 mg 2 volte al dì.

La disponibilità di *steroidi*, dotati di spiccata azione locale, somministrabili per aerosol, attivi a dosi minime, scarsamente assorbiti dalla mucosa tracheobronchiale, rapidamente metabolizzati, e perciò privi di significativi effetti collaterali, ha favorito in questi anni l'impiego di cortisonici nella b. cronica anche al di fuori delle classiche indicazioni rappresentate dalle riacutizzazioni e dalle gravi crisi ostruttive. Beclometasone dipropionato e flunisolide sono i farmaci disponibili in Italia. La posologia del beclometasone varia, secondo necessità, da 100 a 500 μg ogni 6 h. Nei casi nei quali non si ottiene un controllo sufficiente, recentemente si è diffusa l'utilizzazione di dosaggi superiori (1000-2000 μg/*die* o più) che eliminano anche la necessità di occasionali trattamenti steroidei sistemici nelle bronco-ostruzioni di medio grado e permettono la sospensione o la riduzione di steroidi assunti per via generale da asmatici o bronchitici cronici cortisonedipendenti.

Nelle forme di bronco-ostruzione stabilizzata la dose cumulativa giornaliera può essere ripartita in 2 sole inalazioni, ma nelle riacutizzazioni va preferibilmente suddivisa in 4 o più erogazioni.

2. Nelle *gravi crisi ostruttive*, nelle *riacutizzazioni*, nelle *emergenze*, tutti questi ausili si dimostrano insufficienti. La posologia dei β_2-agonisti va immediatamente incrementata elevando le singole dosi e ravvicinando le sedute inalatorie.

Per le gravi crisi asmatiche, Bianco consiglia di passare dai 2 spruzzi di aerosol predosati a 3-8-16 spruzzi nello spazio di 1 h secondo la gravità della sindrome ostruttiva.

Il *British National Formulary* (1986) propone 4 aerosol al giorno di 2,5-5 mg e, se necessario, di 10 mg di salbutamolo.

Uno studio policentrico della Società svedese di pneumologia ha rilevato che l'inalazione di 0,15 mg/kg di peso di salbutamolo ripetuta dopo 20 min svolge un effetto terapeutico superiore a quello della teofillina e pari all'attività combinata di β_2-agonisti e teofillina.

Praticamente non è possibile indicare schemi terapeutici ben definiti: essi vanno individualizzati il più possibile, in base alla efficacia e tolleranza della terapia e ai parametri della funzione respiratoria. Comunque, la via elettiva di somministrazione di questi farmaci rimane quella inalatoria, utilizzando però adattatori o nebulizzatori. Qualche A. dà la preferenza a nebulizzatori a pressione inspiratoria intermittentemente positiva, ma con essi l'efficacia della cura non migliora e può addirittura peggiorare.

La *via parenterale* viene utilizzata raramente.

Ai β_2-stimolanti vanno il più rapidamente possibile associati preparati corticosteroidei: 40-80-120 mg/*die* di prednisone per via orale e parenterale, oppure 100-200 o più mg di idrocortisone e. v. ogni 2 h fino a risoluzione dell'acuzie, passando poi al prednisone.

Anche per gli steroidi, la durata, le modalità della terapia, le posologie, vanno adattate alla gravità dell'ostruzione bronchiale, alla risposta e alla tolleranza della cura, e non possono essere prefissate. Lo stesso deve dirsi della graduale sostituzione del trattamento sistemico con quello inalatorio. In generale si preferisce inserire l'aerosol di β_2-stimolanti quando le dosi di prednisone sono state ridotte a 10 mg/*die*. Comunque, il ritorno alla terapia di mantenimento deve avvenire quando siano state ristabilite le condizioni delle vie aeree precedenti la crisi.

Anche le posologie della *teofillina* vanno elevate, e alla via orale va sostituita quella venosa controllando di frequente i tassi ematici del farmaco (v. TEOFILLINA, XIV, 1985).

Terapia mucocinetica

Un altro settore della terapia che si è arricchito di nuovi importanti apporti è quello indirizzato a favorire l'eliminazione di secrezioni bronchiali ristagnanti per modificazioni qualitative e quantitative del muco e per alterazioni nel sistema depurativo. Al riguardo disponiamo oggi di numerosi strumenti terapeutici.

Anzitutto, si può contare sui farmaci *β_2-stimolanti*, la *teofillina*, i *corticosteroidi*, in quanto svolgono un effetto attivante il trasporto delle secrezioni.

In secondo luogo, la somministrazione generosa di *liquidi* a pazienti disidratati o, all'opposto, di *diuretici* o di *corticosteroidi* a malati con edema polmonare e bronchiale, correggendo il difetto o l'eccesso della fase sol (acquosa) del secreto bronchiale che ne ostacola la propulsione verso l'esterno, può migliorare sensibilmente l'espettorazione.

Quando l'ipersecrezione è sostenuta da flogosi batteriche, gli *agenti antimicrobici* possono ridurla, ma a prezzo, talvolta, di un ispessimento del secreto bronchiale.

In questi anni si sono rese disponibili numerose molecole, accreditate di attività *mucolitica* o *mucoregolatrice* o *mista*, in grado di provocare la frammentazione diretta o la lisi di secrezioni già presenti nelle vie aeree o di modificarne favorevolmente lo stato fisicochimico influendo sulla sintesi stessa delle mucoproteine (tab. I).

L'apprezzamento che di questi farmaci è stato fatto in vari paesi e le valutazioni della loro reale efficacia sono chiaramente divergenti. È da aggiungere che, non essendone ancora noto il meccanismo d'azione e non essendo disponibili nella pratica corrente metodi affidabili e semplici di analisi del secreto bronchiale, la scelta del farmaco è largamente basata su criteri empirici.

La via abituale di somministrazione di questi farmaci è quella *orale*, l'unica che consente trattamenti protratti.

Quella *inalatoria*, può provocare reazioni broncostruttive e febbrili, e va impiegata, perciò, sempre con prudenza e per pochi giorni, associando ogni volta broncodilatatori.

L'*instillazione endobronchiale* va riservata a malati con grave ingombro bronchiale, bisognosi di rapida disostruzione e ospedalizzati. Essa può richiedere la pronta aspirazione del contenuto bronchiale in caso di rapida liquefazione del muco.

Infine, una buona *educazione della tosse* e un accurato *drenaggio posturale* sono fra i metodi più efficaci di cura del ristagno bronchiale e meritano di essere costantemente associati agli altri provvedimenti farmacologici.

Terapia antibatterica delle riacutizzazioni

Una o più volte l'anno, numerosi bronchitici cronici presentano una riacutizzazione della malattia. Ne sono responsabili agenti batterici, o virali, infezioni miste batteriche e

TAB. I. FARMACI MUCOLITICI E MUCOREGOLATORI
(dosaggi medi nell'adulto)

Farmaco	Via orale (mg/*die*)	Altre vie (mg/*die*)
Ambroxol	90	aer.; i. m.; e. v.: 30-45
Bromexina	24-48	aer.: 4-8; i. m.; e. v.: 8-12
Carbossimetilcisteina	1500-2500	
Domiodolo	120-240	
Letosteina	150-200	
N-acetilcisteina	400-600	aer.; e. b.: 300-600; e. v. 300-600
Sobrerolo	200-600	aer.: 40-80; i. m.: 60-120
Stepronina	800-1000	aer.: 1400
Tiopronina	400	aer.; i. m.; e. v.: 200-400

aer. = aerosol; e.b. = endobronchiale; e.v. = endovena; i.m. = intramuscolare.

virali, fattori irritanti di varia natura. Malgrado i numerosi studi dedicati al problema, il ruolo effettivo di ciascun fattore etiologico non è ancora chiaramente definito. Sappiamo, tuttavia, che il primo posto nella scala della frequenza spetta alle infezioni batteriche. Nelle *riacutizzazioni sporadiche* i batteri più spesso in causa sono *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* e, secondo osservazioni recenti, *Branhamella catarrhalis*.

Tenendo conto di queste rilevazioni epidemiologiche, in tali casi è giustificata una terapia empirica con i farmaci già citati trattando della profilassi antibatterica.

Diverso è l'approccio terapeutico alle *riacutizzazioni ripetute, in soggetti più volte sottoposti a trattamenti antibatterici*. In questi casi il tipo di flora batterica non è presumibile, ed è necessario ricorrere a esami colturali per individuarla e valutarne la sensibilità ai vari antibiotici. Nell'attesa dei risultati, essendo alta l'incidenza di microrganismi resistenti a uno o più antibiotici, è indispensabile iniziare la cura con i farmaci a largo spettro (cefalosporine di II e III generazione, imipenem, etc.) o con trattamenti associati.

Altre terapie

Il compito della terapia della b. cronica non si esaurisce con i provvedimenti ricordati. Sono spesso necessari trattamenti dell'insufficienza ventilatoria, terapie fisioterapiche e riabilitative, per i quali si rimanda alle rispettive voci: V. OSSIGENOTERAPIA*; RESPIRATORIO APPARATO*, *insufficienza respiratoria*.

Bibliografia

American Thoracic Society, *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1987, **136**, 225.
Bianco S., *Rass. Clin. Sci.*, 1987, **63**, 90.
Centers for Diseases Control, Department of Health and Human Services, *Ann. Intern. Med.*, 1984, **101**, 348.
Editorial, *Lancet*, 1984, **II**, 23.
Grassi C., Muiesan G. eds., *Terapia pneumologica. Le basi razionali della condotta terapeutica*, 1987, USES, Firenze.
Leading Articles, *Br. Med. J.*, 1984, **288**, 1553.
Multicenter Study Group, *Eur. J. Respir. Dis.*, 1980, **61**, Suppl. III, 93.
Newhouse M. T., Dolovich M. B., *N. Engl. J. Med.*, 1986, **315**, 870.
Spencer R. C., *Diagnosis and Management of Infection in Chronic Bronchitis*, in *The Management of Lower Respiratory Tract Infections with Cefuroxime Axetil, International Congress and Symposium Series*, N. 124, 1987, Royal Society of Medicine Services, London, New York.

FRANCESCO INGRAO E ALFREDO SEBASTIANI

BRONCODILATATORI [v. vol. II, col. 329]

SOMMARIO

Definizione

Con il termine di broncodilatatori si definiscono farmaci ad *effetto antibroncocostrittore*. Da questo gruppo — che comprende composti a durata d'azione relativamente breve — sono esclusi farmaci tipo *cromoglicato disodico* (v.*) e *corticosteroidi* (v. CORTISONE E CORTISONICI*) che in qualche misura possono essere considerati *b. indiretti* in quanto il loro uso regolare e prolungato contribuisce efficacemente a mantenere la pervietà delle vie aeree.

Rientrano pertanto nel gruppo dei b. 3 classi farmacologiche principali:

a) *agonisti dei recettori adrenergici* (β_2-stimolanti, o β_2-adrenergici);
b) *farmaci anticolinergici* (antimuscarinici);
c) *metilxantine* (teofillinici).

È prevedibile che in un futuro più o meno prossimo questo gruppo di farmaci si arricchirà di nuovi composti quali: i β_2-agonisti *long-acting*; gli attivatori dei canali del potassio; gli inibitori degli isoenzimi della fosfodiesterasi.

Regolazione del tono bronchiale

Le miocellule dell'albero tracheobronchiale, come tutte le cellule muscolari, possiedono un meccanismo di contrazione che dipende dal superamento di una concentrazione soglia intracellulare di ioni calcio. L'ingresso e l'estrusione di questo ione sono regolati da fattori di origine sia *nervosa* che *umorale*, i quali influiscono su specifici canali per il calcio o su scambi ionici, come, ad es., quelli tra sodio e calcio. I segnali che arrivano alla superficie cellulare attivano sistemi intracellulari, i più noti dei quali sono quelli dell'*adenilciclasi*, che determina incremento di AMPc (con fuoriuscita di calcio), e della *guanilciclasi*, che comporta produzione di GMPc (con conseguente afflusso intracellulare di calcio).

Molti fattori che controllano il tono bronchiale influenzano anche la produzione di muco, l'irrorazione della mucosa o la liberazione di mediatori chimici da parte di numerose cellule, tutti elementi in grado di modificare il calibro delle vie aeree.

In condizioni basali è presente un modesto stato di contrazione delle miocellule tracheobronchiali che ha, verosimilmente, lo scopo di rendere più efficace l'adattamento in situazioni nelle quali vi sia necessità di una repentina broncocostrizione: questo *tono basale* è riferibile all'attività vagale e può essere eliminato dall'atropina.

In pazienti con asma bronchiale, broncopneumopatia cronica ostruttiva, fibrosi cistica, può essere presente una *iper-reattività bronchiale* a stimoli aspecifici (sulla cui natura non esistono spiegazioni certe), ma che si pensa possa essere mediata da alterazioni nell'equilibrio tra fattori di origine nervosa.

Controllo nervoso

La muscolatura tracheobronchiale è innervata da 3 distinti sistemi:

1) *vagale*, con mediatore l'*acetilcolina* e azione *broncocostrittrice*;
2) *simpatico*, mediato dalle *catecolamine* circolanti, ad attività broncodilatatrice;
3) *sistema NANC* (non-adrenergico non-colinergico), nel quale sono state individuate attività sia *eccitatorie* che *inibitorie*: il significato fisiologico di queste vie non è ancora del tutto chiarito a motivo della mancanza di bloccanti specifici.

Tuttavia, l'identificazione, nell'apparato respiratorio, di numerosi neuropeptidi ha evidenziato i possibili neurotrasmettitori di queste vie NANC. La disponibilità di antagonisti specifici (capaci di bloccare l'azione dei singoli peptidi) consentirà di chiarire il ruolo fisiologico di queste vie: i potenti effetti dimostrati ne suggeriscono, comunque, il coinvolgimento nel controllo del tono muscolare, della circolazione e delle secrezioni delle vie aeree.

Il *VIP (Vasoactive Intestinal Peptide)* sembra essere il più probabile candidato al ruolo neurotrasmettitore inibitorio del NANC, in grado di stimolare la secrezione delle ghiandole bronchiali, di indurre vasodilatazione e, soprattutto, di determinare (*in vitro*) un rilasciamento della muscolatura bronchiale di entità tale (50 volte superiore a quella indotta dall'isoproterenolo) da farlo considerare il più potente b. finora noto. La *sostanza P* (SP) potrebbe essere il neurotrasmettitore eccitatorio, essendo in grado di determinare

aumento della permeabilità vasale, della secrezione ghiandolare, nonché contrazione della muscolatura bronchiale.

Nell'innervazione NANC dell'apparato respiratorio sembrano riconoscersi, dunque, almeno 2 distinte vie nervose: una inibitoria e una eccitatoria, i cui neurotrasmettitori (il VIP e la SP rispettivamente) agiscono su singoli specifici recettori. Al momento attuale, pur con informazioni parziali, è possibile ipotizzare un coinvolgimento del sistema NANC nella patogenesi dell'asma bronchiale. Così, un difetto a livello del controllo inibitorio NANC potrebbe contribuire a spiegare in parte l'iperreattività bronchiale dell'asmatico. Inoltre, un'alterazione a livello eccitatorio viene suggerita dagli effetti della SP, in grado di riprodurre alcuni degli aspetti peculiari dell'asma, e dalla sua azione sugli elementi cellulari della flogosi.

La famiglia dei *neuropeptidi* di interesse respiratorio è ovviamente numerosa e quelli meglio identificati sono: *a) peptide istidina-isoleucina/istidina-metionina* (strutturalmente correlato al VIP); *b) neurochinine A* e *B* (strutturalmente simili alla SP); *c) peptide correlato al gene della calcitonina* (CGPR) che potenzia l'azione della SP.

La loro presenza, a livello delle vie aeree, pone il problema del loro significato in condizioni fisiologiche e, ancor più, in condizioni patologiche, in particolare, in malattie infiammatorie delle vie aeree, quale l'*asma*. Molti di essi sono localizzati a livello delle terminazioni nervose amieliniche (fibre C, sensoriali) delle vie aeree, ove riproducono molte delle caratteristiche dell'asma, tanto da far pensare che in questa condizione operino *meccanismi infiammatori neurogeni*.

Per chiarire il contributo dei neuropeptidi in patologia respiratoria sarà comunque indispensabile:

poter disporre di antagonisti specifici;

poter disporre di farmaci che interferiscano con il loro rilascio.

Già al momento attuale esistono le prime dimostrazioni che è possibile inibire selettivamente le vie nervose NANC, infatti:

la *clonidina* (un agonista degli adrenocettori alfa$_2$) inibisce le fibre eccitatorie NANC a livello delle vie aeree;

il *cromoglicato disodico* è un inibitore del broncospasmo indotto da *bradichinina* (una sostanza in grado di stimolare selettivamente le terminazioni nervose C, favorendo il rilascio di neuropeptidi).

Controllo umorale

Le miocellule dell'albero respiratorio possiedono, sulla loro superficie, numerosi tipi di recettori alla cui attivazione consegue quella dei sistemi intracellulari (ad es., adenilciclasi e guanilciclasi) in grado di provocare broncodilatazione o broncocostrizione. Anche le mastcellule sono dotate di recettori di membrana che controllano principalmente la concentrazione intracellulare di AMPc, GMPc e inositoltrifosfato, i quali, a loro volta, regolano la liberazione di mediatori attivi sulle cellule muscolari e sui vasi, o sono implicati nei processi infiammatori.

Nel polmone sono presenti *recettori β-adrenergici* la cui attivazione porta alla formazione di complessi tra proteine regolatrici e GTP, con conseguente attivazione dell'adenilciclasi e produzione di AMPc: quest'ultimo diminuisce la concentrazione e l'attività degli ioni calcio intracellulari provocando rilasciamento delle cellule muscolari e diminuita liberazione di mediatori da parte delle mastcellule. I *recettori α*, ad azione broncocostrittrice, rivestono un ruolo minore non ancora del tutto chiarito. I recettori adrenergici (α_1 e α_2, β_1 e β_2) sono più diffusi a livello delle piccole vie aeree (diametro inferiore ai 2 mm).

Numerosi sono i sistemi intracellulari regolati dai *recettori colinergici*: particolarmente importanti sono quelli che portano all'attivazione della guanilciclasi con incremento della concentrazione di GMPc, aumentata permeabilità ai cationi polivalenti, aumento della concentrazione e mobilizzazione di ioni calcio, inibizione dell'adenilciclasi e idrolisi di fosfoinositidi. Nel complesso questi fenomeni portano a broncocostrizione.

Un *ipertono colinergico* sembra infatti essere la più importante fonte di broncocostrizione reversibile (legata alla attivazione di recettori stimolati da distorsioni parenchimali) nella broncopneumopatia cronica ostruttiva.

L'*adenosina* determina broncocostrizione e la competizione per i suoi recettori è stata messa in relazione con il meccanismo d'azione delle metilxantine. Nel polmone sono presenti *recettori H_1* e *H_2* per *l'istamina* dei quali è conosciuta (soprattutto per i primi) l'azione broncocostrittrice.

Le mastcellule, attivate dalle IgE, sono una importante fonte di mediatori che possono condurre a: broncocostrizione, edema delle mucose, iperproduzione di muco. Tra essi, i più attivi sono: istamina, derivati dell'ac. arachidonico, il fattore attivante le piastrine (PAF), l'adenosina, fattori chemiotattici per i leucociti.

Notevole interesse hanno destato negli ultimi anni i prodotti derivanti dalla degradazione dell'*ac. arachidonico*, i quali sembrano coinvolti, tra l'altro, nella patogenesi dell'asma legato a farmaci inibitori della ciclossigenasi, come l'Aspirina®. A seconda della loro formula chimica, *prostaglandine*, *trombossani* e *leucotrieni* possono avere, o meno, azione broncocostrittrice. È stato infine chiarito che quella che un tempo veniva chiamata *Slow Reacting Substance of Anaphylaxis* (SRS-A) è costituita da un gruppo di leucotrieni (v. ANAFILASSI*).

Farmaci attivi sul sistema adrenergico

All'interno del polmone sono presenti, come abbiamo visto, recettori adrenergici α e β: i primi, broncocostrittori, sono scarsi, il che spiega perché i farmaci α-bloccanti, come la *fentolamina*, non abbiano prodotto risultati chiaramente utili. L'interesse si è quindi accentrato sui farmaci ad azione β_2-agonista prevalente, i quali, oltre a provocare broncodilatazione, determinano minori effetti indesiderati legati all'attivazione di recettori β_1 (tabb. I e II). Una separazione rigida fra le due azioni non è possibile, come non è possibile discriminare perfettamente se taluni effetti collaterali, come la tachicardia, siano, ad es., prevalentemente legati alla vasodilatazione prodotta dai recettori β_2 o all'azione diretta sul miocardio dei recettori β_1; inoltre, la risposta dei singoli pazienti ai vari farmaci non è completamente prevedibile.

TAB. I. PRINCIPALI EFFETTI DELL'ATTIVAZIONE DEI RECETTORI ADRENERGICI

α	β_1	β_2
Broncocostrizione	Tachicardia	Broncodilatazione
Vasocostrizione	Inotropismo positivo	Vasodilatazione
Midriasi	Dromotropismo positivo	Tremori muscolari
Glicogenolisi epatica	Lipolisi	Glicogenolisi muscolare
Contrazione di sfinteri gastrointestinali, del trigono e dello sfintere vescicale	Aumentata secrezione di renina	Glicogenolisi e neoglicogenesi epatica
		Aumentata produzione di muco
		Stimolazione della clearance ciliare

ADRENALINA

catecol-o-metil transferasi

glucurono-o solfoconiugazione

monoaminossidasi

DERIVATI CATECOLICI

isoetarina

isoprenalina

esoprenalina

rimiterolo

trimetochinolo

DERIVATI RESORCINOLICI

orciprenalina

fenoterolo

terbutalina

reproterolo

DERIVATI SALIGENINICI

salbutamolo

carbuterolo

PROFARMACI

bitolterolo

ibuterolo

β_2 STIMOLANTI PIU' RECENTI

clenbuterolo

procaterolo

tulobuterolo

broxaterolo

pirbuterolo

Fig. 1. Dall'adrenalina ai più recenti β_2-agonisti: la famiglia dei b. β_2-adrenergici è diventata sempre più numerosa nel tentativo, riuscito, di sviluppare composti a sempre maggiore β_2-selettività.

TAB. II. PRINCIPALI EFFETTI COLLATERALI DEI FARMACI β-ADRENERGICI

Tachicardia, aritmie, angina, modificazioni della pressione arteriosa
Agitazione, insonnia, tremori muscolari
Ritenzione urinaria
Glaucoma
Iperglicemia, ipokaliemia, ipertiroidismo
Broncospasmo (risposta paradossa)
Interazioni con altri farmaci: inibitori MAO, antipertensivi, anestetici generali, sommazione con farmaci della stessa classe, insulina, ipoglicemizzanti orali, ormoni tiroidei

Le catecolamine (v.) prodotte nell'organismo umano (adrenalina, noradrenalina, dopamina) una volta liberate dalle vescicole che le contengono, vengono rapidamente metabolizzate o ricatturate dalle sinapsi o si legano ai recettori delle cellule bersaglio; si è quindi cercato di sintetizzare farmaci che, rispetto alle catecolamine naturali, possedessero maggiore durata d'azione, selettività per i recettori β_2 e fossero somministrabili attraverso varie vie, esaltando gli effetti utili nella terapia, e cioè: *a*) l'effetto spasmolitico diretto; *b*) la diminuzione della reattività bronchiale; *c*) l'inibizione della liberazione di mediatori da parte delle mastcellule; *d*) il miglioramento della clearance mucociliare (fig. 1).

L'inizio dell'azione avviene entro pochi minuti se i farmaci sono assunti per via inalatoria, sottocutanea o e. v. e in circa 30 min quando vengono assunti *per os*; la durata dell'azione è variabile e dipende dalla via di somministrazione e dal tipo di farmaco (tab. III).

Recentemente, è stata introdotta una *nuova molecola long-acting* (salmeterolo) che somministrata 2 volte al giorno esplica un effetto broncodilatatore stabile e prolungato, possedendo una durata d'azione e potenza doppia rispetto a un classico esponente del gruppo dei β_2-agonisti come il salbutamolo.

Dopo alcune settimane di utilizzazione, alcuni pazienti possono presentare una riduzione dell'azione di questi farmaci (tachifilassi β-adrenergica): ciò può essere dovuto alla diminuzione del numero dei recettori adrenergici o della loro attività; per superare questo inconveniente è spesso sufficiente una modifica della posologia con somministrazioni più frequenti, o, meglio, cambiare classe di b.

Gli effetti indesiderati sono legati soprattutto all'attivazione dei recettori β_1: essi sono maggiori quando i farmaci vengono assunti *per os* o per via parenterale, con differenze tra farmaco e farmaco e tra paziente e paziente. I più comuni sono rappresentati da tremori muscolari, agitazione e tachicardia: possono tendere, nel tempo, ad attenuarsi o a scomparire, probabilmente a causa degli stessi meccanismi che conducono alla tachifilassi; con minore frequenza possono comparire altri effetti indesiderati, quali ipokaliemia o iperglicemia (tab. II). In caso di asma severo, e soprattutto con somministrazioni parenterali, prima dell'effetto broncodilatatore vi può essere una dilatazione di vasi polmonari che irrorano alveoli scarsamente ventilati con conseguente peggioramento del rapporto ventilazione/perfusione.

Cautela deve essere usata in pazienti affetti da aritmie cardiache poiché l'ipossiemia e la stimolazione di recettori β_1 possono portare ad aggravamento di questa patologia. Anche l'*angina pectoris* può essere una controindicazione all'uso di farmaci adrenergici, soprattutto se essi non sono assunti per via inalatoria. Rari pazienti con elevata reattività bronchiale possono presentare broncocostrizione in risposta all'inalazione di β-agonisti.

Nei primi anni '60, parallelamente all'aumento del consumo di β-agonisti assumibili per via inalatoria, vi fu un incremento del numero di decessi per asma: recenti letture critiche di quel fenomeno conducono a credere che fosse causato in primo luogo dall'aver riposto eccessiva fiducia in questi farmaci quale unico provvedimento in caso di asma grave.

Farmaci anticolinergici o antimuscarinici

I farmaci anticolinergici bloccano i recettori muscarinici, localizzati prevalentemente nelle vie aeree maggiori, determinando broncodilatazione e riduzione delle secrezioni bronchiali.

Nella maggior parte, i farmaci anticolinergici non hanno purtroppo selettività per i bronchi e passano la barriera ematoencefalica, per cui il loro uso per sfruttarne le capa-

TAB. III. ATTIVITÀ E DOSAGGIO MEDIO DI ALCUNI FARMACI β-ADRENERGICI

Farmaco	N. R.	Stimolazione			Vie di somministrazione	Posologia
		α	β_1	β_2		
Adrenalina	—	++++	++++	+++	s.c.	soluz. 1:1000; 0,1-0,5 mg
Salbutamolo	Broncovaleas Ventolin	–	±	+++	aer.; os; e. v.; i. m.	100 µg × spruzzo/ogni 4-6 h; 0,5 mg i. m. fino a 4 volte; 0,1 mg e. v. × 2; 2-4 mg *per os*/ogni 4-6 h
Trimetochinolo	VEMS	–	+	+++	aer.; os; e. v.; i. m.	500 µg × spruzzo/ogni 4 h; 0,1 mg i. m. e e. v. ripetibile; 3-6 mg *per os*/ogni 4 h
Fenoterolo	Dosberotec	–	+	+++	aer.; os; in.	200 µg × spruzzo/ogni 4-6 h
Terbutalina	Terbasmin	–	±	+++	aer.; os; s. c.	100 µg × spruzzo/ogni 4-6 h; 0,25 mg s. c. fino a 4 volte; 2,5 mg *per os*/ogni 4-6 h
Reproterolo	Broncospasmine	–	±	+++	aer.; os; i. m.	500 µg × spruzzo/ogni 4-6 h; 20 mg *per os* × 3; 0,09 mg i.m./ogni 4-6 h
Carbuterolo	Bronsecur	–	±	+++	aer.; os	100 µg × spruzzo/ogni 4-6 h; 2 mg *per os* × 3
Clenbuterolo	Monores; Spiropent	–	±	+++	os	10-20 µg *per os*/ogni 8 h
Orciprenalina	Alupent	–	++	+++	os; i.m.; e. v.	10-20 mg *per os*/ogni 6-8 h; 0,5 mg i. m. e e. v. × 3

Vie di somministrazione: s. c. = sottocute; aer. = aerosol (predosato); os = *per os*; e. v. = endovena; i. m. = intramuscolare; in. = inalazione.

cità broncodilatatrici non è consigliabile; anche l'atropina assunta per via inalatoria viene in parte assorbita conducendo a numerosi effetti collaterali, quali: tachicardia, secchezza delle fauci, inibizione della motilità gastrointestinale, ritenzione urinaria, etc. Un sostanziale progresso si è avuto con la sintesi dell'*ipratropium bromuro* (e, recentemente, dell'*oxitropium*), un anticolinergico a bassa liposolubilità assumibile per via inalatoria, che non passa la barriera ematoencefalica, e sembra possedere una certa selettività per le vie aeree. Meno del 5% della dose inalata viene assorbito e i pochi effetti collaterali, come secchezza delle fauci e sapore sgradevole, sono spesso di scarsa entità: ne è comunque sconsigliato l'uso in pazienti affetti da glaucoma ad angolo chiuso. Il farmaco non interferisce con la viscosità o la quantità dell'escreato. L'inizio dell'attività è piuttosto lento, circa 30 min, anche se la durata d'azione è in genere maggiore di quella dei β-agonisti: circa 6 h.

L'ipratropium bromuro sembra essere un farmaco di prima scelta soprattutto per i pazienti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva, nei quali l'inalazione di dosi massimali del farmaco conduce a una broncodilatazione che non è migliorata da una seguente inalazione di un β-agonista; ciò può essere dovuto sia ai meccanismi prevalentemente legati alla stimolazione di recettori vagali che provocano la broncocostrizione in questi pazienti, sia al fatto che questi ultimi sono in genere di età avanzata e quindi possono avere una diminuzione dell'attività dei recettori adrenergici.

Metilxantine (teofillinici)

Per la trattazione farmacologica dei teofillinici e del loro impiego terapeutico, v. TEOFILLINA (XIV, 1985); ASMA BRONCHIALE*.

Calcioantagonisti

Il calcio svolge un ruolo fondamentale nel regolare molte funzioni delle vie aeree, come il rilascio di mediatori da parte delle mastcellule, la contrazione delle cellule muscolari, la conduzione di impulsi nervosi o la produzione di leucotrieni. Sembrava quindi logico che, con l'avvento di una nuova classe di farmaci antagonizzanti il calcio (v. CALCIOANTAGONISTI*; NIFEDIPINA E ALTRI CALCIOBLOCCANTI*) si sarebbe ottenuta una nuova forma di terapia broncodilatatoria. Purtroppo molte di queste speranze sono andate deluse. In effetti, non solo sono ancora pochi i farmaci di questa classe che sono stati esaminati per la terapia broncodilatatoria, ma di questi, principalmente il verapamil e la nifedipina, conosciamo ancora poco sui meccanismi d'azione e sulle più opportune vie di somministrazione.

I risultati di esperimenti condotti *in vitro* e *in vivo* sull'animale e sull'uomo sono stati contrastanti, indicando che, ad es., verapamil e nifedipina si comportano in modo differente rispetto a varie funzioni controllate dal calcio; di rilievo clinico sembra però solo la azione della nifedipina sublinguale o del verapamil per via inalatoria nell'attenuare la risposta broncocostrittrice all'esercizio fisico; in altre condizioni la risposta è modesta.

Si può comunque ipotizzare che con l'avvento di nuovi farmaci di questa classe si possa trovare un preparato adatto per la terapia broncodilatatoria, mentre attualmente si può consigliare l'uso di nifedipina in pazienti con malattie cardiovascolari che si giovino del suo uso e che abbiano contemporaneamente modesti deficit ventilatori di tipo ostruttivo.

Vie di somministrazione

La scelta della via di somministrazione dipende dal tipo di farmaco e dalla condizione clinica del paziente.

Allo scopo di minimizzare gli effetti collaterali e di raggiungere concentrazioni efficaci di farmaco nelle vie aeree utilizzando bassi dosaggi, sono state rese disponibili preparazioni di molti farmaci somministrabili per via inalatoria; altro vantaggio di questa via di somministrazione è quello della rapidità di comparsa dell'attività farmacologica. Le particelle di aerosol di diametro inferiore a 5 μm tendono a depositarsi nelle piccole vie aeree, mentre quelle fra 5 e 10 μm tendono a localizzarsi nelle grandi vie; particelle più grandi, in genere non passano l'orofaringe. Una frazione delle particelle, formata da quelle più grandi e da quelle che si muovono più velocemente, si deposita nell'orofaringe e alla divisione delle grandi vie aeree con un meccanismo d'impatto inerziale; le particelle più piccole, che si muovono più lentamente, sedimentano in funzione del loro peso e possono raggiungere le parti più distali dell'albero respiratorio; per le poche particelle il cui diametro è inferiore a 1 μm esiste anche un terzo meccanismo, che è quello della diffusione browniana.

L'uso corretto dei dispensatori di aerosol è fondamentale per assicurare una terapia efficace; le operazioni principali da eseguire sono le seguenti: *a*) assicurarsi della presenza di liquido all'interno della bomboletta; *b*) agitarla vigorosamente e porre l'ugello della stessa in direzione della bocca aperta alla distanza di 3-4 cm; *c*) espirare profondamente e quindi, iniziando una lenta e completa inspirazione, azionare il dispositivo di emissione essendosi prima accertati che la bomboletta sia posizionata nel verso giusto; *d*) trattenere l'aria per circa 10 sec.

Nonostante una corretta inalazione circa l'80% dell'aerosol si deposita sulla mucosa orale e faringea, ma poiché la dose dispensata a ogni spruzzo è enormemente inferiore a quella dello stesso farmaco efficace *per os*, non ne conseguono effetti terapeutici o tossici dall'assorbimento a livello della mucosa orofaringea.

Nella pratica clinica è molto frequente trovare pazienti che adottano tecniche di inalazione scorrette e il medico deve essere sicuro che il paziente sia in grado di inalare una dose efficace del farmaco prima di consigliare posologie maggiori o altri schemi terapeutici. Un ausilio per molti pazienti può essere quello di frapporre fra la bocca e il dispensatore del farmaco una piccola camera che può anche essere fornita di una valvola per regolare l'inspirazione: questo dispositivo fa sì che le goccioline di aerosol in parte evaporino, riducendo così le loro dimensioni, e che venga ridotta la loro velocità al momento dell'arrivo in bocca.

Un'altra tecnica di somministrazione può essere quella di inalare polvere di farmaco ottenuta, al momento dell'uso, dalla triturazione di compresse tramite appositi apparecchi: con questo accorgimento si ottengono particelle di dimensione adeguata ed emesse a bassa velocità, il che rende più facile l'inspirazione in alcuni pazienti, anche se va tenuto conto che, in caso di alta umidità, le particelle di polvere possono non disperdersi adeguatamente.

Nei bambini piccoli, o in caso di riacutizzazione della malattia, quando, cioè, la coordinazione dei movimenti può non essere ottimale, soluzioni acquose di farmaci possono essere nebulizzate da appositi apparecchi o possono essere introdotte in ventilatori meccanici, raggiungendo alte concentrazioni nelle vie aeree.

Tramite inalazione possono essere somministrati molti farmaci utili negli asmatici, come β-agonisti, ipratropium bromuro, beclometasone dipropionato e cromoglicato disodico (v.*).

La via orale consente facilità di assunzione, ma incrementa gli effetti collaterali dei farmaci e dà luogo a una più lenta comparsa dell'azione desiderata; per ottenere lo stesso grado di broncodilatazione devono essere somministrate dosi di farmaco molto più grandi di quelle utilizzate per la via inalatoria.

L'adrenalina può essere somministrata in sede sottocutanea per ottenere un assorbimento sicuro di questa potente sostanza; la mancanza di β-selettività, l'elevata possibilità di effetti indesiderati e la disponibilità di efficaci farmaci β_2-agonisti hanno considerevolmente ridotto le indicazioni al suo uso. Viene tuttavia consigliata negli attacchi asmatici gravi (in cui esiste una imponente vasodilatazione bronchiale) sfruttandone gli effetti α (vasocostrizione).

Strategie terapeutiche

I b. rappresentano solo uno dei provvedimenti da considerare nella terapia di affezioni in cui è presente una componente ventilatoria ostruttiva; inoltre, la scelta del tratta-

mento più opportuno dipende dalla situazione clinica del paziente. Qualunque terapia dovrà essere periodicamente verificata tramite test di funzionalità respiratoria allo scopo di controllare eventuali fenomeni di tolleranza o modificazioni della patologia del paziente.

Nei bambini

I bambini asmatici, soprattutto al di sotto di 5-6 anni, trovano notevoli difficoltà nell'uso di inalatori di aerosol; per loro è necessario ricorrere ad altre vie di somministrazione. Alcuni bambini riescono a inalare efficacemente polveri emesse da trituratori di compresse di β-agonisti e, in tali casi, questa può rappresentare una terapia ottimale.

Quando quest'ultima tecnica non sia attuabile, i β-agonisti *per os* sembrano essere i farmaci di prima scelta, tenendo anche conto del fatto che, nei bambini, questa via di somministrazione dà luogo a un numero minore di effetti collaterali rispetto agli adulti.

Durante riacutizzazione della sintomatologia, o per pazienti con più gravi aumenti delle resistenze delle vie aeree, possono rivelarsi utili, prima di ricorrere a terapie *per os* o parenterali, nebulizzazioni di farmaci adrenergici, con o senza l'aggiunta di ipratropium bromuro e beclometasone dipropionato. Come seconda scelta ci si potrà indirizzare verso la teofillina *per os*, specialmente con preparati a lenta cessione per contrastare la breve emivita del farmaco nei bambini.

Nei bambini al di sotto dei 2 anni sembra essere efficace, nel 40% dei casi, l'ipratropium bromuro nebulizzato.

Nella profilassi cronica dell'asma bronchiale, oltre al cromoglicato disodico e al beclometasone dipropionato, alcuni AA. consigliano l'uso del *chetotifene*, un farmaco simile al cromoglicato disodico, ma che presenta il vantaggio di poter essere somministrato *per os*.

Negli adulti

Negli adulti il broncospasmo può far parte di vari quadri clinici che devono essere affrontati tenendo conto della malattia di base, della fase della stessa e della gravità dei sintomi. Nel caso di asma periodico od occasionale il paziente richiede di solito una terapia solo nei periodi in cui è dispnoico; si deve comunque porre attenzione alla valutazione dei cosiddetti «intervalli liberi», nei quali modeste riduzioni della capacità di compiere sforzi, tosse stizzosa o una diminuita sensibilità del paziente alla dispnea non vengono adeguatamente considerate e possono sottovalutare la necessità di una terapia. Il passaggio da una terapia episodica a una cronica deve quindi essere deciso, oltre che in base ai sintomi, sulla scorta dei risultati dei test di funzionalità respiratoria. Una terapia cronica instaurata per tempo ridurrà il numero delle riacutizzazioni ritardando l'evoluzione verso fasi più gravi della malattia.

In caso d'insuccesso di una terapia, sarà bene, prima di procedere a modificazioni della stessa, controllare la sua assunzione, per quello che riguarda sia il numero che la modalità delle somministrazioni, fattori particolarmente importanti, soprattutto in caso di terapia con aerosol.

Quando le condizioni cliniche del paziente lo permettono, è da preferire la via inalatoria, che consente di ottenere buoni risultati senza la presenza frequente di effetti collaterali, di qualunque tipo di farmaco si tratti.

I farmaci di prima scelta per la maggior parte dei pazienti sono i β_2-agonisti per aerosol: adeguando la posologia alle caratteristiche farmacocinetiche del farmaco in generale e alla variabilità dei singoli soggetti, si ottengono risultati soddisfacenti, prescrivendo, in genere, 3-4 inalazioni al giorno.

Questi preparati consentono una rapida comparsa dell'azione desiderata e sono particolarmente indicati nei soggetti con utilizzazione occasionale o in caso di asma da sforzo. Per quest'ultima patologia si sono rivelati efficaci, anche se, in misura minore, anche altri farmaci, come la teofillina, il cromoglicato disodico (con somministrazioni supplementari prima dell'esercizio, quando i pazienti siano già in trattamento cronico con questi farmaci), e la nifedipina. Quest'ultima può essere consigliata soprattutto quando è già indicata per patologie cardiovascolari a essa sensibili, il che spesso è una controindicazione all'assunzione di teofillina o β-agonisti.

I pazienti che soffrano di asma con riacutizzazioni notturne, e che, ovviamente, non siano portatori d'insufficienza cardiaca, possono giovarsi, oltre che di inalazioni ripetute di β-agonisti prima di coricarsi, di farmaci a durata d'azione più lunga o di preparazioni farmaceutiche particolari. Alcuni AA. hanno sperimentato con successo l'aggiunta alla terapia con β-agonisti di beclometasone dipropionato; altri consigliano l'uso di β_2-agonisti *per os* o di preparati di teofillina a lento rilascio. Se il paziente non risponde a dosi crescenti di β-agonisti per aerosol, somministrabili fino a 15-20 inalazioni/*die*, è opportuno aggiungere, possibilmente sempre per aerosol, un altro farmaco ad azione profilattica nei confronti del broncospasmo, come il cromoglicato disodico o un corticosteroide per aerosol: ciò può far diminuire le dosi di β-agonisti, diminuendone gli effetti indesiderati e dando luogo ad azioni additive.

Molti AA. consigliano di ottenere una prima broncodilatazione con β-agonisti e di attendere una decina di minuti prima di somministrare il secondo farmaco, col fine di consentirgli di raggiungere le vie aeree distali. Sono attualmente in commercio preparati per via inalatoria composti da β_2-agonisti e ipratropium bromuro, che consentono un miglior adattamento del paziente alla posologia.

La terapia *per os* è da considerare o nel caso di scarsa capacità del paziente nelle manovre inalatorie, o quando non sia possibile controllare la sintomatologia solo con gli aerosol. I β_2-agonisti *per os* devono essere impiegati a dosi largamente superiori a quelle dispensate dagli inalatori, il che può comportare un incremento degli effetti indesiderati; va ricordato che, comunque, alcuni di questi effetti possono recedere dopo poche settimane di terapia.

La teofillina *per os* necessita di un monitoraggio dei livelli plasmatici, anche se si utilizzano i preparati a lenta cessione, allo scopo di evitare di sottodosare il farmaco o d'indurre fastidiosi o pericolosi effetti collaterali. Da evitare i corticosteroidi, se non in casi accuratamente selezionati.

Nei pazienti anziani il broncospasmo è spesso un componente del quadro clinico di una broncopneumopatia cronica ostruttiva. In molti di questi pazienti l'ipratropium bromuro ha la stessa potenza dei β-agonisti nel risolvere il broncospasmo.

L'associazione β-agonisti + corticosteroidi per via inalatoria può rappresentare una soluzione per alcuni pazienti più compromessi. L'aggiungere la teofillina *per os* nei casi più gravi consente di sfruttarne gli effetti, peraltro modesti, sul rene e sul miocardio e di aumentare la resistenza allo sforzo dei muscoli respiratori.

Nonostante una terapia cronica ben eseguita, alcuni pazienti possono andare incontro a riacutizzazioni pericolose, non solo durante il periodo nel quale esse avvengono, ma anche per i reliquati che possono lasciare. Il non accorgersi per tempo del peggioramento, o una fiducia eccessiva nelle terapie instaurate nella fase cronica, possono condurre a pericolose conseguenze.

I b. sono solo una parte delle terapie da instaurare in caso di grave incremento della broncocostrizione; fra le altre ricordiamo brevemente le seguenti: una corretta idratazione, la mobilizzazione delle secrezioni bronchiali, l'ossigenoterapia, la prevenzione delle tromboembolie polmonari, la terapia di un'eventuale insufficienza cardiaca, la terapia delle infezioni polmonari, la ventilazione meccanica. In primo luogo è opportuno conoscere la terapia seguita cronicamente dal paziente al fine di evitare di incrementare le dosi di farmaci già utilizzati fino a livelli tossici; ciò vale in particolar modo per la teofillina e per i β-agonisti assunti per via orale.

I pazienti più gravi necessitano di farmaci potenti a inizio d'azione rapido; purtroppo essi raramente riescono a utilizzare correttamente gli inalatori di aerosol ed è quindi necessario utilizzare altre vie di somministrazione. Una prima alternativa è rappresentata da β_2-agonisti somministrati attraverso nebulizzatori con inalazione passiva o con apparati per la creazione di una pressione positiva intermittente: si può, anche così, far inalare al paziente una miscela di β-agonisti e ipratropium bromuro.

I β-agonisti possono essere somministrati per via parenterale, ma alcuni studi non hanno dimostrato differenze rilevanti quando questa via veniva confrontata con una corretta inalazione tramite nebulizzatori.

È difficile, con i farmaci attualmente a disposizione, trovare pazienti nei quali sia indicato l'uso dell'adrenalina sottocute, tranne i casi, già segnalati, in cui sia opportuno ridurre la vasodilatazione bronchiale.

Molti AA. non considerano più la teofillina e. v. un farmaco di prima scelta in queste condizioni, sia per gli effetti collaterali possibili, sia per la minore potenza rispetto ai β-agonisti; in mancanza di nebulizzatori essa è pur sempre un farmaco utile nel controllare questo tipo di patologia. La somministrazione e. v. di teofillina va in ogni caso eseguita considerando, sia l'eventuale presenza di una terapia cronica con livelli plasmatici efficaci, nel qual caso sarebbe inutile o pericolosa, sia la necessità di infusioni controllate nella quantità e nella velocità.

Qualunque sia la terapia broncodilatatrice, per la già ricordata possibilità in questi casi di peggioramento del rapporto ventilazione/perfusione, essa dovrebbe avvenire durante inalazione di ossigeno.

Da non dimenticare l'utilità dei corticosteroidi e. v. nella riacutizzazione del broncospasmo, a dosi di 3-4 mg/kg di idrocortisone ogni 6 h, che andranno ridotte progressivamente, a seconda del quadro clinico, fino all'eliminazione totale di tali farmaci nella terapia domiciliare.

V. anche: ASMA BRONCHIALE*; TEOFILLINA (XIV, 1985).

Bibliografia

Bianco S., *Broncodilatatori*, in Grassi C., Muiesan G. eds., *Terapia pneumologica - Le basi razionali della condotta terapeutica*, 1987, USES, Firenze.

Clark T. J. H., Cochrane G. M. eds., *Bronchodilators Therapy: The Basis of Asthma and Chronic Obstructive Airways Disease Management*, 1984, Adis, Auckland.

Fernandez E., Cherniack R. M., *Beta₂-Agonists*, in Cherniack R. M. ed., *Drugs for the Respiratory System*, 1986, Grune & Stratton, New York.

Goodman & Gilman, *Le basi farmacologiche della terapia*, 1987, Zanichelli, Bologna.

Grassi V., *Medicina - Riv. EMI*, 1989, **9** (3), 343.

Jenne J. W., Murphy S. eds., *Drug Therapy for Asthma. Research and Clinical Practice*, in *Lung Biology in Health and Disease*, vol. 31, 1987, Dekker, New York.

van As A., Avner B. P., *Beta-Agonists*, in Flenley D. C., Petty Th. L. eds., *Recent Advances in Respiratory Medicine*, vol. 3, 1983, Churchill Livingstone, Edinburgh.

VITTORIO GRASSI E LUCIANO DE BIASE

BRONCOGRAFIA [v. vol. III, col. 341]

La broncografia ha raggiunto la sua massima diffusione negli anni '50-'60, caratterizzando un'intera generazione di radiologi che hanno vissuto la «cultura broncologica» del polmone.

A partire dalla seconda metà degli anni '70, e per diverse ragioni, la richiesta di b. nella pratica clinica è andata man mano riducendosi fino a divenire rara.

L'avvento della *xerotomografia* ha segnato la svolta: le peculiarità di questa nuova metodologia di *imaging* prospettavano improvvisamente l'inutilità del ricorso alla b. e all'angiopneumografia, potendo rappresentare ed esaltare nella stessa immagine le strutture vascolobronchiali, la loro morfologia, distribuzione e rapporti (v. XERORADIOGRAFIA; v. anche: MEDIASTINO, *xeroradiografia*). Restavano a vantaggio della b. unicamente le valutazioni di ordine funzionale.

La seconda ragione, meno appariscente, che ha contribuito a ridurre in modo progressivo la richiesta di b. è costituita dall'evoluzione tecnica della *radiografia standard*

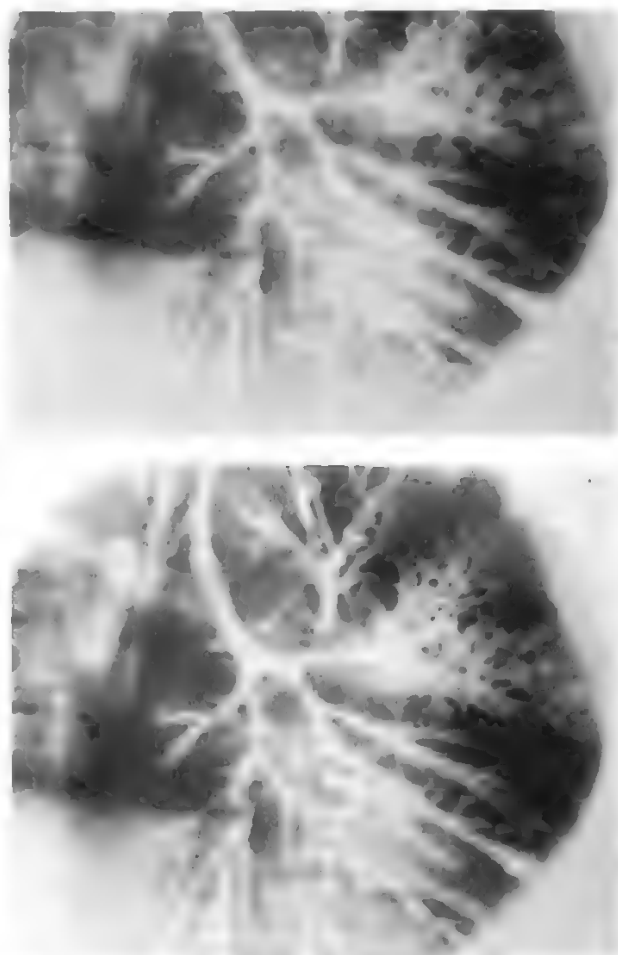



Fig. 1. Cinebroncografia dinamica: i radiofotogrammi ripresi durante colpi di tosse documentano molto bene la mancata riduzione di calibro di tutto l'albero bronchiale a fronte di assoluta immobilità dei territori bronchiettasici; tenuto conto dell'ettasia modesta dei bronchi patologici, il rilievo funzionale assume un particolare interesse clinico. (*Per cortesia del Prof. R. Bergonzini, Spedali Civili di Brescia*).

del torace e dai nuovi modelli culturali del radiologo del torace: questi fattori hanno sensibilmente contribuito ad arricchire la semeiotica e affinare la diagnosi sulla semplice radiografia standard senza dover ricorrere ad altre metodologie (v. TORACE, *semeiotica radiologica*).

Infine, l'avvento della *T.A.C.* e del *fibroscopio* ha definitivamente relegato la b. a un ruolo marginale.

La progressiva caduta di richiesta della b. nella pratica clinica ha fatto sì che i radiologi dell'ultima generazione siano generalmente impreparati a eseguirla e a interpretarla, la qual cosa contribuisce anche al rifiuto culturale e clinico della metodica. Ciò rappresenta un impoverimento metodologico che meriterebbe un'attenta riconsiderazione tenuto conto delle notevoli potenzialità diagnostiche della metodica e della semplicità di esecuzione in mani esperte.

Dal *punto di vista tecnico*, praticamente abbandonata la via transcricoidea, rimane la più semplice, meno invasiva e ben tollerata, via faringolaringea, tramite sondino flessibile, posizionato in anestesia locale (tranne che nei bambini) e guidato sotto controllo radioscopico mediante amplificatore di brillanza. La *sostanza di contrasto*, oggi universalmente adoperata, abbandonati i mezzi oleosi, è costituita da un mezzo idrosolubile (Hytrast®) molto stabile e ben tollerato.

Indubbiamente, la disponibilità di una tecnica broncografica «per inalazione», come auspicata da Felson e parzialmente realizzata con le polveri di tantalio, avrebbe costituito ancor oggi motivo di maggiore diffusione della metodica.

Fra le *indicazioni attuali* alla b. vanno distinte quelle di ordine morfologico da quelle di ordine funzionale. Le prime sono state in gran parte sostituite dalle nuove metodologie di *imaging*, mentre restano sostanzialmente valide, ma spesso ignorate, le seconde.

Le *indicazioni attuali di ordine morfologico* sono costituite da:

1) sospette anomalie congenite dell'albero bronchiale. La b. è ancora l'unica metodica in grado di definire in dettaglio e in modo completo il tipo e l'estensione dell'anomalia, la quale è quasi sempre associata ad alterazioni congenite vascolari e linfatiche. La «cultura broncografica» ci ha insegnato che i territori displasici sono sede più frequente di patologia neoplastica sia benigna che maligna;

2) sospette fistole broncopleuriche, responsabili di empiemi cronici;

3) valutazione di estensione, morfologia e distribuzione di territori bronchiettasici o di altri processi flogistici cronici, soprattutto ai fini della pianificazione di un trattamento chirurgico;

4) sospetto clinico o radiologico di bronchiettasie non risolto dalla T.A.C.;

5) obiettivazione dei segni diretti della bronchite cronica, sia primitiva che secondaria.

Le *indicazioni di ordine funzionale* non sono sostanzialmente mutate rispetto al passato, ma la loro utilità è stata ed è largamente sottostimata. La metodica consente di valutare accuratamente le modificazioni di calibro dei bronchi correlate con la normale attività respiratoria o sotto i colpi di tosse. I reperti che ne derivano possono essere registrati in seriografia rapida, su nastro magnetico, in videodisco, o,

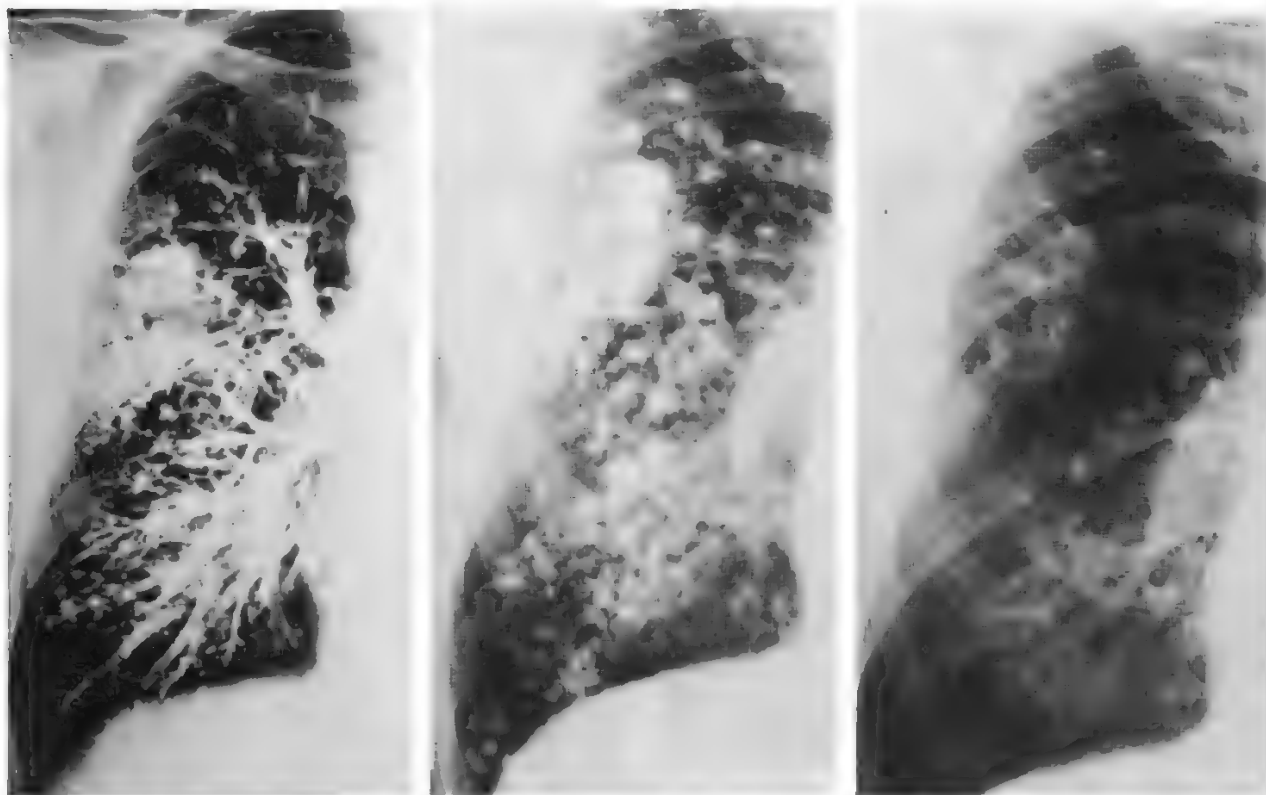



Fig. 2. «B. del giorno dopo» in soggetto affetto da broncopneumopatia ostruttiva cronica: nella fase iniziale (*a sinistra*) l'esame presenta unicamente modesti segni di flogosi bronchiale cronica, atteggiamenti bronchiettasici, inondazione distrettuale di alveoli polmonari nel campo medio; il giorno seguente (*al centro*): completa inondazione alveolare da inversione della dinamica bronchiale; dopo 20 giorni (*a destra*) residuano ancora alcune tipiche chiazzette da opacità alveolari (*pools*).

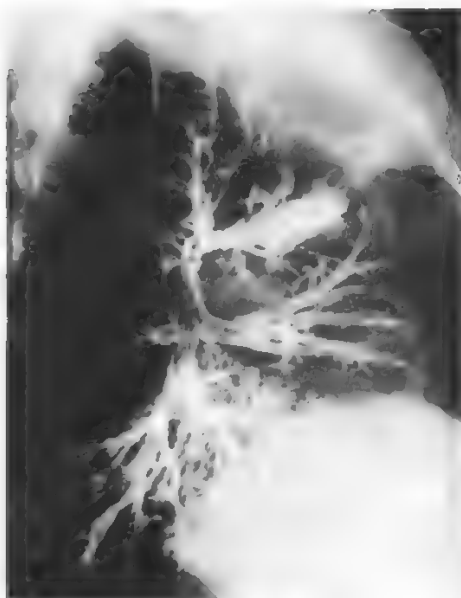
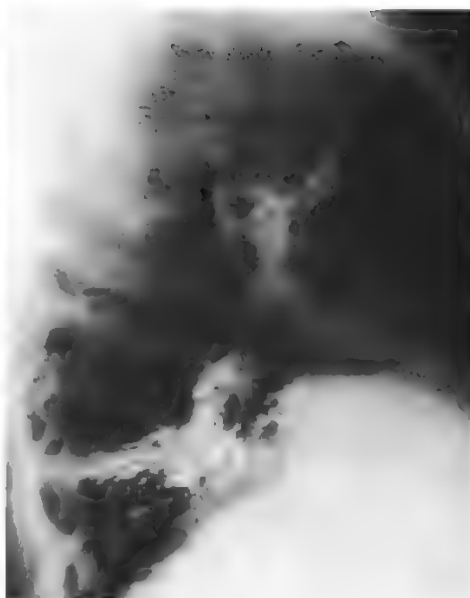



Fig. 3. La b. mostra bronchiettasie vere, flogosi cronica e atteggiamenti bronchiettasici, rispettivamente nel segmento anteriore del lobo superiore e del lobo medio (*a sinistra*); nulla lascerebbe supporre l'esistenza di meccanismi favorenti una flogosi segmentaria conseguente a b. nel segmento postero-basale del lobo inferiore, manifestatasi a pochi giorni di distanza (*a destra*).

più efficacemente, mediante roentgencinematografia, realizzando la *cinebroncografia dinamica* (fig. 1). La metodica consente di valutare con particolare accuratezza i *danni funzionali correlati con le bronchiettasie* o *con le malacie* dell'albero tracheobronchiale.

Alcuni dati morfofunzionali di particolare interesse clinico e fisiopatologico sono osservabili in quella che si può definire «la b. del giorno dopo» (fig. 2): al termine di una b. eseguita in soggetti affetti da broncopneumopatia ostruttiva cronica, parte del mezzo di contrasto, anziché essere espulsa con i colpi di tosse, viene sospinta verso la periferia con progressiva inondazione di bronchioli terminali fino ai sacchi alveolari; ne consegue, a distanza di alcune ore, la comparsa di numerose chiazzette opache periferiche disseminate nel mantello polmonare (*pools* degli AA. di lingua inglese) che residuano per diversi giorni, espressione di un danno parietale dei bronchioli periferici da cui deriva un'inversione della normale dinamica e conseguente ristagno di secrezioni. Questo fenomeno favorisce e giustifica l'instaurarsi dei numerosi piccoli focolai flogistici nel mantello polmonare di soggetti affetti da enfisema e/o bronchite cronica. La b. ha contribuito non poco a dimostrare un tale meccanismo fisiopatologico e può essere utilizzata ancor oggi in modo tanto semplice quanto efficace.

Un'altra indicazione attuale alla b. può essere costituita dal *follow-up* in soggetti trattati con *sleeve-resection* (resezione a manicotto), con suture di grossi bronchi in esiti di frattura, con trapianto monolaterale del polmone.

Le *complicanze* legate alla metodica sono rare. La «polmonite» da mezzo di contrasto è diventata eccezionale dopo l'entrata in uso delle sostanze idrosolubili: la sua osservazione è generalmente da correlare con una situazione locale che favorisca il ristagno della sostanza di contrasto (fig. 3) o con un errore tecnico da parte dell'operatore, quale l'uso di eccessiva quantità di mezzo di contrasto con inondazione dei sacchi alveolari.

Bibliografia

Bergonzini R., Betti A. *et al.*, *La cinebroncografia dinamica nello studio radiologico delle bronchiectasie. Incontri di studio a Tabiano 4*, 1983, p. 419-428.
Di Guglielmo L., Pigorini L., Citroni G. A., *La broncografia*, 1957, Pensiero Scientifico, Roma.
Felson B., *Radiologia del torace*, 1980, Piccin, Padova.
Fraser R. G., Macklem P. T., Brown W. G., *Am. J. Roentgenol.*, 1965, **93**, 821.

GIOVACCHINO PEDICELLI

BRONCOLITIASI

F. *broncholithiase*. - I. *broncholithiasis*. - T. *Broncholithiase*. - S. *broncolitiasis*.

Broncolitiasi può essere definita la problematica clinica, diagnostica e terapeutica legata alla presenza di «broncoliti» nell'albero bronchiale. Il *broncolita* è un nodulo calcifico localizzato nella parete o nel lume di un bronco. Esso costituisce quasi sempre l'esito di una pregressa infezione tubercolare.

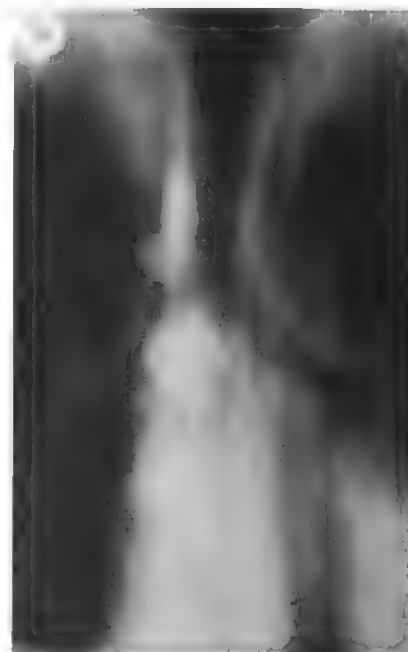



Fig. 1. Tipico «broncolita intramurale» che determina stenosi del bronco principale di destra e del bronco intermedio. La lesione deriva da esiti calcifici di grossolana tumefazione flogistica specifica dei linfonodi sottocarenali. Il soggetto presentava emoftoe e sintomatologia asmatiforme.

È noto che nella fase primaria della tbc il coinvolgimento linfonodale costituisce una regola; essendo i linfonodi in stretta correlazione anatomica con i bronchi, si assiste con una certa frequenza all'interessamento secondario di questi ultimi per contiguità e continuità extracapsulare del processo flogistico linfonodale. In rari casi il linfonodo tumefatto si fa strada attraverso la parete bronchiale fino a protrudere all'interno del lume (fistola adenobronchiale). Nella fase di guarigione del processo flogistico il linfonodo può andare incontro a calcificazione e coinvolgere la parete bronchiale determinando una stenosi permanente (*broncolita intramurale* [fig. 1]); in casi eccezionali il linfonodo calcificato, per decubito o ulcerazione, può essere espulso nel lume bronchiale (*broncolita endobronchiale*) e di qui rimosso con i colpi di tosse; rarissimo è il riscontro del broncolita endobronchiale permanente (fig. 2).

Il broncolita intramurale può essere totalmente asintomatico, ma in genere è associato a una *sintomatologia* dovuta alla funzione di «corpo estraneo» costituita da: tosse secca, capricciosa, inspiegabile fino al riscontro della calcificazione; altre volte la tosse è accompagnata da emoftoi anch'esse capricciose e recidivanti; non raramente il pa-

A

B

C

D

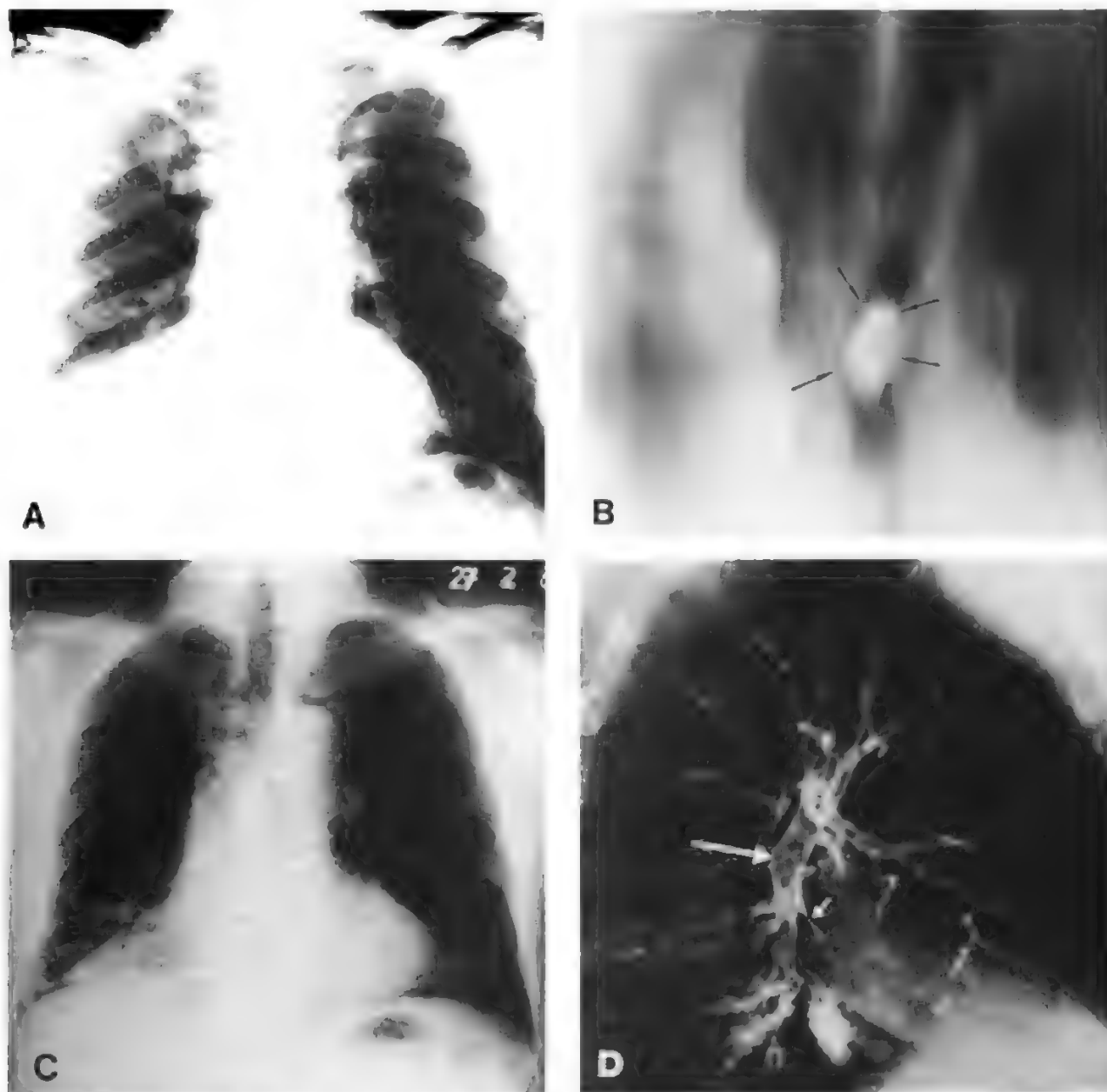



Fig. 2. Atelettasia completa dei lobi medio e inferiore di destra (*A*) in soggetto affetto da «bronchite cronica» e «sindrome asmatiforme»; la tomografia (*B*) mostra una tipica immagine di «broncolita endobronchiale» che si comporta come un vero corpo estraneo. Dopo rimozione del broncolita per via endoscopica si osservano le sequele (*C-D*): estesa fibrosi, bronchiettasie e perdita funzionale del territorio nonostante la riventilazione parziale. La broncografia (*D*) mostra la dilatazione parziale del bronco intermedio nel tratto in cui era localizzato il broncolita (*freccia grande*) e il bronco lobare medio ridotto a un sottile tramite (*freccia piccola*).

ziente si presenta con una sintomatologia asmatiforme. Al broncolita endobronchiale si associa sempre una sintomatologia correlata con l'ipoventilazione del territorio a valle: flogosi cronica, bronchiettasie, atelettasia.

La *diagnosi* è radiologica. Poiché la calcificazione interessa generalmente grossi bronchi, il reperto può sfuggire alla radiografia standard del torace eseguita a basse tensioni (fig. 2, *A*), dato che l'opacità mediastinica maschera parte dell'albero bronchiale; la tecnica radiografica deve essere pertanto idonea a documentare l'asse tracheobronchiale, come viene oggi comunemente raccomandato. In ogni caso la *tomografia tradizionale* risulta preziosa e generalmente sufficiente a documentare la sede della calcificazione (fig. 2, *B*), i suoi rapporti con il bronco e l'eventuale coesistenza di sequele (fig. 2, *C-D*).

Negli ultimi anni alcuni AA. raccomandano l'uso della *tomografia assiale computerizzata* (T.A.C.) per una più corretta definizione del nodulo calcifico rispetto alla parete bronchiale e al lume; questa operazione facilita, fra l'altro, la decisione terapeutica. A giudicare dalle segnalazioni della letteratura, con l'uso sempre più frequente della T.A.C., la b. è divenuta di più frequente riscontro rispetto al passato nonostante la recessione epidemiologica della tbc.

Il broncolita è generalmente localizzato in corrispondenza di carene bronchiali; sono più comunemente interessati il bronco segmentario anteriore del lobo superiore di destra, la carena compresa fra il bronco lobare superiore e l'intermedio e quella formata dall'intermedio con il lobare medio. È più raro a sinistra.

La *broncoscopia* è raccomandata in ogni caso per perfezionare i dati diagnostici e per escludere altre patologie. Non raramente l'endoscopia può risultare terapeutica, risultando possibile l'asportazione completa o parziale del broncolita; l'operazione di rimozione è particolarmente redditizia nelle localizzazioni endoluminali risultando sempre risolutiva rispetto alla sintomatologia clinica accusata dal paziente.

La *terapia chirurgica* si rende necessaria in quei casi in cui la via endoscopica si sia rivelata insufficiente o allorquando gli stessi rilievi broncoscopici consigliano un intervento di plastica bronchiale.

Bibliografia

Adler O., Peleg H., *Eur. J. Radiol.*, 1987, **7**, 211.
Kowal L. E., Goodman L. R. *et al.*, *J. Comput. Assist. Tomogr.*, 1983, **7**, 321.
Shim Ms., Ho K. J., *CT*, 1983, **7**, 189.
Vix V. A., *Radiology*, 1978, **128**, 295.

GIOVACCHINO PEDICELLI

BRONCOPNEUMOPATIA CRONICA OSTRUTTIVA: V. PNEUMOPATIA CRONICA OSTRUTTIVA (XII, 54); PNEUMOPATIA CRONICA OSTRUTTIVA*; ENFISEMA*.

BRONCOSCOPIA [v. vol. III, col. 361]

SOMMARIO

Broncoscopia a fibre ottiche

Con l'ausilio della broncoscopia tradizionale l'albero tracheobronchiale può essere esplorato fino all'origine dei bronchi segmentari, ma i vari tipi di prelievo, che rappresentano la parte essenziale dell'indagine endoscopica, risultano assai difficoltosi al di fuori dell'asse bronchiale principale.

Questa limitazione è stata brillantemente superata di recente dal *fibrobroncoscopio* che, ideato in Giappone da Ikeda (1967) per la diagnosi delle neoplasie polmonari periferiche, in poco tempo si è così largamente affermato da sostituire quasi del tutto il metodo convenzionale. Ciò è d'altronde facilmente comprensibile se si considera che, oltre a migliorare il rendimento diagnostico, ha contribuito a rendere l'esame assai più semplice e agevole sia in rapporto alla manualità operativa che alla tollerabilità da parte del paziente.

Lo strumento, formato da fasci esilissimi di fibre di vetro o di quarzo o di altro materiale altamente trasparente che ne assicurano la flessibilità e la possibilità di trasportare a distanza la luce e le immagini, è dotato di una parte terminale orientabile per mezzo di una leva incorporata nella impugnatura. In questa è compreso l'oculare con un dispositivo di messa a fuoco e di innesto per la macchina fotografica (v. RESPIRATORIO APPARATO, XIII, 898, fig. 112).

Il modello di diametro più grande (circa 6 mm) è munito di un canale (2-2,6 mm ∅) che consente l'instillazione di liquidi, l'aspirazione di secrezioni bronchiali ed il passaggio delle pinze e dei *brushes*.

Esistono modelli più sottili (3,5 mm di diametro con un canale operativo del ∅ di 1,5 mm) per l'esplorazione dei bronchi più periferici. Questo tipo di fibrobroncoscopio trova applicazione nei pazienti pediatrici. Ci sono anche modelli del diametro consueto ma con un canale operativo del ∅ di 2,6 mm che consente non solo una aspirazione più efficace dei liquidi endobronchiali ma anche il passaggio di pinze più grandi. Sono disponibili anche fibrobroncoscopi con due canali operativi per l'esecuzione contemporanea della aspirazione continua e della presa bioptica.

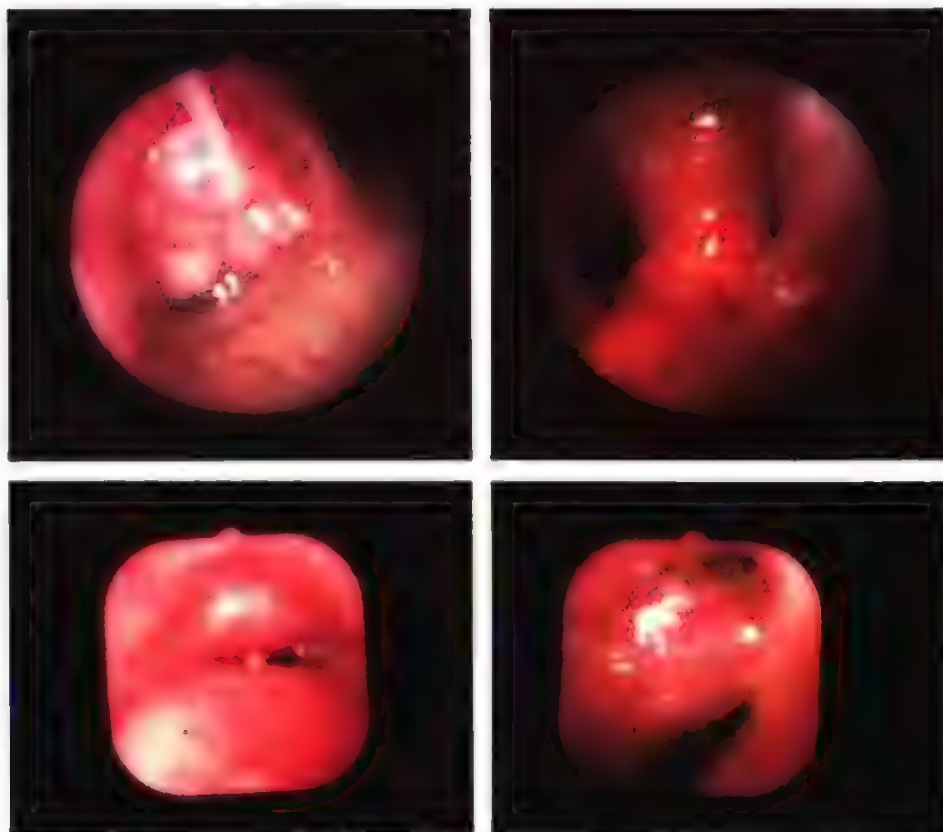
L'esame fibrobroncoscopico (fig. 1), oltre che nella sala apposita o in quella radiologica (per le biopsie polmonari transbronchiali e per le broncografie selettive), può esser eseguito con tutta facilità nello stesso letto di degenza (negli operati o nei traumatizzati), senza la necessità di posizioni obbligate del paziente e persino nelle sale di rianimazione, dove le ridotte dimensioni dello strumento consentono il passaggio attraverso il tubo endotracheale nei pazienti ventilati. È possibile una esplorazione rapida, anche se intermittente, e la toilette dei bronchi.

L'introduzione viene abitualmente attuata per via transnasale o transorale senza ricorrere ad altri espedienti (tubo nasofaringeo o endotracheale) che rendono la manovra meno spedita senza apportare sensibili vantaggi.

L'esplorazione comincia dalle prime vie aeree (cavità nasofaringea e laringe) e si estende fino ai rami segmentari e sottosegmentari compresi quelli dei lobi superiori (v. RESPIRATORIO APPARATO, XIII, 899, fig. 113). In tutto questo settore, sotto il controllo visivo e quindi in maniera «mirata», può essere prelevato il materiale per l'esame citoistologico e batteriologico: aspirazione di catarro, lavaggi, spazzolamenti, biopsie.

Prelievi endobronchiali

Oltre all'osservazione diretta della mucosa e delle secrezioni presenti nell'albero tracheobronchiale e allo studio delle stenosi e della motilità dei bronchi (v. BRONCOSCOPIA), il tempo più importante dell'esame fibrobroncoscopico è costituito dall'esecuzione dei prelievi endobronchiali perché dalla lettura dei preparati istologici e citologici dipenderà in larga misura l'esattezza della diagnosi clinica. Per eseguire correttamente un prelievo è necessario adottare le

Fig. 1. Quadri fibrobroncoscopici. *In alto, a sinistra*: vegetazione polilobata non ulcerata occludente a pieno canale il bronco principale sinistro alla sua origine. *In alto, a destra*: infiltrazione sottomucosa del terzo inferiore della trachea e in particolare della carena tracheale. *In basso, a sinistra*: notevole riduzione del lume tracheale per compressione estrinseca sulla parete posteriore e anteriore; sono anche presenti delle piccole vegetazioni. *In basso, a destra*: ispessimento e divaricazione dello sperone di origine del bronco lobare superiore destro: un prelievo bioptico adeguato è difficilmente attuabile.

tecniche idonee al tipo di lesione osservata adoperando di volta in volta gli strumenti *ad hoc*. Ma non è sufficiente che il prelievo sia adeguato; è indispensabile altresì che i preparati vengano allestiti in maniera corretta per una buona lettura (fig. 2).

In questi ultimi anni la citologia polmonare ha assunto un'importanza crescente: il polmone, infatti, è una sede ottimale per lo studio citopatologico, sia per la relativa facilità del prelievo, tanto dall'ambiente bronchiale che da quello polmonare, sia per l'assenza di un *milieu* ostile al materiale citologico (come avviene per lo stomaco a opera del pH gastrico); nei bronchi, infatti, il muco non solo ha la capacità di preservare le cellule da un rapido deterioramento, ma anche di mantenerle concentrate. Per questa ragione, nella patologia polmonare trovano favorevole espressione la citologia esfoliativa, quella abrasiva e quella aspirativa, che non sono mutuamente esclusive, ma complementari.

La *biopsia* (fig. 3) è la sola tecnica che consente prelievi istologici e deve pertanto essere eseguita ogni volta che risulti possibile. Sono da preferire le pinze con cucchiai fenestrati perché traumatizzano meno il tessuto prelevato di quanto non facciano le pinze con cucchiai integri. Si esegue sotto il controllo della vista su lesioni rilevate della mucosa o sulla mucosa che ricopre gli speroni interbronchiali, mentre i cucchiai di solito scivolano su una mucosa scarsamente lesa. Sotto controllo radiologico si può eseguire un prelievo dal polmone per via transbronchiale.

L'*agoaspirazione* (fig. 4) si pratica anch'essa nella profondità dei tessuti. Essa completa la biopsia quando le escrescenze endoluminali siano ampiamente necrotiche e quindi tali da rendere molto incerta la biopsia: ma la sostituisce quando si tratti di eseguire un prelievo nella sottomucosa in un tratto di bronco che sfugga alla presa bioptica e ancor più nelle masse comprimenti i bronchi, dove si penetra con l'ago attraversando la parete bronchiale ed eseguendo più aspirazioni.

Lo *spazzolamento* (*brushing*) è il prelievo citologico abrasivo di superficie per eccellenza (fig. 5). Completa la biopsia raccogliendo frustoli (microbiopsie) ed elementi cellulari (singoli e in aggregati) consentendo una diagnosi rapida. Di solito si esegue su un'area bronchiale la cui mucosa è o può essere colonizzata da cellule tumorali, ma nella quale le alterazioni presenti (ispessimenti, eritemi) non sono tali da permettere di individuare un punto di importanza diagnostica.

L'*aspirazione di catarro* libero nei bronchi o, in mancanza di questo, il *broncolavaggio*, è una tecnica semplice di prelievo citologico e batteriologico dai bronchi cui si è fatto ricorso fino dagli inizi della endoscopia tracheobronchiale quando la soluzione fisiologica si spruzzava con appositi dispositivi mentre attualmente si inietta in modesta quantità (20 ml) attraverso il fibrobroncoscopio e si aspira immediatamente; più recentemente, iniettando, in maniera frazionata, una quantità maggiore di soluzione fisiologica (100-200 ml) si è riusciti a ottenere prelievi alveolari per cui si parla di *lavaggio broncoalveolare*, metodologia molto importante per lo studio delle malattie diffuse del polmone (v. LAVAGGIO BRONCOALVEOLARE*).

Trattamento dei prelievi. – Nella catena diagnostica la raccolta dei campioni e il procedimento cui questi sono sottoposti sono la chiave per un corretto aggancio tra i reperti endoscopici e quelli microscopici e microbiologici. Un esame endoscopico e un prelievo idonei possono essere invalidati da errori nella raccolta dei campioni e nella loro preparazione.

BIOPSIE:
- bronchiale
- polmonare transbronchiale

→ apposizione su vetrino → procedere come per striscio citologico (cfr. colorazioni)
→ immersione in fissativo → istopatologia
→ batteriologia

AGO ASPIRATO → tecnica di striscio → procedere come striscio da *brush*

zona dati del vetrino

BRUSH →
→ gli strisci umidi (di solito i primi) → fissazione in etanolo 95% → colorazione di Papanicolaou
→ gli strisci che si disidratano rapidamente (di solito gli ultimi) → fissati all'aria → colorazione di May-Grünwald-Giemsa
→ immersione in acetone (+4C°) per 40 minuti → immunocitochimica

strisciare immediatamente

LAVAGGIO BRONCHIALE
LAVAGGIO BRONCOALVEOLARE
BRUSH IN SOLUZIONE FISIOLOGICA

→ batteriologia: bacillo di Koch, miceti, etc.
→ virologia

centrifugazione e/o citocentrifugazione (portare la concentrazione a 100.000-120.000 cellule/ml)

fissazione sedimento → etanolo 95% o formalina 10% / glutaraldeide → inclusione → microscopia ottica / microscopia elettronica

risospensione sedimento

striscio di tipo ematologico → COLORAZIONI
- Papanicolaou
- May-Grünwald-Giemsa
- citochimica, immunocitochimica
- Grocott: *Pneumocystis carinii*, miceti

Fig. 2. Schema delle procedure per lo studio dei prelievi ottenuti mediante fibrobroncoscopia.

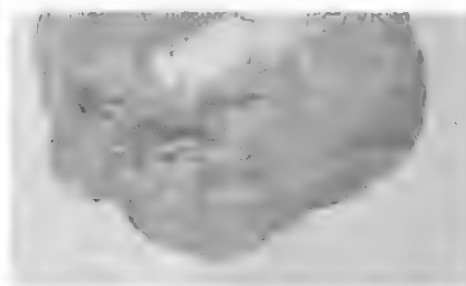
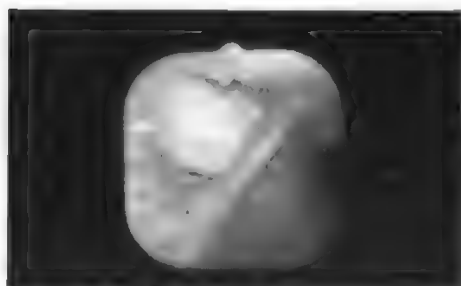



Fig. 3. Prelievo bioptico mediante fibrobroncoscopia. *A sinistra*: visione fibrobroncoscopica. Vegetazione totalmente necrotica occludente a pieno canale il ramo ventrale del bronco lobare superiore destro, in questo caso, biforcato. *A destra*: necrosi totale nel preparato in esame: la biopsia nelle vegetazioni ampiamente necrotiche difficilmente è di ausilio diagnostico.

Il materiale prelevato, sia con la biopsia bronchiale che con la biopsia transbronchiale, viene immediatamente sottoposto a immersione in fissativo (formalina al 10% o etanolo al 95%) quando sia destinato alla microscopia ottica; quando invece sia destinato alla microscopia elettronica viene fissato in glutaraldeide. Per la diagnostica rapida dei tumori e anche di *Pneumocystis carinii*, il prelievo bioptico viene apposto sul vetrino e quindi trattato come uno striscio citologico. Identico trattamento viene usato per la ricerca batteriologica e micologica.

I prelievi della biopsia per aspirazione, sia di quella sottomucosa che di quella transbronchiale (linfonodi, masse tumorali), vengono trattati come campioni citologici, e pertanto lo striscio, il tempo di fissazione e i fissativi usati sono fattori determinanti per la riuscita dei preparati. Lo striscio del materiale aspirato, che di solito è semisolido, deve essere quanto più possibile sottile e omogeneo; in genere, alla fine dello striscio si raccoglie la parte solida presente nell'aspirato: questa deve essere delicatamente schiacciata usando un coprioggetto.

Nel *broncoaspirato semplice*, la popolazione cellulare presente è simile a quella dell'escreato e come questo può venire fissato in alcol al 95% per successiva inclusione (metodica prevalentemente europea, che dà dettagli citologici peggiori), oppure prefissato in carbowax (miscela che conserva gli elementi cellulari per 1 settimana), o strisciato a fresco e successivamente fissato in alcol al 95% per 15 min (Papanicolaou): quest'ultima è la tecnica da adottare.

Nel *broncolavaggio* e nel *lavaggio broncoalveolare* il liquido recuperato per aspirazione (o per caduta) può venire usato per ricerche di tipo microbiologico o centrifugato e risospeso in maniera da ottenere un'idonea concentrazione cellulare; successivamente viene strisciato come un comune striscio ematologico e fissato nella stessa maniera indicata per l'agoaspirato. Il sedimento può anche essere incluso in paraffina e trattato come una biopsia. V. anche: LAVAGGIO BRONCOALVEOLARE*.

Il *brush* deve essere posizionato, dopo lo spazzolamento, alla fine del canale operativo ed essere estratto dai bronchi con tutto lo strumento, in quanto le cellule, essendo il diametro delle spazzole maggiore di quello del canale operativo verrebbero irrimediabilmente danneggiate. Lo striscio deve essere delicato e non troppo lento: non bisogna mai ripassare sullo stesso punto al fine di evitare sovrapposizioni citologiche. Può essere anche immerso in soluzione fisiologica e agitato in maniera che trasferisca a quest'ultima il materiale prelevato per studi di tipo citologico o microbiologico.

Tuttavia, ci corre l'obbligo di sottolineare che l'*esame citologico dell'espettorato*, quando sia correttamente raccolto e trattato, resta la tecnica più redditizia e affidabile di citopatologia respiratoria (v. CITODIAGNOSTICA*); in esso i criteri diagnostici raggiungono la loro massima espressione qualitativa (definizione di dettagli citologici) e quantitativa (numero di fenomeni osservati).

Fig. 4. Agoaspirazione mediante fibrobroncoscopia. *In alto*: tecnica di agoaspirazione attraverso fibrobroncoscopia. 1) Fibrobroncoscopio; 2) siringa da 20 ml; 3) puntura della parete bronchiale; 4) inserimento dell'ago nella massa; 5) muovere l'ago in su e giù diverse volte mentre si aspira; 6) riportare lo stantuffo in posizione neutra; 7) rimuovere l'ago dal tumore. *In basso, a sinistra*: agoaspirato strisciato correttamente: omogenea distribuzione e striscio, alla fine del preparato, del materiale semisolido (frustoli tessutali). *In basso, a destra*: elementi con caratteristiche citologiche di malignità strisciati e fissati correttamente (Papanicolaou): sono visibili i dettagli nucleari e citoplasmatici (agoaspirato in un caso di carcinoma epidermoide).

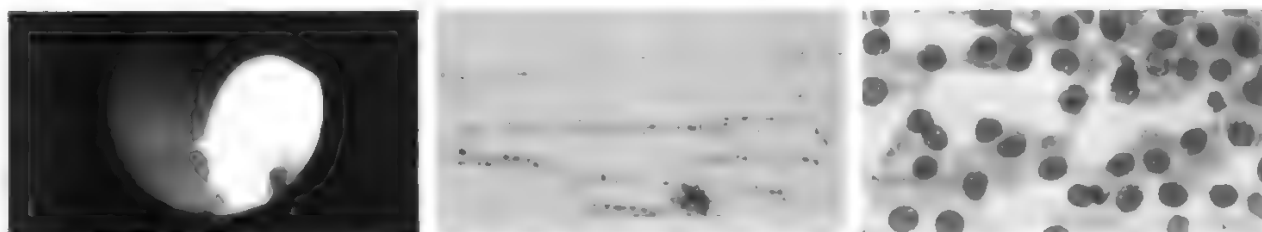



Fig. 5. Tecnica dello spazzolamento (*brushing*). *A sinistra*: immagine fibrobroncoscopia dopo spazzolamento; questa è la posizione corretta in cui il *brush* deve essere posto per venire estratto insieme al broncoscopio. *Al centro*: maniera corretta di strisciare il *brush*; il materiale citologico viene adagiato e delicatamente strisciato sul vetrino senza mai ripassare sullo stesso punto; da fissare quando gli strisci sono ancora umidi (colorazione di Papanicolaou). *A destra*: gruppo di cellule disposte prevalentemente in monostrato; le caratteristiche tintoriali sono omogenee e sono apprezzabili i dettagli nucleari e citoplasmatici (*brush* in un caso di carcinoide).

Per la *fissazione* si devono usare procedimenti diversi per la colorazione di Papanicolaou e per quella di May-Grünwald-Giemsa. Per la prima, la fissazione (etanolo al 95% per almeno 15 min) deve avvenire quando il materiale strisciato è ancora umido, pena la perdita dei dettagli cellulari. Il tempo per l'immersione nel fissativo, dal momento dello striscio, è di pochi secondi. Per la colorazione di May-Grünwald-Giemsa i preparati migliori si ottengono quando lo striscio si disidrata immediatamente (ciò si può facilmente ottenere strisciando piccole quantità di materiale): i vetrini così ottenuti possono anche venire immersi in acetone freddo (+4 °C per 10 min) per eventuali studi di immunocitochimica (anticorpi monoclonali). La resa migliore si ottiene con l'impiego di ambedue le tecniche di colorazione.

V. anche: RESPIRATORIO APPARATO, *semeiotica di laboratorio*; *lavaggio broncoalveolare* [XIII, 804; 902]; CITODIAGNOSTICA*; LAVAGGIO BRONCOALVEOLARE*.

Bibliografia

Johnston W. W., Frable M. J., in *Diagnostic Respiratory Cytopathology*, 1979, Masson, New York.

Kato H. *et al.*, *Cytology of the Lung: Techniques and Interpretation*, 1983, Igaku-Shoin, New York.

Palatresi R., Leoncini B., *Fondamenti di broncologia*, 1982, USES, Firenze.

Reynolds H. Y., *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1987, **135**, 250.

Zajicek J., *Aspiration Biopsy Cytology - Part I - Cytology of Supradiaphragmatic Organs*, 1974, Karger, Basel.

RENATO PALATRESI E GIUSEPPE MARCIANÒ

Broncoscopia in età pediatrica

Introduzione

L'esame endoscopico della trachea, dei bronchi principali, lobari e segmentari è attualmente possibile anche nelle prime e primissime età della vita, proponendosi come una metodica diagnostica sempre più in espansione anche in pediatria. L'impiego clinico dei più recenti broncoscopi «sottili e ultrasottili» è il risultato di un compromesso ideale tra i progressi della tecnologia e lo studio accurato dei caratteri morfofunzionali delle vie aeree del neonato e del loro successivo accrescimento, sviluppo e modificazione.

Se, in passato, alcune caratteristiche, quali una bocca piccola, la macroglossia relativa e una mandibola retrognata avevano reso poco agevole le procedure anestesiologiche di intubazione in questi pazienti, le stesse peculiarità anatomiche, unitamente a quelle proprie dell'apparato laringotracheobronchiale, rendevano impossibile l'uso di endoscopi di calibro e lunghezza non adeguati.

Occorre infatti ricordare che la laringe del neonato e del lattante è piuttosto alta, situandosi a livello della III-IV vertebra cervicale; che la cartilagine epiglottide è spesso sproporzionatamente lunga e accartocciata e che la trachea, fino all'età di 3 mesi, ha un diametro non superiore ai 5-5,3 mm (tab. I). Oltre all'ostacolo rappresentato dal piccolo diametro endoluminale delle vie aeree di conduzione, l'esplorazione endoscopica deve risultare particolarmente accorta e cauta a motivo della delicatezza delle strutture che il broncoscopio stesso deve indagare: la trachea e i bronchi, in quest'epoca della vita, possiedono infatti una quota relativamente scarsa di cartilagine, di tessuto elastico, connettivale e muscolare e il rapporto tra la sezione del lume e lo spessore della parete è grande, superiore del 40% a quello dell'adulto.

Il calibro dei broncoscopi pediatrici, pur piccolo, deve tuttavia consentire una adeguata ventilazione: basti pensare che se nell'adolescente e nell'adulto il rapporto tra spazio morto e volume corrente è pari a 0,33, a indicare che i 2/3 dell'aria inspirata raggiungono gli alveoli, nel neonato questo rapporto è maggiore, pari a 0,40-0,45, segnalando una situazione di equilibrio respiratorio instabile durante b. Wood considera ottimale la ventilazione dei pazienti più piccoli quando viene rispettata l'equazione: 3,5 kg/3,5 mm (rispettivamente peso del neonato e diametro esterno del fibroscopio).

Caratteristiche dei broncoscopi pediatrici

Il broncoscopio rigido ha una lunghezza variabile di 20-26 cm e un diametro esterno di 4-5 mm; nei bambini più grandi, di 2-3 anni di età, vengono invece utilizzati strumenti lunghi fino a 30 cm e con un diametro esterno di 5,7-7 mm. La sorgente ottica, che ha un calibro di 2,8 mm, introdotta nel tubo rigido lascia un lume sufficientemente ampio a permettere una buona ventilazione e, contemporaneamente, l'uso di cateteri per aspirazione o di strumenti bioptici miniaturizzati, che ripetono le caratteristiche di quelli adoperati nell'adulto. Attualmente sono inoltre disponibili sorgenti luminose ad alta intensità, attacchi per sorgenti visive collaterali e sistemi per foto o cinematografia.

Il broncoscopio flessibile più utilizzato in età pediatrica ha un diametro esterno di 3,5 mm e un canale di servizio di soli 1,2 mm, che, pur non consentendo l'uso di pinze bioptiche, permette tuttavia manovre di aspirazione, di *brushing* e d'immissione di liquidi (per lavaggio endobronchiale o antibioticoterapia topica) *e/o* di ossigeno.

Il segmento distale di questo broncoscopio è mobile ed è dotato di movimenti di flessione di 160° e di retroflessione fino a 90° sullo stesso piano. La lunghezza di lavoro di questo strumento è di 55 cm e la profondità di campo giunge a 50 mm, a fuoco fisso.

Di recente introduzione nella pratica clinica sono alcuni strumenti flessibili ultrasottili, con diametro esterno di 2,7 mm ed estremo distale orientabile. Questi broncoscopi, pur limitati dall'assenza di un canale di suzione-instillazione e dall'estrema fragilità del fascio di fibre ottiche, sono utili nell'esplorazione delle vie aeree dei prematuri e dei neonati ad alto rischio e di basso peso: in questi casi, gli strumenti sono utilizzati al letto del paziente, a proposito del quale provvedono informazioni diagnostiche altrimenti non ottenibili e indispensabili per la programmazione di una successiva strategia terapeutica.

Attualmente sono disponibili anche dei fibroscopi con un diametro esterno di 1,7-1,8 mm, privi di canale di servizio e del meccanismo di controllo direzionale dell'estremo distale, la cui applicazione è limitata alla valutazione del posizionamento e della pervietà dei tubi endotracheali.

TAB. I. VALORI MEDI DELLA LUNGHEZZA E DEL DIAMETRO INTERNO DELLA TRACHEA DURANTE LE DIVERSE FASI DELL'ACCRESCIMENTO

Età	Lunghezza (cm)	Diametro (mm)
Nascita - 3 mesi	5,7	5
12 mesi	7,2	6,5
18 mesi	8,0	7,0
3 - 7 anni	10	9,0
Adulto	12	15

Tecniche di broncoscopia

Usando il broncoscopio rigido, il paziente viene esaminato in anestesia generale, in posizione supina, con una modica iperestensione del capo sul collo, che consente di allineare sullo stesso asse rettilineo l'*aditus ad laryngem*, la glottide e la trachea. Lo strumento, sterile e manovrato con tecniche di asepsi, previa esposizione della laringe con un laringoscopio, viene introdotto lateralmente rispetto alla lingua, mentre le labbra sono retratte e l'eventuale dentatura è protetta da gomme morbide. Il broncoscopio viene avanzato lungo la base della lingua, l'epiglottide è sollevata ed elevata fino a esporre la laringe e la glottide, attraverso cui lo strumento, impugnato a guisa di penna, viene impegnato. La esplorazione del bronco principale destro è facilitata da una lieve rotazione del capo verso sinistra e viceversa.

L'uso del fibrobroncoscopio non richiede invece un'anestesia generale, se non in casi selezionati. A eccezione dei soggetti critici e dei neonati, è utile una sedazione pre-esame, con meperidina (1-2 mg/kg per via e. v.) che, rispetto al diazepam (0,1-0,2 mg/kg), ha il duplice vantaggio di un rapido aggiustamento del dosaggio su base individuale e una breve durata d'azione. L'atropina viene somministrata solo in caso di soggetti con secrezioni particolarmente abbondanti (0,02 mg/kg). L'anestesia da contatto (pilastri palatini, velo palatino, base linguale, parete posteriore della faringe, corde vocali, trachea), è essenziale a la lidocaina (Xylocaina® 2%, non superiore ai 4-5 mg/kg) è l'anestetico di elezione. A eccezione di malformazioni delle narici, delle cavità nasali o delle coane, l'esame viene condotto per via transnasale: questa via è infatti più gradita al piccolo paziente e consente uno studio del tratto nasofaringeo.

Previa anestesia topica di una narice, il fibroscopio viene condotto e guidato sul pavimento della fossa nasale, lungo il cornetto inferiore, fino a raggiungere il nasofaringe. Indi si identifica l'ostio della tuba uditiva sulla parete laterale della faringe e si esplora il tessuto linfatico adenoideo che risiede sulla parete posteriore. Incurvando leggermente lo strumento si passa a esplorare l'orofaringe, prima di impegnare il fibroscopio inferiormente nella laringe e poi nella trachea. Nei pazienti intubati o portatori di tracheostomia,

il broncoscopio può essere introdotto direttamente in queste strutture, mentre viene contemporaneamente assicurata una ventilazione manuale. Nei bambini più piccoli (di peso inferiore ai 4 kg) può essere necessaria un'ossigenazione supplementare mediante maschera, a questo scopo dotata di apposito foro per il broncoscopio, oppure con la metodica della *jet-ventilation* attraverso il canale di servizio. In questo caso, in cui l'iniettore è connesso direttamente con il canale di suzione del fibroscopio, che pertanto agisce come *jet-channel*, è necessaria una regolazione precisa del volume e delle pressioni dei gas immessi, per evitare danni al tessuto polmonare e al fibroscopio stesso.

L'instillazione di 20-40 ml di soluzione fisiologica consente di eseguire broncolavaggi utili per studi microbiologici o citologici. Nei bambini affetti da mucoviscidosi sono invece necessari almeno 150-250 ml di soluzione isotonica. Le biopsie transbronchiali sono possibili nei bambini più grandi, dai 4-5 anni in poi, utilizzando uno strumento con un più ampio canale di servizio (2 mm), oppure con il broncoscopio rigido, che può dominare bene un'eventuale abbondante sanguinamento. Queste procedure endoscopiche nel bambino debbono essere eseguite in sala operatoria o in un'unità di terapia intensiva; solo il fibroscopio può talora essere manovrato al letto del paziente. In qualsiasi caso, il monitoraggio durante l'esame deve essere continuo e comprendere i dati sulla frequenza cardiaca e respiratoria, l'osservazione dei movimenti respiratori, il colorito della cute e delle mucose, eventualmente integrati dai dati emogasanalitici.

Indicazioni, controindicazioni, complicanze

Se nell'adulto la più importante applicazione della broncoscopia consiste nella valutazione (diagnosi, stadiazione, talora trattamento) di neoplasie broncopolmonari, quest'indicazione viene assolutamente a mancare in un'età in cui prevale un differente spettro di patologie.

Le indicazioni più comuni per un esame broncoscopico nel bambino sono costituite da una serie di sintomi (stridore, dispnea, tosse cronica e abbaiante, pianto anomalo), spesso correlati a un'ostruzione delle vie aeree e talora sintomatici di varie condizioni patologiche: stenosi laringea, più frequentemente subglottica, laringotracheomalacia, inalazione di corpo estraneo, tessuto di granulazione o tenaci tappi mucosi (tab. II). È in questo gruppo di bambini, ben descritti da Groff come *noisy breathers*, che può rendersi necessario un'intervento broncoscopico di urgenza, specie se l'ostruzione si è sviluppata in sede tracheale e rapidamente. Altre indicazioni alla b. sono costituite dalle flogosi e dalle atelettasie persistenti, non risolvibili con le comuni terapie, alcuni tumori o malattie granulomatose e infine il *follow-up* di bambini affetti da mucoviscidosi, portatori di corpi estranei indovati nelle vie aeree distali e quindi di impossibile estrazione, e in altre situazioni (tab. III).

L'utilità della b. pediatrica, rigida, flessibile o combinata, non risiede quindi unicamente nella verifica della normale anatomia dell'albero tracheobronchiale o nella possibilità di eseguire broncolavaggi, broncoaspirazioni o broncogrammi selettivi, ma anche nella capacità di indirizzare il bambino verso una successiva terapia: broncotomia, exeresi polmonare e *follow-up* del moncone bronchiale, dilatazione o exeresi tracheale, tracheopessia, esplorazione del mediastino, riparazione di fistola oppure di refistola tracheoesofagea (fig. 6).

Non esistono controindicazioni assolute alla b. nel bambino, sebbene debbano essere rispettate alcune precauzioni essenziali. Nei pazienti più piccoli lo strumento deve essere ritirato a intervalli regolari di 20-30 sec, dilazionando quindi

TAB. II. INDICAZIONI ALLA BRONCOSCOPIA IN ETÀ PEDIATRICA

1. Segni e sintomi di ostruzione delle vie aeree

Sintomi		Possibili diagnosi
stridore dispnea tosse cronica pianto anomalo crisi apnoiche *distress* respiratorio ricorrente	possibili diagnosi	variazioni anatomiche malformazioni laringo-tracheobronchiali granulazioni tappi mucosi densi corpi estranei inalati

2. Segni e sintomi di flogosi respiratorie

tracheobronchiti
polmoniti ricorrenti
bronchiettasie
tubercolosi
MACCP

3. Altre condizioni

infiltrati e/o masse polmonari
emottisi
estubazione difficile
malattie granulomatose
sarcoidosi
emosiderosi
sindrome di immotilità ciliare
tumori (emolinfangiomi, papillomi, sarcomi)

TAB. III. INDICAZIONI AL *FOLLOW-UP* BRONCOSCOPICO IN ETÀ PEDIATRICA

Atelettasie persistenti
Corpi estranei inalati e non estraibili
Evoluzione di traumi e/o lacerazioni tracheobronchiali
Anomalie congenite non sottoposte a intervento
Valutazione della tenuta del moncone bronchiale dopo exeresi polmonare
Mucoviscidosi
Tessuti di granulazione
Intubazioni prolungate (soprattutto nel neonato)
Tracheostomia

la durata dell'esame in tentativi brevi, ma ripetibili, nell'intervallo dei quali si effettua una pausa di ventilazione della durata di circa 1 min, utile a evitare l'ipossia e l'acidosi respiratoria. Particolare attenzione deve venir riservata ai casi di stenosi serrata della trachea o del laringe, che è rischioso oltrepassare per la possibile insorgenza di un edema tessutale capace di ridurre ulteriormente il lume delle vie aeree.

Le attuali metodiche anestesiologiche e le possibilità di un monitoraggio ottimale, sono alla base dell'assenza di mortalità e della bassa quota di complicanze osservate. Ove presenti, queste sono rappresentate da epistassi, laringospasmo, pneumotorace e fenomeni di bradicardia transitoria.

Reperti da malformazioni congenite

Il lume delle vie aeree del neonato più frequentemente è ristretto o deformato da diaframmi, stenosi intrinseche o estrinseche, oppure da un'abnorme debolezza delle strutture cartilaginee. Nelle più frequenti forme di malacia, l'endoscopia permette di osservare una cartilagine epiglottide lunga e accartocciata, a forma di un'omega, oppure ampie e sottili cartilagini aritenoidi che possono prolassare all'interno della glottide durante l'inspirazione, o ancora un lume tracheale ovale o reniforme, ridotto fino a 2-3 mm di

A

B

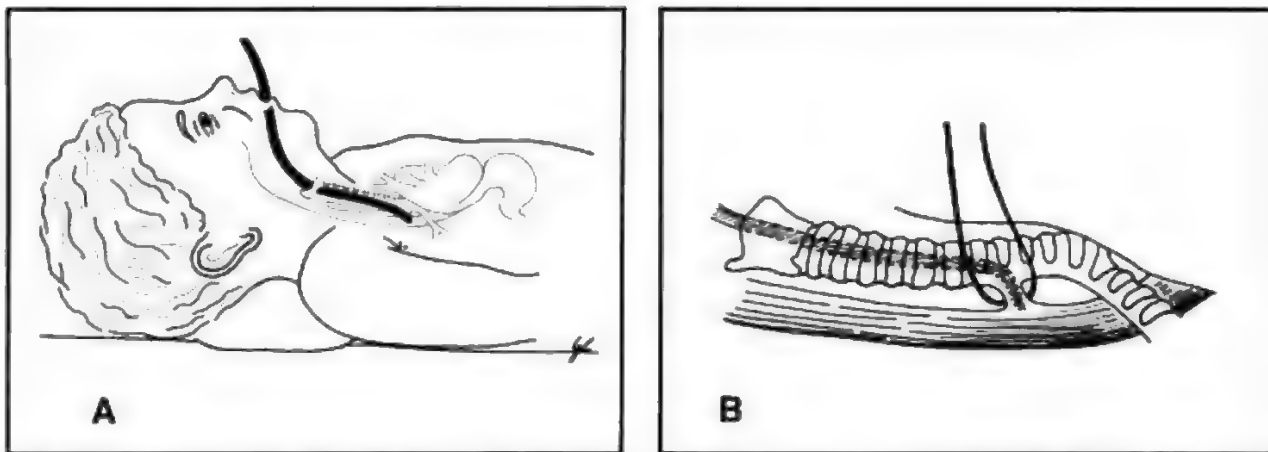



Fig. 6. *A*) Il fibrobroncoscopio viene introdotto per via transorale fino a raggiungere e a incannulare l'ostio della fistola tracheoesofagea (primaria o ricostituitasi dopo pregresso intervento chirurgico). *B*) Successivamente è facile riconoscere l'intero tragitto fistoloso, che viene sotteso da una fettuccia e quindi sezionato tra doppia legatura transfissa.

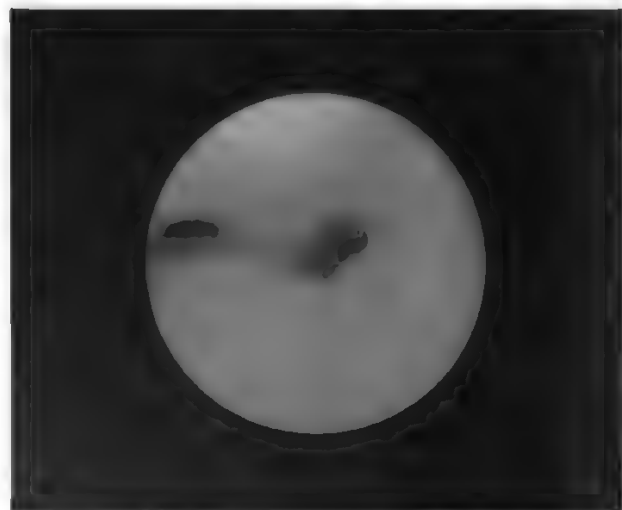
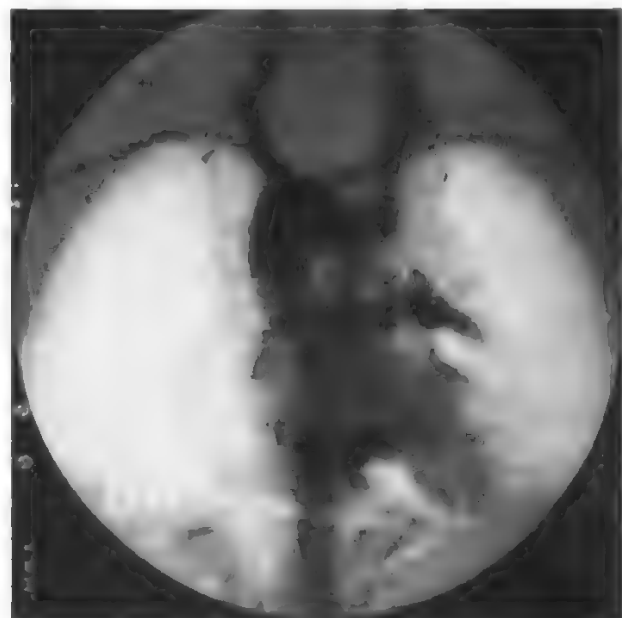
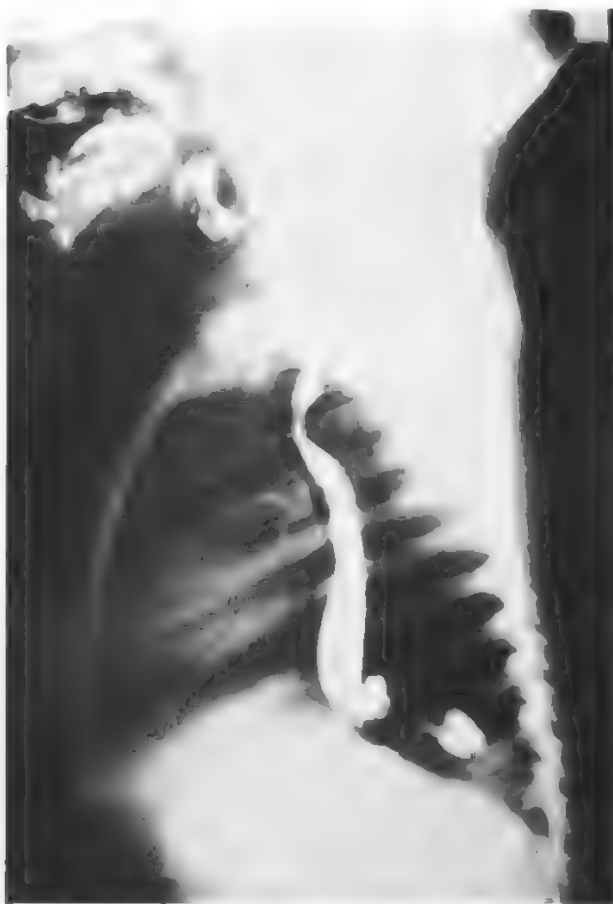



Fig. 7. *In alto, a sinistra*: esofagogramma: profonda incisura posteriore sull'esofago, che devia anteriormente la trachea e la carena: sospetto di doppio arco aortico. *A destra, in alto*: angiografia digitale dell'aorta toracica: l'aorta ascendente è destroposta e impronta l'esofago e la trachea; in sede istmica è presente una duplicazione dell'arco aortico osservabile solo nella sua propaggine posteriore, che si configura come una mammellonatura la cui estremità si continua con l'arteria succlavia sinistra. *A destra, in basso*: quadro endoscopico di compressione estrinseca di origine vascolare da doppio arco aortico.

diametro. La b. può informare sull'estensione e sulla gravità di una tracheomalacia e sull'eventuale associazione con una fistola tracheoesofagea. In questi casi, ventilando la trachea a pressione positiva attraverso il fibroscopio e contemporaneamente posizionando un esofagoscopio, si possono osservare piccole bollicine fuoriuscire in fila dal tramite fistoloso. Le stenosi estrinseche sono più spesso causate da malformazioni vascolari (doppio arco aortico, arteria anonima o polmonare anomala), che modificano la forma del lume tracheale, della carena e talora del primo tratto dei bronchi principali (fig. 7). Queste strutture assumono un aspetto ellittico o triangolare e talora presentano una pulsazione trasmessa: una compressione con la punta del fibroscopio in questa sede può causare la scomparsa di un polso radiale o temporale, consentendo la diagnosi.

Corpi estranei endotracheobronchiali

I corpi estranei inalati più spesso si riscontrano nella trachea o nei bronchi principali e più frequentemente si indovano nell'emisistema bronchiale destro, che viene quindi indagato per primo. Si utilizza di preferenza lo strumento rigido, mentre il fibroscopio è utile in una fase preliminare di verifica del tipo e della sede dell'oggetto inalato, ma non nelle manovre di estrazione, che altrimenti potrebbero causare una dislocazione nelle vie aeree distali. La diversità degli oggetti inalati dai bambini è sbalorditiva: le vie respiratorie, soprattutto nei primi 3 anni di vita possono ospitare arachidi, semi, popcorn, frammenti di vegetali, gusci di uovo o di noci, schegge di legno, mine, conchiglie, parti di giocattoli, pietre, aghi, spille, chiodi e altro ancora.

A seconda delle caratteristiche intrinseche, i corpi estranei richiedono diverse modalità di estrazione: ad es., le arachidi, che provocano sempre un'imponente reazione di flogosi locale, sono igroscopiche e rigonfiandosi divengono morbide, cosicché richiedono estrazioni ripetute, per frammentazione. Gli aghi, invece, migrano con facilità verso i bronchi periferici e, sebbene inerti, talora richiedono una estrazione per via toracotomica. I corpi sferoidali possono essere estratti con l'ausilio di un catetere di Fogarty.

Data, quindi, la diversità degli oggetti inalati, il cui destino è differente, il broncoscopio è utile per valutare la disgregazione del corpo estraneo, l'eventuale comparsa di tessuto reattivo di granulazione o di secrezioni purulente oppure un danno diretto sulla parete della via aerea.

In alcuni casi si aspirano direttamente con il fibroscopio i frammenti più piccoli dell'oggetto precedentemente estratto con lo strumento rigido, realizzando una b. combinata: a completamento, lo strumento flessibile permette l'installazione topica di antibiotici, cortisonici o antinfiammatori nella nicchia ove era alloggiato il corpo estraneo. Dopo l'estrazione, il bambino può presentare un *croup* di grado moderato, alleviato da ossigenoterapia, corticosteroidi per via sistemica e, solo occasionalmente, da broncodilatatori per via inalatoria. In conclusione, l'endoscopia tracheobronchiale è attualmente una metodica essenziale per il chirurgo pediatra e può essere effettuata con un rischio ridotto, ove l'operatore e l'anestesista siano esperti in questo settore e l'ambiente che accoglie il piccolo paziente sia disposto per un ottimale monitoraggio cardiorespiratorio.

Bibliografia

Benjamin B., *J. Pediatr. Surg.*, 1980, **15**, 164.
Coran A. G., *Diagnostic and Therapeutic Rigid Broncoscopy and Esophagoscopy in Infants and Children*, in *Surgical Endoscopy*, 1985, Year Book, Chicago, p. 137.
Fan L. L., Sparks L. M., Dulinski J. P., *Chest*, 1986, **89**, 673.
Fitzpatrick S. B., Marsh B. *et al.*, *Am. J. Dis. Child.*, 1983, **137**, 595.
Gans S. L., *Pediatric Endoscopy*, 1983, Grune & Stratton, New York.
Groff D. B., Nagaraj H. S., Janik J. S., *J. Pediatr. Surg.*, 1981, **16**, 627.
Johnson D. G., *Bronchoscopy*, in *Pediatric Surgery*, I, 1987, 4 ed., Year Book, Chicago, p. 619.
Manning P. B., Wesley J. R. *et al.*, *Pediatr. Surg. Int.*, 1987, **2**, 346.
Nussbaum E., *Laryngoscope*, 1983, **93**, 1073.
Wood R. E., *Pediatr. Clin. North Am.*, 1984, **31**, 785.
Wood R. E., Gauderer M. W. L., *J. Pediatr. Surg.*, 1984, **19**, 693.

GUIDO CIPRANDI, ALESSANDRO INSERRA, PAOLO SERVENTI E CAMILLO BOGLINO

BRUCELLA GENERE [v. vol. III, col. 404]

Posizione tassonomica

La moderna tassonomia, basata su prove di ibridizzazione del DNA fra stipiti batterici, attribuiti a questo genere secondo caratteri fenotipici ritenuti ormai classici (utilizzazione di vari substrati nutritizi, inibizione da coloranti, produzione di H_2S, agglutinazione da sieri monospecifici), ne ha confermato l'identità (Hoyer e McCullough), pur non offrendo la possibilità di includerlo in una delle famiglie attualmente identificate («Bergey's Manual»).

Prove analoghe (Corbel; Verger e Plommet) indicano l'esistenza di una sola specie, alla quale si è data, per priorità di scoperta, la denominazione di *Brucella melitensis*, all'interno della quale le specie precedentemente riconosciute sono da considerare subspecie.

Nelle subspecie, caratterizzate dalla varia attività metabolica su alcuni substrati, permangono, identificati sulla base della sensibilità ai coloranti, la produzione di H_2S e l'agglutinabilità da sieri monospecifici, le biovar, o biotipi, dei quali diviene sempre più evidente l'utilità per l'epidemiologia (tab. 1).

L'isolamento di vari fagi attivi su particolari gruppi di stipiti ha fornito ulteriori possibilità di identificazione: in particolare è ben accertata l'attività fortemente litica del fago Tb su tutte le biovar della subspecie *abortus*, di grande utilità per l'identificazione. Degli altri fagi, alcuni hanno uno spettro abbastanza ben delimitato, come Wb sulle biovar della subspecie *B. suis*, R/C sulle subspecie in fase ruvida, *B. ovis* e *B. canis*. Recentemente, lo sviluppo di anticorpi monoclonali capaci di riconoscere epitopi antigene

TAB. 1. SUBSPECIE E BIOVAR DI *BRUCELLA MELITENSIS*, ANIMALI DEPOSITO E ATTIVITÀ PATOGENA PER L'UOMO

Subspecie	Biovar	Animale deposito	Patogenicità per l'uomo
abortus	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9	bovini e caprini	moderata con tendenza alla cronicità
melitensis	1, 2, 3	ovini e caprini	alta con episodi epidemici
suis	1, 3	suini	alta*
	2	suini	assente
	4	renne	moderata**
	5	roditori	alta**
neotomae		ratto del deserto	assente
ovis		pecore	assente
canis		cane	assente***

* Limitata al continente americano.
** Limitata all'U.R.S.S.
*** Sono noti alcuni casi di infezione professionale nell'uomo.

caratteristici di alcune biovar, ha ulteriormente facilitato la caratterizzazione degli stipiti.

Le subspecie *ovis* e *canis* si presentano costantemente in fase ruvida, e si differenziano quindi nettamente dalle altre per gli antigeni di superficie, benché, secondo le prove di ibridazione del DNA, ciò non sia sufficiente per considerarle specie a se stanti, in quanto implica cambiamento solo di una piccola parte del genoma che governa alcune strutture di superficie.

La differenziazione in subspecie e biovar ha soprattutto interesse epidemiologico per la diversa patogenicità per l'uomo e gli animali, fermo restando che non esiste alcuna brucella del tutto priva di patogenicità per l'uno o l'altro animale. Per quanto riguarda l'uomo, esiste anche una certa differenza nelle forme cliniche provocate. La subspecie *melitensis* causa forme acute o subacute, talvolta con andamento settico e con possibilità di postumi e localizzazioni tardive in vari distretti; la subspecie *abortus*, manifestazioni cliniche meno clamorose, spesso ad andamento cronico fin dall'inizio; la subspecie *suis* dà con una certa frequenza forme di tipo suppurativo.

Le biovar hanno una varia distribuzione geografica, in parte conseguenza dei differenti animali deposito e della capacità di adattarsi a specie diverse. In generale, quelle della subspecie *abortus* sono legate ai grandi allevamenti di bestiame bovino, nel nostro paese soprattutto nel nord, dove la biovar più frequentemente isolata è la 6, mentre nel nord Europa è frequente la biovar 1. Sporadicamente possono essere infettate varie altre specie animali, come in Italia il bufalo, nel quale l'infezione, esclusivamente da *B. abortus* biovar 1, decorre in modo autonomo dalle altre specie e non risulta aver provocato alcun contagio all'uomo.

Le tre biovar *melitensis* infettano pecore e capre e da queste possono occasionalmente trasmettersi ai bovini; da tutte e tre le specie il contagio all'uomo è molto frequente. La distribuzione geografica è diversa: in Italia è presente solo la biovar 2.

Le biovar 1 e 3 della subspecie *suis* non sono state mai isolate in Europa, dove è assente la brucellosi umana per contagio da questa specie animale; è presente, invece, la biovar 2, che non contagia l'uomo. Le biovar 4 e 5 hanno una diffusione limitata, la prima nelle regioni settentrionali, la seconda in quelle centrali dell'U.R.S.S.

La subspecie *neotomae* è molto rara e isolata solo nei deserti dell'America del Nord; al contrario, la subspecie *ovis*, che infetta solo gli ovini, inizialmente limitata a Nuova Zelanda e California, è andata allargando la sua diffusione.

La subspecie *canis* sembra limitata a poche razze canine; i casi di infezione all'uomo sono in allevatori o conseguenza di contaminazione avvenuta in laboratorio.

Sensibilità ai chemioantibiotici

Gli antibiotici più attivi sulle brucelle sono probabilmente ancora le tetracicline, verso le quali non risulta si sviluppino resistenze, ma la loro attività è quasi esclusivamente batteriostatica. Attività più spiccatamente battericida hanno gli aminoglicosidici, soprattutto la gentamicina, alcune cefalosporine, come il cefotaxime, e la rifampicina, verso la quale sono però state evidenziate, *in vitro*, delle resistenze. Minore l'attività del cotrimossazolo.

Bibliografia

Cappuccinelli P., Fiori P. L., Gargani G., Pacetti A. M., *Microbiologia*, 1986, **9**, 179.
Comité mixte FAO/OMS d'experts de la brucellose, *6ème Rapp., Sér. Rapp. Techn.* n. 740, 1986, OMS, Genève.
Corbel M. J., *Int. J. Syst. Bacteriol.*, 1982, **95**, 366.
Gargani G., *Manuale di microbiologia*, 1988, 3 ed., SEU, Roma.
Gargani G., Pacetti A. M., *Chemioterapia*, 1986, **5**, 7.
Gargani G., Tolari F., *Eur. J. Epidemiol.*, 1986, **2**, 67.
Krieg N. R., Holt J. C. eds., *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*, vol. 2, 1984, Williams & Wilkins, Baltimore.
Negri B., Pedrazzi C., Masoni G. eds., *Aggiornamenti sulla brucellosi umana e animale*, 1982, AMCLI, Milano.
Scritti in onore di Alice Evans, in *Annali Sclavo*, 1977, **15**.
Verger J. M., Plommet M. eds., *Brucella melitensis*, 1985, Martinus Nijhoff, Dordrecht.

GUGLIELMO GARGANI

BRUCELLOSI [v. vol. III, col. 412]

SOMMARIO

Epidemiologia

La diffusione della brucellosi umana rimane legata alle caratteristiche zootecniche dei vari Paesi: prevalentemente sporadica da *Brucella abortus* dove prevale l'allevamento bovino, endemico-epidemica da *B. melitensis* dove prevale l'allevamento ovino e caprino. In alcune regioni il contagio all'uomo deriva da altre specie animali ivi prevalenti, ad es. in Mongolia dal cammello, infetto da *B. abortus*.

Per quanto riguarda l'Europa, la malattia è praticamente scomparsa nei paesi settentrionali; casi sporadici da *B. melitensis* sono segnalati in persone reduci da una vacanza nei paesi mediterranei; in questi, infatti, l'endemia è ancora elevata; la Grecia è il paese maggiormente colpito, seguono la Spagna, l'Italia, la Francia del sud, il Portogallo. Epidemie vengono segnalate nel Medio Oriente.

In Italia, al forte decremento della morbosità del decennio fra il 1960 ed il 1970 è seguito un periodo stazionario, con oscillazioni annuali, ancora ben evidente, negli ultimi 3 anni di cui sono noti i dati completi (ISTAT): nel 1977, 1978, 1979, gli indici di morbosità sono stati rispettivamente 5,2, 4,3 e 4,6 per 100.000 abitanti.

La distribuzione territoriale fra le varie regioni ha subito un'interessante evoluzione. Le più colpite negli anni '50 furono in gran parte risanate grazie alla vaccinazione su larga scala di ovini e caprini mediante lo stipite vivo e attenuato Rev. 1. Solo in alcune di queste, però, come, in modo ben evidente, in Sardegna, il bassissimo indice di incidenza si è mantenuto; in altre, sul finire degli anni '70 e negli anni '80, forse per un rallentamento delle misure profilattiche, si è verificata una netta ripresa, come in Sicilia, 416 casi nel 1982, 449 nel 1985, in Piemonte e parzialmente in Toscana. La b. è d'altra parte comparsa, anche con notevole incidenza, in regioni precedentemente poco colpite, come in Campania, 399 casi nel 1985, Calabria, 203 casi, Puglia 349 casi, sempre nel 1985.

La curva annuale di morbosità presenta tuttora una punta di massimo nei mesi primaverili, in corrispondenza con la stagione della riproduzione di ovini e caprini, indicando in questi animali la maggior fonte di contagio per l'uomo; al contrario, si è un po' modificata la distribuzione per età: aumentano i casi negli anziani e non è più così evidente la prevalenza del sesso maschile, probabilmente in seguito a un cambiamento delle condizioni di allevamento del bestiame, abbandonato in molte regioni dalle classi di età a maggiore attività lavorativa, sostituite da individui anziani di ambo i sessi, che gestiscono i piccoli allevamenti mal controllabili dal punto di vista zootecnico veterinario.

La distribuzione nelle classi sociali rispecchia le due modalità di infezione (contagio diretto per l'assistenza al parto, o alimentare, v. sotto). Un gruppo ben definito di popolazione, di veterinari e allevatori di bestiame, risulta fortemente esposta al rischio, mentre i rimanenti casi sono distribuiti casualmente fra tutte le classi socioeconomiche.

La letalità per b. è praticamente inesistente: hanno evoluzione talvolta infausta i casi di endocardite, sempre molto

gravi, ma fortunatamente rari. Recidive ed eventuali postumi sono spesso conseguenza di un'incongrua terapia.

Patogenesi

Deposito dell'infezione sono indubbiamente i ruminanti domestici: quelli selvaggi, occasionalmente trovati infetti, possono, in alcune regioni, rivestire un certo ruolo come riserva di infezione, ma certamente non in Italia. Nessuna importanza hanno i piccoli animali domestici, anche se saltuariamente sono stati trovati infetti; il cane da pastore può occasionalmente infettarsi dalle pecore, ma non rappresenta una riserva di infezione. In certe razze canine decorre l'infezione da *B. canis*, che non si diffonde ad altre specie.

In particolari situazioni locali, la riserva di infezione per l'uomo può essere rappresentata da altri animali, come nell'America del Nord il maiale, nelle regioni settentrionali dell'U.R.S.S. la renna, in altre regioni russe alcuni roditori, in Mongolia il cammello.

Nel nostro Paese, il più frequente contagio all'uomo deriva dalla pecora e, in misura assai minore, dalla capra, che è allevata sempre più raramente; un ruolo non secondario è ricoperto anche dalla mucca, quando, per contagio con ovini e caprini, è infettata da *B. melitensis*; al contrario, del tutto eccezionale è il contagio da bovini infetti da *B. abortus*.

Il contagio dall'animale all'uomo può verificarsi per via transcutanea e congiuntivale, per via aerogena, per via alimentare.

Le prime due modalità, entrambe di tipo diretto, si verificano soprattutto in occasione dell'assistenza al parto e all'aborto di animali infetti: quindi sono caratteristiche dei veterinari e degli addetti al bestiame in generale; in misura minore, del personale dei macelli e di quello di laboratorio che maneggia materiali infetti. La via aerogena, legata con la permanenza delle brucelle nella polvere, determina qualche caso in altre categorie di addetti al bestiame (ad es., i trasportatori). Una vera e propria formazione di aerosol in seguito ad alcune metodiche di laboratorio, come la concentrazione di sospensioni batteriche per la preparazione di reagenti, costituisce una frequente fonte di infezione in questi ambienti. È comunque da notare che, da quando è invalso l'uso di cabine a flusso laminare, la frequenza di infezioni di laboratorio, un tempo elevata, si è drasticamente ridotta.

Nel complesso, queste vie di contagio caratterizzano la b. come infezione professionale, che determina, approssimativamente, 1/3 dei casi noti. Tutti gli altri sono dovuti alla via alimentare, quasi esclusivamente per consumo di latte o derivati del latte provenienti da animali infetti. Per quanto riguarda il latte, la diffusione ormai universale dei trattamenti con il calore ha praticamente portato a zero la probabilità di contagio, che, al contrario, rimane alta per i latticini, in particolare i formaggi freschi, soprattutto di produzione artigianale. I formaggi fermentati non presentano rischio: per quanto riguarda quello prodotto in Toscana con latte di pecora, è stato provato che la brucella non sopravvive oltre 2 mesi dalla produzione. Sporadici casi sono dovuti al consumo di verdure crude, contaminate da urina di pecora infetta, sempre legati con episodi epidemici e con la presenza nelle strette vicinanze di greggi infetti. Certamente nessun ruolo ha l'acqua, né è stato confermato il trasporto attivo o passivo da artropodi.

Diagnosi di brucellosi umana

La più appropriata ricerca diagnostica è l'emocoltura, da praticare all'inizio della sintomatologia, prima, possibilmente, di qualsiasi trattamento antibiotico, con prelievi di sangue nel corso della giornata durante l'incremento febbrile. La richiesta, e quindi l'esecuzione, dell'emocoltura sono diventate fortunatamente più frequenti rispetto a qualche decennio fa, grazie soprattutto ai metodi semiautomatici, derivati dal sistema in doppia fase del Castaneda, che permettono direttamente l'immissione del sangue nel mezzo di coltura al letto del malato e successivamente una serie di passaggi diretti su terreni solidi, riducendo al minimo sia gli inquinamenti sia i rischi per l'operatore.

Con questi sistemi è abbreviato anche il tempo necessario per ottenere un risultato positivo, che, nella maggior parte dei casi, si verifica entro 4-6 giorni, benché non manchino esempi di positivizzazione tardiva. È buona regola eseguire varie emocolture, sia nel medesimo giorno che in giorni successivi, per aumentare la probabilità di isolamento, specialmente quando sia già stata iniziata una terapia antibiotica.

La diagnosi sierologica deve essere basata sull'esame di 2 campioni di siero prelevati al momento della prima visita medica e dopo circa 1 settimana; essi permettono di dimostrare un incremento del titolo anticorpale, indice di uno stimolo antigene progressivo e quindi di un'infezione in atto.

La reazione classica è quella di agglutinazione (Wright) eseguita contro un antigene corpuscolare fenicato di uno stipite di *B. abortus*, in quanto nessuna differenza è stata mai dimostrata nei titoli anticorpali verso le due specie in relazione con quella infettante.

Non è stata mai confermata l'esistenza di stipiti capsulati o individuali, che determinano anticorpi verso altri antigeni, rendendo necessaria la reazione con vari stipiti nella speranza di trovarne uno simile a quello infettante. Si trovano però casi di malattia umana con reazione di agglutinazione a basso titolo, o addirittura negativa, probabilmente in seguito a variate risposte individuali. La diagnosi sierologica, pertanto, può essere completata con reazione ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) contro antigeni, sia corpuscolati che estratti. Questa reazione dà anche la possibilità di individuare la classe degli anticorpi, IgM o IgG, molto utile quando il primo prelievo sia fatto tardivamente e non sia possibile dimostrare un movimento anticorpale: la presenza di IgM in ambedue i campioni (evenienza teoricamente rara), o di IgM nel primo e IgG nel secondo, indica una malattia acuta, mentre è più probabile una forma cronica quando in ambedue i campioni si dimostrino IgG.

Una reazione contro antigeni estratti dal corpo batterico è quella di immuno-elettro-osmoforesi, di facile esecuzione e che viene proposta per la diagnosi delle ricadute e delle forme cronicizzate, benché non ne sia stata ancora ottenuta la standardizzazione.

L'immunofluorescenza permette di dimostrare le varie classi di anticorpi in modo analogo all'ELISA, ma è tecnica lunga, difficilmente applicabile su larga scala.

Nessuna delle altre reazioni proposte, quali: ricerca degli anticorpi implicati, reazione di fissazione del complemento, di emoagglutinazione condizionata, determinazione dell'indice opsonocitofagico, è entrata nell'uso comune.

Le reazioni allergiche non vengono applicate in medicina umana.

Diagnosi di brucellosi animale

Negli ultimi 10 anni si è molto diffuso il test rapido al rosa-bengala.

Profilassi

Fra le misure profilattiche da applicare direttamente all'uomo è stata recentemente suggerita la vaccinazione degli esposti al rischio con il vaccino PB (Institut Merieux), che è un estratto di brucelle.

La possibilità di completa eradicazione risiede, comunque, nel risanamento degli allevamenti, che può essere ot-

tenuto mediante l'abbattimento dei capi infetti e la vaccinazione degli animali sani giovani. I due vaccini in uso sono Buck 19 per i bovini, Rev. 1 per ovini e caprini.

Bibliografia

Comité mixte FAO/OMS d'experts de la brucellose, *6ème Rapp., Sér. Rapp. Techn. n°. 740*, 1986, OMS, Genève.
Elberg S. S. ed., *Guide to the Diagnosis, Treatment and Prevention of Human Brucellosis*, 1981, WHO, VPH/81.31, Genève.
Gargani G., *Epidemiological Evolution of Human Brucellosis in Italy*, in *I°Med. Congr. Chemotherapy, Madrid 1978*, p. 753.
La rage et la brucellose dans le bassin méditerrané et la péninsule arabe, 1986, Collection Fondation Marcel Merieux, Lyon.
Madkour M. ed., *Brucellosis in Humans and Animals*, Wright, Bristol, in corso di stampa.

GUGLIELMO GARGANI

Terapia

Misure di ordine generale

Il paziente affetto da b. dev'essere ricoverato per un completamento degli accertamenti diagnostici volti a evidenziare eventuali localizzazioni della malattia a particolari organi o parenchimi e per iniziare il trattamento, che richiede, in genere, un attento controllo clinicolaboratoristico. In particolare, andranno ricercate eventuali localizzazioni ascessuali (per procedere al loro drenaggio) e la presenza di un'endocardite (che impone l'intervento chirurgico). Andranno ovviamente assicurate al paziente un'alimentazione adeguata e un'idratazione appropriata.

Terapia antibiotica

Numerosi sono i farmaci attivi *in vitro* contro le brucelle. Essi includono: le tetracicline, la rifampicina, la streptomicina, la gentamicina, il cotrimossazolo, il cloramfenicolo, l'eritromicina, l'ampicillina, l'imipenem-cilastatin, il moxolactam e la ciprofloxacina. Molti di essi, però, risultano, *in vitro*, solo batteriostatici e non riescono ad aggredire la brucella, che, *in vivo*, viene ingerita dai macrofagi e si localizza nei fagosomi, dove alcuni antibiotici non penetrano o sono inattivati. Per questi motivi solo alcuni dei farmaci citati trovano un razionale impiego terapeutico nella b. Va inoltre sottolineato come le recidive siano frequenti, anche se il trattamento è risultato appropriato e come, peraltro, esse rispondano in modo ottimale alla ripresa della terapia che aveva indotto il miglioramento, sia pur temporaneo, della malattia. È infatti estremamente infrequente che dette recidive siano dovute a ceppi divenuti resistenti ai farmaci impiegati usualmente.

Il trattamento di scelta della b., sia nella forma acuta che in quella localizzata (o focale), è costituito dalla combinazione di una tetraciclina con la streptomicina. La tetraciclina cloridrato viene somministrata, nell'adulto con funzionalità renale normale, *per os*, alla dose di 2 *g/die* (suddivisi in 4 somministrazioni) per 4-6 settimane. La streptomicina viene somministrata per via i. m., alla dose di 1 *g/die*, in 1 o 2 somministrazioni giornaliere, e viene continuata per 2-3 settimane. Detta terapia è in grado di controllare i sintomi e di negativizzare le colture in 2/3 dei pazienti e le eventuali recidive rispondono, in genere, alla ripresa del trattamento.

In casi particolarmente resistenti (forme di lunga durata o focali) è possibile che si renda necessaria una terapia protratta (8-12 settimane) o la combinazione con un altro farmaco, ad es. la rifampicina alla dose di 900 mg/*die* in unica somministrazione giornaliera, a digiuno, per 4-6 settimane di trattamento. La tetraciclina-cloridrato può essere sostituita dalla doxiciclina (alla dose di 100 mg × 2/*die*) in caso di presenza di compromissione della funzionalità renale. La terapia consigliata dall'OMS è l'associazione rifampicina-doxiciclina (quest'ultima è anch'essa una tetraciclina).

Nel caso in cui le tetracicline siano controindicate (si ricorda che sono comunque sconsigliate nelle donne gravide e nei bambini di età inferiore a 8 anni), si può ricorrere alla loro sostituzione con l'associazione di trimetoprim-sulfametossazolo, somministrata alla dose di 160-800 mg, *per os*, 2-3 volte al dì per 4-8 settimane.

Le prime esperienze con la ciprofloxacina sembrano favorevoli, ma non vi sono ancora dati sufficienti per poterne consigliare l'impiego al di fuori di studi clinici.

Nei rari casi nei quali il paziente presenti una reazione tipo Herxheimer al trattamento antibiotico, può essere indicata la somministrazione di corticosteroidi. L'impiego dei vaccini risulta invece obsoleto e può essere addirittura pericoloso per la comparsa di una reazione d'ipersensibilità.

Bibliografia

Mandell G. L., Douglas R. G., Bennett J. E., *Infectious Disease*, 1985, Wiley, New York, p. 1283.
Young E. J., *Rev. Infect. Dis.*, 1983, **5**, 821.

ALBANO DEL FAVERO

BRUXISMO

[der. modern. dal gr. *brykō* 'digrignare', secondo l'aoristo *èbryxa*, affine a *brygmòs* 'digrignamento', già nei medici gr.]. F. *bruxisme*; *brycomanie*. - I. *bruxism*; *bruxomania*. - T. *Brygmus*. - S. *bruxismo*; *bruxomanía*.

Definizione

Il bruxismo è un disturbo cronico caratterizzato da movimenti involontari, silenziosi o rumorosi, di digrignamento e masticazione che avvengono durante il sonno (b. notturno) e/o in stato di veglia (b. diurno).

Interessa la medicina per i danni che provoca ai denti e alle strutture collegate e per i disagi che crea agli individui che ne soffrono e alle persone che vivono con loro.

Il termine *bruxomania* è usato, talvolta, per indicare le forme più gravi.

Epidemiologia e clinica

Il b. è un fenomeno abbastanza frequente. Ricerche su ampie popolazioni di adolescenti e di giovani (Williams e Karacan, 1975) hanno indicato prevalenze dell'ordine del 5%. Il b. colpisce individui di tutte le età, ma la sua incidenza tende a diminuire con gli anni. Non ci sono differenze significative tra i sessi. È più frequente in ritardati mentali istituzionalizzati: 41% (17% diurno, 8% notturno, 16% diurno e notturno) (Richmond *et al.*, 1984). La sua prevalenza è elevata anche fra alcolisti e tossicodipendenti.

Le prime ricerche conclusero che il b. notturno è temporalmente collegato al sonno REM; studi successivi (Reding *et al.*, 1968) hanno dimostrato che si verifica soprattutto nello stadio 2. Non sembra che il sonno di chi soffre di b. sia diverso per natura e proporzione relativa dei vari stadi, da quello di chi non ne soffre. Il singolo episodio dura in media 9 sec ed è di solito accompagnato da aumento della frequenza cardiaca e costrizione dei vasi sottocutanei. Se il soggetto viene svegliato non mostra, di solito, consapevolezza del fenomeno.

A differenza della maggior parte degli AA., Reding *et al.* (1968) hanno sostenuto che il b. notturno (di solito rumoroso) e quello diurno (più spesso silenzioso) devono essere tenuti distinti. Essi avvengono in stati di coscienza diversi e *patterns* ritmici di attività elettromiografica dei masseteri sono tipici solo del b. notturno.

Il b. può essere associato a fenomeni dolorosi: a dolori dovuti a dentopatie e parodontopatie conseguenti al disturbo, a «sindrome dolore-disfunzione dell'articolazione temporomandibolare» (*TMJ syndrome*), spesso concomitante a cefalea.

Etiopatogenesi

Il b., diurno o notturno, è stato attribuito a svariate cause: fattori genetici, malocclusioni, disturbi allergici dell'orecchio medio, lesioni del S.N.C., stress e fattori psicologici (Kampe *et al.*, 1986; Morley *et al.*, 1983). Alcuni farmaci (fenfluraminici) possono favorirlo. Reding *et al.* (1968) hanno assimilato il b. notturno ad altri fenomeni di attivazione parziale in sonno lento (sonnambulismo, enuresi, terrori notturni). Nessuna delle ipotesi formulate è risultata, da sola, soddisfacente. Come per altri disturbi psichiatrici si tende a un modello multidimensionale (Lebrun e Lalonde, 1986).

Sul piano psicologico, l'interpretazione più comune del b. è stata quella di espressione orale di aggressività. Non sono stati individuati profili specifici di personalità, ma soltanto una generica inclinazione all'ansia e un'accentuata reattività allo stress (Kampe *et al.*, 1986; Williams e Karacan, 1975).

Trattamento

Numerose segnalazioni, ma pochi studi controllati, riportano (Gallagher, 1980; Mikami, 1977; Nadler, 1979) miglioramenti significativi del sintomo soprattutto con tecniche di riabilitazione neuromuscolare: *training* di rilassamento muscolare progressivo associato a elettromiografia-*biofeedback* (v. BIOFEEDBACK*) (masseteri). Tra i farmaci, sono di qualche efficacia gli antidepressivi triciclici (Ware, 1983). Alcuni sostengono l'utilità dell'ipnosi (Gastone, 1983). Psicoterapie verbali possono essere associate quando emergono importanti disturbi d'ansia e tensioni conflittuali profonde.

Bibliografia

Gallagher S. J., *Gen. Dent.*, 1980, **28**, 62.
Gastone L., *Minerva Med.*, 1983, **74**, 2975.
Kampe T., Edman G., Molin C., *Acta Odontol. Scand.*, 1986, **44**, 23.
Lebrun M., Lalonde P., *Union Med. Can.*, 1986, **115**, 421.
Mikami D. B., *J. Prosthet. Dent.*, 1977, **37**, 411.
Morley J. E., Levine A. S., Rowland N. E., *Life Sci.*, 1983, **32**, 2169.
Nadler S. C., *N. Y. State Dent. J.*, 1979, **45**, 343.
Reding G. R., Zepelin H. *et al.*, *J. Dent. Res.*, 1968, **47**, 786.
Richmond G., Rugh J. D. *et al.*, *Am. J. Ment. Defic.*, 1984, **88**, 418.
Ware J. C., *J. Clin. Psychiatry*, 1983, **44**, 25.
Williams R. L., Karacan I., *Sleep Disorders and Disordered Sleep*, in Arieti S. ed., *American Handbook of Psychiatry*, 1975, Basic Books, New York.

MASSIMO CUZZOLARO

BUDD-CHIARI, SINDROME DI [v. vol. III, col. 437]

Diagnosi

L'*ecotomografia* dei quadranti addominali superiori, eventualmente integrata dall'*esame ecodoppler*, è oggi l'indagine strumentale che nella sindrome di Budd-Chiari viene in genere utilizzata come primo approccio diagnostico per la sua semplicità di esecuzione e per la sua non invasività. Con l'ecotomografia si possono evidenziare sia l'ispessimento parietale, le trombosi, le stenosi e le dilatazioni prossimali delle vene epatiche, sia l'invasione delle vene epatiche e della cava da parte di tumori primitivi o secondari del fegato. Studi seriati possono altresì dimostrare una progressiva atrofia dei lobi destro e sinistro del fegato e un'ipertrofia del lobo caudato. L'ecodoppler può invece dimostrare un flusso portale rallentato.

La T.A.C. con mezzo di contrasto può evidenziare la eventuale presenza di tumori, la loro infiltrazione nella vena cava, ovvero il loro effetto di compressione estrinseca di tale vaso. La T.A.C. può avere significato diagnostico anche per: *a*) una mancata visualizzazione delle vene epatiche; *b*) una ritardata e persistente captazione del mezzo di contrasto da parte del parenchima epatico, specialmente alla periferia (aspetto a ventaglio); *c*) una stenosi della cava con marcato circolo collaterale; *d*) un'iperplasia del lobo caudato.

Un'altra moderna indagine radiografica che può essere di utilità nella diagnosi della s. di B.-C. è l'*arteriografia selettiva* del tripode celiaco e della mesenterica superiore. Questo esame può evidenziare, infatti, un diffuso restringimento e allungamento delle arterie epatiche, un flusso epatico rallentato con eventuali circoli epatofughi e varici esofagee. L'angiografia può essere anche utile per la dimostrazione, in vista di un intervento chirurgico, della pervietà della porta e della vena mesenterica superiore.

Si ricorda che la biopsia epatica è essenziale per la diagnosi. Deve essere effettuata in entrambi i lobi epatici perché l'ostruzione può essere di una o più vene epatiche. Essa dimostra: congestione centrolobulare con necrosi epatocitaria e dilatazione dei sinusoidi centrolobulari ripieni di globuli rossi. Nelle forme croniche è presente fibrosi centrolobulare.

Terapia

In alcuni casi il versamento peritoneale e gli edemi dei pazienti possono rispondere ai diuretici; se l'ascite non risponde a questi, può essere utile l'impianto di uno *shunt* peritoneogiugulare, in attesa di una ricanalizzazione vascolare. La terapia fibrinolitica con streptochinasi o urochinasi può essere presa in considerazione solo entro le prime 96 h dalla formazione di un trombo, ma questo trattamento in genere è considerato non efficace. Le membrane fibrose possono essere trattate con l'angioplastica transluminale percutanea o con la membranotomia chirurgica transatriale con discreti risultati immediati, purtroppo talora transitori.

Gli *shunts* chirurgici portocavali possono essere utilizzati se la porta e la cava inferiore sono pervie. Se la cava inferiore è ostruita deve invece essere preso in considerazione uno *shunt* mesoatriale (v. CAVA VENA*). In casi di estesa compromissione epatocellulare con ipertensione portale è stato talora eseguito il trapianto di fegato, con buona sopravvivenza (v. FEGATO E VIE BILIARI*, *trapianto*). È pertanto doveroso prenderlo in considerazione nei pazienti in cui gli altri trattamenti siano falliti o non siano attuabili.

Bibliografia

Hobbs K. E. F., *Curr. Opin. Gastroenterol.*, 1985, **1**, 541.
McCarthy P. M., *Arch. Surg.*, 1985, **230**, 657.
Murphy B., *Am. J. Radiol.*, 1986, **147**, 9.
Sherlock S., *Disease of Liver and Biliary System*, 1985, 7 ed., Blackwell, Oxford.

ARMANDO GABRIELLI

BUNYAVIRUS

I bunyavirus, comprendenti più di 200 specie virali diffuse in tutto il mondo, rappresentano la più vasta famiglia dei virus a RNA. Essi sono divisi in 5 generi (tab. I) e nell'ambito di ciascun genere sono accomunati da caratteri antigenici, epidemiologici e di patogenicità. Tutti i generi di b. sono trasmessi da artropodi vettori, tranne il 5° raggrup-

TAB. I. CARATTERISTICHE GENERALI DEI BUNYAVIRUS

Genere	Specie virali e malattie più importanti	Insetto vettore	Ospite vertebrato
Bunyavirus 16 gruppi sierologici comprendenti 150 virus	Bunyamvera	Zanzare (*Aedes*)	Sconosciuto
	Bwamba	Zanzare (*Anopheles*)	Sconosciuto
	Guama	Zanzare (*Culex*)	Roditori
	Marituba	Zanzare (*Culex*)	Marsupiali
	Encefalite californiana	Zanzare (*Aedes*)	Roditori
	LaCrosse	Zanzare (*Aedes*)	Roditori
Phlebovirus 9 gruppi sierologici comprendenti 37 virus	Febbre da pappataci (napoletana, siciliana, toscana)	Pappataci	Roditori (?)
	Febbre della Rift Valley	Zanzare (*Culex, Aedes*)	Ungulati
Nairovirus 6 gruppi sierologici comprendenti 26 virus	Febbre emorragica della Crimea e del Congo	Zecche	Uccelli, roditori, ungulati
	Malattia delle pecore di Nairobi	Zecche	Ungulati
	Dugbe	Zecche	Ungulati
Uukuvirus 1 gruppo sierologico comprendente 7 virus	Uukuniemi	Zecche	Bovini, roditori, uccelli
	Manawa	Zecche	Sconosciuto
Virus non classificati 6 gruppi sierologici comprendenti 26 virus	Hantaan	Sconosciuto	Roditori
	Mapputta	Sconosciuto	Roditori
	Prospect Hill	Sconosciuto	Roditori
	Tchoupitoulas	Sconosciuto	Roditori

Morfologia
Virioni sferici, nucleocapside a simmetria elicoidale, con pericapside. Diametro 90-120 nm
Acido nucleico
RNA monocatenario; 3 segmenti di 3,0-7,5; 1,4-3,0 e 0,45-1,0 × 10^3 nucleotidi, disposti a formare un genoma circolare
Proteine virioniche
Due glicoproteine del pericapside di 60-120 e 30-65 × 10^3 d; 2 proteine interne non glicosilate di 19-54 e 145-200 × 10^3 d che costituiscono, rispettivamente, la proteina del nucleocapside e la transcriptasi
Emagglutinazione
Agglutinano emazie di pulcino e di oca
Diagnosi
Isolamento del virus in colture di cellule e animali da esperimento e ricerca degli anticorpi con test sierologici

pamento (virus non classificati), e infettano cronicamente animali domestici o selvatici che fungono da serbatoi naturali per la trasmissione dell'infezione all'uomo.

I b. hanno tutti caratteristiche strutturali comuni, ma le dimensioni dei segmenti genomici e delle proteine interne e pericapsidiche variano nei diversi generi. I valori, con la gamma di variabilità, sono riportati nella tab. I. I b. possiedono un genoma a polarità negativa, cioè complementare all'RNA messaggero, non infettante. Per questa ragione essi contengono, nella particella virale, una RNA-polimerasi RNA-dipendente, o transcriptasi, che, all'inizio dell'infezione, trascrive dal genoma virale l'RNA messaggero virus-specifico.

La maggior parte dei b. produce nell'uomo delle affezioni febbrili con sintomatologia abbastanza aspecifica che talvolta, però, possono assumere un particolare quadro clinico con prevalente impronta encefalitica (virus del gruppo dell'encefalite californiana e virus LaCrosse del genere *Bunyavirus*) o emorragica con interessamento renale (virus del gruppo della febbre emorragica della Crimea e del Congo del genere *Nairovirus* e febbre emorragica della Corea, causata dai virus del gruppo Hantaan). Per queste ultime, v. FEBBRI EMORRAGICHE VIRALI*.

La malattia più importante, e che interessa le aree mediterranee, è la FEBBRE DA PAPPATACI (v.).

Bibliografia

Bishop D. H. L., *Replication of Arenaviruses and Bunyaviruses*, in Fields B. N. ed., *Virology*, 1985, Raven Press, New York, 1083-1110.

Davis B. N., Dulbecco R., Eisen H. N. e Ginsberg H. S. eds., *Microbiology*, 3 ed., 1980, Harper & Row, New York.

Shope R. E., *Bunyaviruses*, in Fields B. N. ed., *Virology*, 1985, Raven Press, New York, 1055-1082.

GIUSEPPE BARBANTI BRODANO

BUPRENORFINA

F. *bouprénorphine*. - I. *buprenorphine*. - T. *Buprenorfin*. - S. *buprenorfina*.

Premessa

La buprenorfina è un nuovo oppioide, derivato semisintetico della tebaina, che si comporta da agonista parziale sui recettori μ, recettori oppioidi responsabili dell'analgesia, dell'euforia, della depressione respiratoria e della dipendenza fisica. Nei cani morfinodipendenti privati del farmaco, infatti, la b. sopprime la sintomatologia astinenziale, mentre provoca la sindrome di astinenza nel cane farmacodipendente cui venga mantenuta la morfina. Nell'uomo induce effetti soggettivi e comportamentali simili a quelli della morfina, per cui rientra nella tab. I della legge sugli stupefacenti. In studi clinici risulta da 20 a 30 volte più potente della morfina; inoltre ha un effetto analgesico più duraturo (fino a 6 h), così come la depressione respiratoria si instaura più lentamente e dura più a lungo.

Il naloxone può prevenire la depressione respiratoria e altri effetti della b., ma, una volta che gli effetti si siano instaurati è difficile rimuoverli, anche con alte dosi di naloxone. Questo suggerisce che la b. si dissocia lentamente dai recettori oppiacei. Gli effetti cardiovascolari sono anch'essi simili a quelli prodotti da dosi equianalgesiche di morfina: si osserva diminuzione della frequenza cardiaca e della pressione sistolica con nessuna variazione della pressione diastolica. La b. è stata usata nel dolore da infarto miocardico in un numero limitato di pazienti e non si sono notati effetti emodinamici clinicamente significativi; sono necessari ulteriori studi per stabilire l'efficacia della b. in questa patologia. La b. recentemente è stata utilizzata nella terapia del dolore cronico da tumori: il vantaggio sugli altri analgesici narcotici sta nel fatto che non provoca effetti

psicotomimetici con l'aumento della dose e causa una dipendenza fisica minore della morfina.

Gli effetti collaterali sono simili a quelli degli altri oppiacei; frequentemente causa sonnolenza (50-85%), nausea e vomito (10-20%), vertigini, sudorazione e cefalea.

Farmacodipendenza

Sebbene la b. sia un potente analgesico con effetti soggettivi simili alla morfina, il trattamento cronico con b. non provoca una significativa dipendenza fisica e il potenziale rischio di abuso è basso. Durante la somministrazione cronica di 8 mg/*die* di b., il farmaco è identificato come morfina con effetti gratificanti simili a quelli di 120 mg/*die* dell'oppiaceo. In tali soggetti il naloxone non provoca la sindrome di astinenza e sono prevenuti o attenuati gli effetti soggettivi della morfina somministrata per via sottocutanea in dosi fino a 120 mg.

Quest'azione di «blocco» persiste per 30 h dopo l'ultima somministrazione di b. La sindrome di astinenza da b. ha insorgenza ritardata: da 2 a 15 giorni dopo l'ultima somministrazione. Il vantaggio dell'uso della b. nel trattamento della disassuefazione da oppiacei consiste nel non produrre una significativa dipendenza fisica e quindi una significativa sindrome di astinenza. Inoltre, dato il suo meccanismo d'azione di parziale agonista, il pericolo di sovradosaggio mortale è ridotto rispetto ad altri oppiacei. Per quanto riguarda il suo uso nella terapia di mantenimento in soggetti dipendenti da oppiacei non è chiaro se un basso grado di dipendenza fisica sia un vantaggio o uno svantaggio. Ulteriori studi sono necessari per determinare se la b. avrà un futuro sia nella terapia di mantenimento che nella disassuefazione dei tossicodipendenti.

Farmacocinetica e uso in terapia

La b. è ben assorbita attraverso le comuni vie di somministrazione, compresa la via sublinguale. L'azione analgesica, associata, occasionalmente, a senso di depersonalizzazione, riserva alla b. il ruolo di analgesico alternativo di tipo medico (0,1-1,6 mg per via i. m. o e. v., o 0,8 mg per via sublinguale) e soprattutto chirurgico (0,4-1,8 mg per via e. v.). In quest'ultimo caso la b. è associata a protossido di azoto o flunitrazepam. La b. è impiegata come agente di «risveglio» dall'analgesia chirurgica con protossido di azoto + fentanil. Nei soggetti tossicodipendenti, dosi sottocutanee di b., comprese tra 0,2 e 2 mg, provocano effetti morfinosimili e la miosi persiste per 72 h.

Le concentrazioni ematiche massime si raggiungono da 2 a 5 min dopo somministrazione i. m. e circa 3 h dopo la somministrazione perlinguale (*range* 90-360 min). L'assorbimento è completo dopo 5 h. È escreta principalmente attraverso le feci, immodificata (68%), e in minore quantità attraverso le urine (27%), in cui si ritrovano sia i metaboliti coniugati che quelli dealchilati. Il 96% del farmaco circolante è legato alle proteine.

La b. è disponibile (Finibron®; Temgesic®) in compresse da 0,2 mg e per somministrazione parenterale in fiale da 0,3 mg. La dose usuale per via parenterale è di 0,3-0,6 mg ogni 6-8 h.

V. anche: ANALGESICI*; DOLORE*.

Bibliografia

AMA Drug Evaluations, 1986, 6 ed., American Medical Association, Chicago.
Dukes M. N. G., *Side Effects of Drugs*; Annual 9, 1985; Annual 10, 1986; Annual 11, 1987, Elsevier, Amsterdam.
Foley K. M., *N. Engl. J. Med.*, 1985, **313**, 84.
Goodman & Gilman, *Le basi farmacologiche della terapia*, 1987, Zanichelli, Bologna.
Paroli E., *Farmacologia clinica e tossicologia*, 1985, SEU, Roma.
Preston K. L., Bigelow G. E., *Int. J. Addict.*, 1985, **20**, 845.

MARIA CATERINA GRASSI

BURKITT, LINFOMA DI [v. vol. III, col. 450]

Etiopatogenesi

Il linfoma di Burkitt (l. di B.) è una neoplasia maligna dei linfociti B, che è presente in maniera endemica nell'Africa equatoriale (soprattutto Kenia e Uganda) e in Nuova Guinea. La presenza di malaria iperendemica nelle stesse zone ha fatto associare questa parassitosi con la genesi del l. di B. mentre la presenza di alti titoli anticorpali diretti verso il virus di Epstein-Barr (EBV) (v. EPSTEIN-BARR VIRUS*) e la costante dimostrabilità di questo virus nelle cellule tumorali derivate da l. di B. africani ha suffragato l'ipotesi di un preciso ruolo etiopatogenetico di questo virus nel l. di B. L'EBV è, d'altra parte, dotato di effetto «immortalizzante» *in vitro* su cellule B infettate ed è sicuramente responsabile di alcune malattie linfoproliferative delle cellule B in soggetti con immunodeficienza familiare (*sindrome di Duncan*) o con AIDS (sindrome da immunodeficienza acquisita [v.; v.*]).

L'occorrenza di casi sporadici ma patologicamente indistinguibili di l. di B. EBV-negativi negli U.S.A. e in altre regioni del mondo, ha successivamente condotto verso la ricerca di altri meccanismi patogenetici, in cui il ruolo eventuale sia della malaria endemica sia dell'EBV venisse più semplicemente ridimensionato a quello di importanti cofattori. Infatti, prendendo lo spunto dall'osservazione di due citogenetisti sovietici (Manolov e Manolova, 1972) che avevano osservato che le cellule derivate da l. di B. africano o sporadico presentano un'anomalia cromosomica in cui la parte terminale del braccio lungo del cromosoma 8 è traslocata sul cromosoma 14 (traslocazione $8q^-$; $14q^+$ [fig. 1]), o sul cromosoma 22 ($8q^-$; $22q^+$), o sul cromosoma 2 ($8q^-$; $2q^+$), alcuni ricercatori (Croce *et al.*, 1981) hanno recentemente dimostrato il ruolo specifico di queste alterazioni cromosomiche nella genesi del l. di B. Tutte queste traslocazioni comportano, infatti, il trasferimento del proto-oncogène cellulare C-*myc* dal cromosoma 8, dov'esso è normalmente situato, a uno dei cromosomi in cui sono situati i geni che codificano per parti delle molecole immunoglobuliniche (catene pesanti delle Ig sul cromosoma 14;

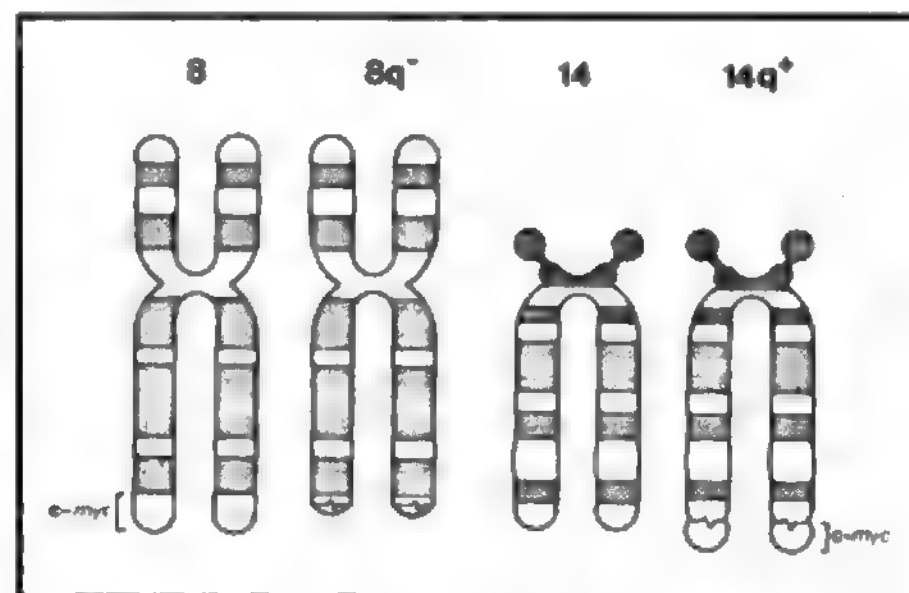



Fig. 1. Schema della traslocazione (8, 14) caratteristica del l. di B. Sono mostrati sia i cromosomi 8 e 14 normali, sia i cromosomi $8q^-$ e $14q^+$ dopo la traslocazione reciproca di frammenti cromosomici. (*Da Dalla Favera et al., 1982, ridisegnata*).

catene leggere k sul cromosoma 2; catene leggere λ sul cromosoma 22). Queste osservazioni hanno fatto includere il l. di B. tra quelle neoplasie in cui un ruolo patogenetico predominante è svolto dall'attivazione di proto-oncogèni cellulari attraverso la traslocazione dei proto-oncogèni stessi in prossimità di sequenze «attivatrici» (nel caso del l. di B., il *promoter* dei geni preposti alla sintesi delle immunoglobuline, naturalmente iperattivi nelle cellule B) mentre il ruolo dell'EBV potrebbe essere collegato alla sua capacità di selezionare, attraverso l'infezione e il susseguente stimolo proliferativo virus-indotto, le cellule in cui è avvenuta la traslocazione.

V. anche: EPSTEIN-BARR, VIRUS*.

Infatti, sembra ormai altamente probabile che gli oltre 20 proto-oncogèni riscontrabili nel genoma delle cellule umane (c-*onc*), da cui verosimilmente sono anche originati gli oncogèni dei virus oncogeni (v-*onc*), rivestano un ruolo attivo e fondamentale durante le fasi dello sviluppo embrionale o, comunque, regolino fisiologicamente la proliferazione cellulare (in alcuni casi, attraverso la codifica di fattori di crescita). Nel caso di un'iperattivazione accidentale di proto-oncogèni (attraverso l'azione di carcinogeni, radiazioni ionizzanti o alterazioni cromosomiche) può quindi verificarsi la proliferazione incontrollata propria delle cellule neoplastiche. D'altra parte, fenomeni traslocativi che coinvolgono proto-oncogèni cellulari sono noti non soltanto nel l. di B., ma anche in altre neoplasie, quali la leucemia mieloide cronica, in cui l'oncogène c-*abl* è coinvolto in una traslocazione 9:22 (citogeneticamente identificabile con la presenza del cromosoma Filadelfia). Altre neoplasie umane, invece, sono state recentemente associate con modificazioni puntiformi di proto-oncogèni, com'è il caso del c-*ras* nell'adenocarcinoma del polmone, che porterebbero a una sregolazione dei meccanismi di controllo della crescita cellulare. Risultano evidenti le enormi implicazioni che gli studi condotti inizialmente sul l. di B. possono rivestire anche ai fini clinici, attraverso una migliore comprensione generale dei meccanismi che possono condurre alla proliferazione neoplastica.

Classificazione e stadiazione clinica

Il l. di B. è oggi incluso tra i linfomi non-Hodgkin ad alto grado di malignità (a piccole cellule non indentate) (tab. I). Nella vecchia classificazione di Rappaport, il l. di B. era incluso tra i linfomi diffusi non differenziati.

Il l. di B. nella sua forma caratteristica colpisce prevalentemente giovani bambini africani (in maggioranza maschi). Classicamente, il tumore coinvolge le ossa della faccia, la mandibola (cfr. fig. 5 in BURKITT, LINFOMA DI, III, 455) e può estendersi al tratto gastrointestinale, alle ovaie e

TAB. I. CLASSIFICAZIONE DEI LINFOMI NON-HODGKIN

Basso grado di malignità
- A. A piccoli linfociti
- B. Follicolare (a piccole cellule indentate)
- C. Follicolare (cellularità mista)

Grado intermedio
- D. Follicolare (cellule grandi)
- E. Diffuso (piccole cellule indentate)
- F. Diffuso (cellularità mista)
- G. Diffuso (cellule grandi, indentate o non indentate)

Alto grado
- H. Immunoblastico a grandi cellule
- I. Linfoblastico (a cellule convolute o non convolute)
- J. A piccole cellule non indentate (Burkitt o non Burkitt)

TAB. II. STADIAZIONE DEL LINFOMA DI BURKITT

Stadio	Criteri
A.	Sede isolata extraddominale
AR.	Tumore addominale con resezione chirurgica di almeno il 90% del tumore
B.	Sedi multiple extraddominali
C.	Tumore addominale
D.	Tumore addominale con coinvolgimento di almeno una sede extraddominale

alle mammelle, così come ai linfonodi. Il coinvolgimento del midollo osseo non è precoce e comunque non è caratteristico, mentre l'estensione meningea è frequente. La sopravvivenza dei rari pazienti con l. di B. non rispondenti alla terapia è mediamente inferiore a un anno, anche se, di norma la neoplasia è molto sensibile alla terapia (v. sotto) e una notevole proporzione di pazienti può andare incontro a remissioni stabili.

La stadiazione clinica del l. di B. è presentata nella tab. II. Questa stadiazione tiene conto dell'importanza prognostica delle localizzazioni singole o multiple e del beneficio della rimozione chirurgica del tumore.

Trattamento

La terapia del l. di B. deve essere iniziata molto precocemente, perché il tumore è aggressivo e cresce molto velocemente, anche se risponde in genere in maniera drammatica alla chemioterapia.

I programmi chemioterapici sono in genere adattamenti di quelli utilizzati per la leucemia acuta linfoblastica. Il regime elaborato dal National Cancer Institute prevede la somministrazione di 6 cicli (con intervalli di 3 settimane) comprendenti ciclofosfamide, doxorubicina, vincristina, prednisone e metotrexato. Particolare attenzione va usata per la prevenzione del coinvolgimento del S.N.C., attraverso la terapia intratecale con metotrexato e, talvolta, con citosina-arabinoside.

La terapia radiante ha applicazioni limitate e deve essere riservata soltanto ai pazienti con lesioni ossee distruttive o ai pazienti con recidive dopo chemioterapia. Essa può essere tuttavia presa in considerazione per la profilassi delle localizzazioni cerebrali (*whole brain irradiation*).

Bibliografia

Barbacid M., *Human Oncogenes*, in DeVita V. T., Hellman S., Rosenberg S. A. eds., *Important Advances in Oncology*, 1986, Lippincott, Philadelphia.

Bos J. L., Fearon E. R., Hamilton S. R. *et al.*, *Nature*, 1987, **327**, 293.

Crawford D. H., Edwards J. M. B., *Virus di Epstein-Barr*, in Zuckerman A. J., Banatvala J. E., Pattison J. R. eds., *Virologia clinica*, 1988, Centro Scientifico Torinese, Torino, p. 111.

Croce C. M., Heighway J., Hasleton P. S., *Br. J. Cancer*, 1986, **53**, 285.

Dalla Favera R. *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1982, **79**, 7824.

Manolov G., Manolova Y., *Nature*, 1972, **237**, 33.

Marx J. L., *Science*, 1984, **223**, 40.

STEFANO VELLA

BUSPIRONE

Il buspirone (Bestar®; Buspar®; non ancora in vendita in Italia [1989]) è un azaspirodecandione sviluppato nei primi anni '70 come antagonista dopaminergico e proposto come

neurolettico nel trattamento della schizofrenia. I risultati dei primi studi clinici indicarono tuttavia che la molecola era dotata di una buona efficacia nel trattamento dei disturbi d'ansia. Studi clinici controllati hanno in seguito confermato che il b. è in grado di indurre effetti ansiolitici (v. ANSIOLITICI FARMACI*) paragonabili a quelli del diazepam, dimostrando così un effetto più selettivamente ansiolitico. Inoltre studi condotti su animali da laboratorio, su volontari sani e su pazienti hanno mostrato che il b. si differenzia dalle benzodiazepine (v.*) in quanto induce un minor grado di compromissione psicomotoria, non potenzia gli effetti dell'alcol, non induce sonno e non è dotato di effetti anticonvulsivanti. Non ci sono evidenze che indichino l'insorgenza di tolleranza agli effetti terapeutici, né di astinenza al termine di trattamenti prolungati. Il b. non presenta inoltre tolleranza crociata con le benzodiazepine in quanto non è in grado di attenuare i sintomi della sindrome d'astinenza che compare in seguito alla sospensione del trattamento con benzodiazepine.

Metabolismo e farmacocinetica

Il b. viene rapidamente ed efficacemente metabolizzato sia tramite idrossilazione che tramite scissione della catena pirimidilpiperazinica laterale mentre quantità di farmaco inferiori all'1% della dose somministrata si ritrovano inalterate nelle urine. Non ci sono attualmente evidenze che i metaboliti formati in seguito a idrossilazione siano biologicamente attivi. Al contrario la scissione della catena laterale dà origine a 1-(2-pirimidinilpiperazina) (1PP), un metabolita dotato di attività farmacologica.

In seguito a somministrazione orale, il b. viene assorbito in modo relativamente rapido e praticamente completo. Il picco della concentrazione nel plasma dopo una dose di 20 mg si raggiunge in meno di un'ora ed è mediamente pari a 0,01 nmoli/ml: questo valore può tuttavia subire ampie variazioni dovute a differenze individuali.

In soggetti sani il b. è legato per il 95% a proteine plasmatiche e ha un ampio volume di distribuzione. Studi condotti su animali da laboratorio indicano che sia il b. che il suo metabolita attivo sono ampiamente distribuiti nella maggior parte dei tessuti esaminati, incluso il cervello. In particolare, il suo metabolita 1PP entra nel compartimento cerebrale e si accumula in modo più efficiente del b. stesso.

Il tempo di emivita media, calcolato in volontari sani è pari a 2-4 h per il b. e a circa 6 h per il suo metabolita.

Meccanismo d'azione

Il meccanismo con cui il b. produce ansiolisi è stato oggetto negli ultimi anni di numerosi studi e rimane tutt'ora non completamente chiarito. È noto che il b. non interagisce con il complesso recettoriale GABA-benzodiazepine, confermando in tal modo di possedere un meccanismo di azione differente da quello degli ansiolitici classici. Il b. mostra invece, oltre a proprietà bloccanti il recettore D_2 dopaminergico, un'alta affinità per il recettore della serotonina $5HT_{1A}$, localizzato sui corpi cellulari. Il legame del b. a questo recettore è in grado di inibire il *firing* dei neuroni serotoninergici dei nuclei del rafe e di diminuire la sintesi e il rilascio di serotonina nell'ippocampo. Numerose evidenze recenti indicano che l'interazione con il sistema serotoninergico potrebbe essere correlata all'effetto ansiolitico del b.

La rapida metabolizzazione del b. a 1PP, molecola dotata di affinità recettoriali differenti dal farmaco originario (inibizione dei recettori α_2-adrenergici), pone il problema del contributo del metabolita all'effetto farmacologico del b.

Posologia

Il dosaggio consigliato, allo stato attuale delle conoscenze, è di 5-10 mg, 1-2 volte al giorno o di 10-15 mg in dose unica serale. Il dosaggio può essere aumentato fino a 30 mg al giorno in pazienti che non mostrano un miglioramento dopo alcune settimane di trattamento.

I dati neurochimici, farmacologici e clinici fino a ora raccolti descrivono il b. come una molecola innovativa quando sia richiesto un trattamento selettivamente ansiolitico. Tuttavia, come per ogni nuovo farmaco, solo un'ampia e prolungata esperienza clinica potrà delineare completamente il profilo d'azione di questo farmaco in termini di rapidità dell'effetto terapeutico, indicazioni diagnostiche ed effetti indesiderati.

Bibliografia

Dourish C. T., Hutson P. H., Curzon G., *Trends in Pharmacological Sciences*, 1986, **7**, 212.
Fodritto F., Imeri I., De Luigi A., De Simoni M. G., *Medicina - Riv. EMI*, 1988, **8**, 200.
Garattini S., Tunnicliff G., Eison A., Taylor D. eds. in *Buspirone: Mechanisms and Clinical Aspects*, Academic Press, New York, in stampa.
Goa K. L., Ward A., *Drugs*, 1986, **32**, 114.
Mennini T., Caccia S., Garattini S., in *Progress in Drug Research*, 1987, **31**, 315, Birkhauser, Basel.
Rickels K., Schweizer E., Meltzer H. Y. eds., in *Psychopharmacology-The Third Generation of Progress*, 1987, Raven, New York, p. 1193.
Taylor D. P., *FASEB J.*, 1988, **2**, 2445.

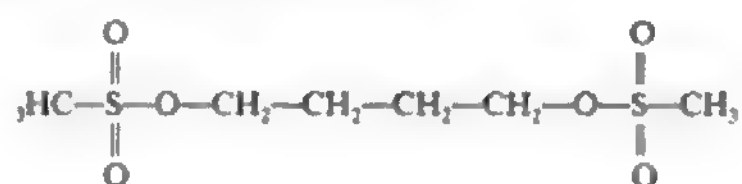
MARIA GRAZIA DE SIMONI

BUSULFANO

F. *busulfan*. - I. *busulfan*. - T. *Busulfan*. - S. *busulfán*.

Composizione chimica

Nell'ambito degli agenti alchilanti, il busulfano costituisce la sostanza più rappresentativa del gruppo degli alchilsulfonati. Il b. è un alchilante bifunzionale, chimicamente costituito da 2 gruppi metansulfonati legati agli estremi opposti di una catena di 4 gruppi metilenici

$$H_3C-\overset{\overset{O}{\|}}{\underset{\underset{O}{\|}}{S}}-O-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-O-\overset{\overset{O}{\|}}{\underset{\underset{O}{\|}}{S}}-CH_3$$

Farmacocinetica

Dopo somministrazione per via orale, il farmaco viene rapidamente assorbito, raggiungendo livelli ematici misurabili in 30-120 min. Il 10-50% del b. viene escreto nelle urine nelle prime 24 h sotto forma di metaboliti, soprattutto come ac. metansulfonico.

Meccanismo d'azione

È quello tipico degli agenti alchilanti (v. ALCHILANTI AGENTI, I, 1031-1036; ALCHILANTI AGENTI*).

Uso clinico

La spiccata citotossicità del b. nei confronti del tessuto mieloide, ha promosso l'impiego della sostanza nel trattamento delle sindromi mieloproliferative; il farmaco è tuttora considerato di prima scelta nella terapia della leucemia mieloide cronica, della trombocitemia cronica idiopatica, della mielofibrosi idiopatica; viene inoltre utilizzato nella policitemia idiopatica.

Disponibile in compresse da 2 mg, viene utilizzato nella terapia cronica della leucemia mieloide cronica a un dosaggio di 2-6 mg/m²/*die*, *per os*, con controlli emometrici settimanali; il farmaco viene sospeso una volta raggiunti valori di leucociti di 15.000-10.000/mm³. La riduzione dei valori leucocitari si accompagna a una riduzione della splenome-

galia e dei sintomi e a un aumento dei valori dell'emoglobina. La terapia di mantenimento con b. (1-3 mg/*die*, *per os*) non sembra offrire alcun vantaggio, aumentando soltanto l'incidenza di effetti collaterali. È più opportuno riprendere il trattamento nel momento in cui si riscontra un aumento del numero dei leucociti fino a 30.000-50.000/mm^3 o un aggravamento dei sintomi connessi alla malattia.

Il b. non è efficace nel trattamento della crisi blastica.

Attualmente il b. è stato proposto come alternativa all'irradiazione corporea totale nel regime condizionante utilizzato nella fase di preparazione al trapianto di midollo (autologo, allogenico o singenico) in pazienti con leucemie, linfomi o neoplasie pediatriche. L'associazione del b. ad alte dosi (4 mg/kg/*die* × 4 giorni) alla ciclofosfamide determinerebbe una ridotta tossicità rispetto all'irradiazione corporea totale. I risultati di questi studi clinici sono comunque ancora preliminari e non permettono una valutazione definitiva.

Effetti collaterali

La più rilevante tossicità del b. si esplica a livello midollare e la leucopenia rappresenta la tossicità limitante la dose. La riduzione dei leucociti circolanti inizia circa 10 giorni dopo l'inizio della terapia e continua per 2 settimane dopo la cessazione del farmaco. Il b., soprattutto se non sospeso in presenza di un numero di leucociti inferiore a 10.000-15.000/mm^3 e/o di trombocitopenia e anemizzazione, può determinare una pancitopenia persistente con un quadro di aplasia midollare, talora irreversibile. È quindi indicato un attento monitoraggio, durante il trattamento, dei valori emometrici e un'estrema cautela nella terapia di pazienti con ridotta riserva midollare, ad es., per pregressi trattamenti citotossici.

Durante trattamenti prolungati con b. può svilupparsi iperpigmentazione cutanea dovuta ad accumulo di melanina, specialmente a livello delle pliche cutanee, dei capezzoli e delle areole mammarie; tale manifestazione può far parte di una sindrome pseudoaddisoniana caratterizzata da astenia, ipotensione, nausea, vomito, perdita di peso, diarrea, senza che, di solito, sia rilevabile un deficit della funzione surrenalica.

Altri effetti collaterali del trattamento prolungato possono essere: cataratta sottocapsulare posteriore, fibrosi ovarica, amenorrea, atrofia testicolare, aspermia e ginecomastia, orticaria, eritema nodoso, porfiria cutanea tarda, eritema multiforme, ittero colostatico, ipertensione portale, fibrosi endocardica, allungamento del tempo di conduzione atrioventricolare, nausea, vomito, diarrea, glossite. Una complicazione rara (3%) e potenzialmente fatale è rappresentata dalla «sindrome polmonare da b.». Insorge dopo trattamenti prolungati (1-10 anni) e si manifesta con un quadro di fibrosi polmonare.

Durante il trattamento con b. devono essere controllati i livelli sierici di ac. urico, dal momento che può svilupparsi, come conseguenza dell'ipercatabolismo proteico, un'iperuricemia con nefropatia e insufficienza renale acuta. L'iperuricemia può essere trattata con idratazione, alcalinizzazione delle urine e con somministrazione di allopurinolo.

Il b. è potenzialmente carcinogeno e teratogeno.

Bibliografia

Bonadonna G., Robustelli Della Cuna G., *Manuale di oncologia medica*, 1987, 3 ed., Masson, Milano.
De Vita V. T. jr., Hellmann S., Rosenberg S. A., *Cancer, Principles and Practice*, 1985, 2 ed., Lippincott, Philadelphia.
Goodman & Gilman, *Le basi farmacologiche della terapia*, 1987, Zanichelli, Bologna.
Hartmann O., Benhamou E. *et al.*, *J. Clin. Oncol.*, 1986, **4**, 1804.
Lu C., Braine H. G. *et al.*, *Cancer Treat. Rep.*, 1984, **68**, 11.
Santos W. G., Tutschka P. J. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1983, **309**, 1347.

LUCIO CRINÒ E STEFANIA GORI

C

CACHESSINA: v. TUMORI (XV, 894).

CADAVERE [v. vol. III, col. 466]

Aspetti definitori

Permane controversa la definizione di cadavere, essenzialmente in ordine alla sua integrità o meno, ovvero al corrispondente stadio di sviluppo raggiunto in vita e di trasformazione (autonoma o eventualmente indotta con artifizi diversi).

Peraltro, a fronte dell'intransigenza dottrinale di coloro che ritengono di dover addivenire irriducibilmente a una definizione di ordine biologico, sembra più utile orientarsi sull'oggetto della norma giuridica in specie, prefigurante circostanze di offesa al rispetto e al culto dei defunti, privilegiando in tal modo valutazioni connotative di ordine squisitamente psicologico, rispetto a quelle meramente tanatologiche. Sicché è la riconoscibilità di c. quale oggetto di reato, nei suoi aspetti di comune destinazione, che ne integra automaticamente l'assunto definitorio.

Appare pertanto del tutto proponibile intendere per c. ogni substrato umano non più vitale, a prescindere da riferimenti auxologici, degenerativi e di integrità, nella loro più ampia accezione.

E invero, la tutela penale del c. si articola in una serie di disposti di legge (artt. 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413 C. P.) che prevedono delitti contro la pietà dei defunti, punibili a titolo di dolo, relativamente al cadavere o a sue parti (vilipendio, distruzione, soppressione, sottrazione e occultamento), ai luoghi di sepoltura (violazione e vilipendio), alle ritualità funerarie (impedimento e turbamento). Con ciò emerge evidente l'orientamento del legislatore, teso a tutelare sentimenti di culto quale patrimonio collettivo, attraverso la prospezione di ipotesi delittuose «sul» c.

Destinazione

Deve mantenersi distinta la destinazione elettiva del c. per finalità di trapianto su vivente a scopo terapeutico, da quella comune comportante genericamente il seppellimento. A tale ultimo riguardo vige la legge 21 ottobre 1975, n. 803, con il relativo Regolamento di Polizia Mortuaria, che prescrive un periodo di osservazione della salma di 24 h, protraibile nei casi dubbi fino alle 48 h, in condizioni tali da non ostacolare eventuali manifestazioni di vita, salvo le evenienze di decapitazione e maciullamento. Il lasso cronologico di osservazione può contrarsi in circostanze particolari (ad es. morte dovuta a malattia infettivo-diffusiva), ammettendosi l'accertamento di morte da parte del medico necroscopo anche mediante apparecchi o strumenti e ricorrendo al controllo amministrativo procedurale del sindaco e del sanitario responsabile del Settore Igiene e Sanità Pubblica dell'USL competente (già Ufficiale Sanitario). Analogo controllo è sancito circa le immutate modalità di inumazione e tumulazione, volte alla mineralizzazione del c., ovvero di richiesta cremazione, successiva raccolta dei resti e loro opportuno deposito, nonché dei trattamenti diretti alla conservazione della salma, temporanea o duratura (imbalsamazione), quest'ultima attuabile con metodiche diverse.

Il trattamento conservativo, che per la fattispecie temporanea deve effettuarsi mediante introduzione nelle cavità corporee di almeno 500 ml di formalina F.U., è richiesto quando occorrano precise esigenze logistico-cronologiche di trasporto e nella stagione calda.

Innovativo appare il suddetto Regolamento di Polizia Mortuaria, rispetto al precedente risalente al 1942, in ordine all'assetto normativo circa la disciplina di seppellimento o di normale destinazione dei substrati abortivi.

Il relativo accoglimento in cimitero infatti, obbligatoriamente esteso ai prodotti di concepimento di presunta età gestazionale a partire dalla XX settimana, è facoltativamente ammesso, su istanza dei genitori, anche per età inferiore, occorrendo sempre il controllo amministrativo del sanitario responsabile del Settore Igiene e Sanità Pubblica dell'USL territorialmente competente. In mancanza di tale istanza e alla luce della legge n. 194 del 1978 sulla tutela sociale della maternità e interruzione volontaria di gravidanza, nel merito peraltro silente, appare pertinente la discrezionalità della struttura sede dell'intervento interruttivo di gravidanza, circa la distruzione e smaltimento del prodotto abortivo ovvero l'eventuale destinazione speciale a scopo didattico-scientifico, come tra l'altro previsto dal Testo Unico delle Leggi sul-

l'Istruzione Superiore (TULLIS) R.D. 31 agosto 1933, n. 1592 e dallo stesso Regolamento di Polizia Mortuaria. Peraltro è attesa un'incisiva e rigorosa normativa volta a regolamentare la delicata materia dell'inquietante, recente fenomeno di diffusa utilizzazione di substrati abortivi umani, annessi compresi, da parte dell'industria chimica e cosmetica.

Va ribadito che, nell'ambito del diritto sul c., prevale in ogni caso l'interesse di giustizia per l'accertamento causale di morte, quando vi sia sospetto di reato, ovvero per acquisire elementi tecnici di giudizio in sede civile e assicurativa.

Nell'ottica della destinazione elettiva del c., attraverso la legge 2 dicembre 1975, n. 644 e il relativo Regolamento di esecuzione, di cui al D.P.R. 16 giugno 1977, n. 409, si è addivenuti a una globale rivisitazione della materia concernente il prelievo di parti di c., ordinando e parzialmente sottoponendo a revisione le precedenti disposizioni emanate tra il 1957 e il 1970. L'espianto può effettuarsi solo per finalità terapeutiche e a scopo di reimpianto, relativamente a qualsiasi organo salvo l'encefalo e le ghiandole della sfera genitale, nonché a scopo farmacologico, relativamente all'ipofisi per la preparazione di estratti ormonali iniettabili.

Preliminare alle operazioni di prelievo, è l'accertamento precoce clinicostrumentale della morte in deroga al periodo legale di osservazione del c.

Ferme restando le modalità di rilievo della morte cardiaca, limitatamente ai casi ordinari di disponibilità anticipata del cadavere, in tema di accertamento di morte cerebrale, segnatamente a fini di trapianto terapeutico, la normativa vigente sostanzialmente ha ridotto da 24 a 12 h il periodo di osservazione dei cerebrolesi primitivi in coma profondo, limitando il riscontro di ariflessia tendinea ai muscoli scheletrici innervati dai nervi cranici e dettando esatti termini cronologici per le prescritte operatività clinicostrumentali. A maggior delucidazione si riporta l'art. 4 del suddetto dispositivo: «Nei soggetti affetti da lesioni cerebrali primitive e sottoposti a rianimazione presso Enti Ospedalieri o Istituti Universitari, la morte si verifica quando in essi venga riscontrata la contemporanea presenza delle seguenti condizioni:

1) stato di coma profondo accompagnato da:
atonia muscolare;
ariflessia tendinea dei muscoli scheletrici innervati dai nervi cranici;
indifferenza dei riflessi plantari;
midriasi paralitica con assenza del riflesso corneale e del riflesso pupillare alla luce;

2) assenza di respirazione spontanea dopo sospensione, per due minuti primi di quella artificiale;

3) assenza di attività elettrica cerebrale, spontanea e provocata.

L'inizio della coesistenza delle condizioni predette determina il momento della morte, ma questa deve essere accertata attraverso la loro ininterrotta presenza durante un successivo periodo di almeno 12 h, in assenza di somministrazione di farmaci depressivi del S.N.C. e di condizioni di ipotermia indotta artificialmente.

Le condizioni di cui ai punti 1) e 2) del primo comma devono essere controllate e rilevate a intervalli di tempo non superiori a un'ora. Invece l'accertamento dell'assenza dell'attività elettrica cerebrale, spontanea e provocata, dovrà essere effettuato per un periodo di 30 min, ripetuti ogni 4 h durante le 12 h di osservazione.

Qualora, durante il periodo di osservazione, si verifichi la cessazione spontanea del battito cardiaco, l'accertamento della morte viene effettuato con le modalità del primo comma dell'art. 3».

Ove non si tratti di c. sottoposti a necroscopia, sia in ambito giudiziario che di riscontro diagnostico, vige il principio del tacito consenso, se non espresso esplicito dissenso dal titolare o dai suoi familiari entro il secondo grado, nei tempi e nei modi legalmente previsti.

Bibliografia

Gerin C., Antoniotti F., Merli S., *Medicina legale e delle assicurazioni*, 1987, SEU, Roma.
Giusti G., Malannino S., *Legislazione sanitaria tanatologica*, 1988, CEDAM, Milano.
Puccini C., *Istituzioni di medicina legale*, 1984, CEA, Milano.

OZREM CARELLA-PRADA

CADMIO

F. *cadmium*. - I. *cadmium*. - T. *Cadmium*. - S. *cadmio*.

Il cadmio (simbolo: Cd; p. a.: 112,41; n. a.: 48; *d*: 8,65 a + 20 °C; p. f.: + 320,9 °C; p. e.: + 767 °C; stato di ossidazione: + 2) è un elemento appartenente al II gruppo del Sistema periodico, scoperto nel 1817 da F. Stromeyer.

Il Cd, il cui impiego industriale fu minimo fino a 50 anni or sono, trova oggi, per le sue proprietà elettrochimiche, metallurgiche — quali l'elevata resistenza alla corrosione — e per alcune sue caratteristiche chimiche, larga applicazione industriale nei processi di galvanoplastica, di cadmiatura elettrolitica, nella preparazione di leghe e di pigmenti per vernici, nella fabbricazione di materie plastiche, nell'industria elettrica ed elettronica.

In natura si ritrova in associazione con zinco, piombo e rame: i processi di estrazione, fusione e lavorazione di questi metalli portano a liberazione nell'ambiente di tale elemento.

L'importanza del Cd quale tossico ambientale fu evidenziata diversi decenni fa dalla comparsa in Giappone della malattia denominata *itai-itai* (v. sotto), che si manifesta con dolori ossei e mialgie e che è da attribuirsi al consumo, da parte della popolazione, di riso proveniente da colture inquinate da scarichi ricchi di Cd di alcune fonderie.

Le principali fonti di assorbimento del Cd per l'uomo, in condizioni ambientali normali, sono rappresentate dall'aria (i livelli in $\mu g/m^3$ di aria variano da 0,001 nelle zone rurali a 0,04 nelle zone urbane), dall'acqua (l'acqua potabile contiene circa 1 μg/l), dagli alimenti (l'apporto giornaliero di Cd con la dieta è stato calcolato pari a 50-100 μg), oltreché dal fumo di sigaretta (ogni sigaretta fornisce circa 1-2 μg di Cd).

I prodotti alimentari di uso corrente, non contaminati, contengono circa 0,05 μg/g di Cd, ma in particolari alimenti, quali i molluschi bivalve marini (mitili, ostriche, etc.), tale valore può aumentare fino a 1 μg/g.

Per ridurre l'assunzione di tale metallo è stato bandito l'uso di contenitori cadmiati per alimenti (vaschette per il ghiaccio, brocche, etc.), perché questi, in particolari condizioni, quali il contatto con cibi con caratteristiche acide, possono cedere tale elemento.

In ambienti di lavoro come fonderie e/o altri impianti di trattamento del metallo, gli addetti possono, in assenza di adeguati sistemi di controllo, risultare esposti ad alte concentrazioni di Cd; talvolta, in ambienti confinati, sono stati riscontrati livelli di 4-5 mg/m^3 di aria.

Si stima che l'assorbimento del Cd, nell'uomo, attraverso l'apparato gastroenterico, sia pari al 5%; mentre, attraverso l'apparato respiratorio, sia pari al 10-40%. Dopo l'assorbimento il Cd viene trasportato dal sangue, legato principalmente alle emazie e all'albumina, in tutti i tessuti, accumulandosi però preferenzialmente (50% circa della quantità totale presente nell'organismo) nel rene e nel fegato, dove stimola la sintesi di ***metallotioneina***, proteina a

basso peso molecolare con elevata affinità per alcuni metalli, quali, oltre il Cd, lo zinco. La produzione di metallotioneina appare essere, almeno in parte, un interessante meccanismo biochimico di protezione, in quanto questa proteina, complessando il Cd, ne riduce la biodisponibilità intracellulare e ne impedisce l'interazione con altre macromolecole biologiche di rilevante importanza funzionale.

Il Cd viene escreto con la bile, con le feci e con le urine. L'escrezione fecale è di norma quantitativamente più importante di quella urinaria; solo in condizioni di nefropatia, che può essere indotta anche dal Cd stesso, l'escrezione urinaria del metallo diventa significativa. Un aspetto condizionante gli effetti tossici del Cd è il suo lungo tempo di dimezzamento (18-30 anni), che ne determina l'accumulo nell'organismo umano, in particolare nel rene. Per questa sua lunga emivita, in rapporto alla sua potenzialità tossica, l'OMS ha proposto come accettabile per l'uomo un'assunzione massima settimanale di 400-500 μg.

Gli effetti tossici indotti da esposizione acuta (per ingestione di composti di Cd, di bevande o cibi altamente contaminati, o per inalazione di polveri o fumi) si possono distinguere in effetti immediati e tardivi.

Gli effetti immediati sono costituiti da fenomeni di irritazione locale, diretti o riflessi, e sono rappresentati da nausea, vertigini, vomito, diarrea. Nel caso di assorbimento per via inalatoria si può, in aggiunta, verificare dolore toracico ed edema polmonare, che talvolta risulta letale. Come esiti della flogosi delle vie aeree possono insorgere stati di enfisema con fibrosi peribronchiale e perivascolare.

Gli effetti tardivi sono in stretto rapporto alla lenta eliminazione del metallo dall'organismo e quindi risultano sovrapponibili a quelli indotti da intossicazione cronica.

Gli effetti da intossicazione cronica, legati, cioè, a esposizione prolungata e/o ripetuta, sono principalmente dovuti a lesioni occorrenti a livello polmonare, caratterizzate da bronchite cronica, fibrosi progressiva e danno alveolare con conseguente enfisema, e lesioni a livello renale. L'azione del Cd sul rene si esplica a livello del tubulo e si estrinseca, dal punto di vista funzionale, in proteinuria (proteine a basso peso molecolare), glicosuria e diminuzione del riassorbimento dei fosfati e, dal punto di vista degenerativo, in modificazioni morfologiche delle cellule tubulari dovute a reazioni infiammatorie interstiziali con esito in fibrosi. In particolari condizioni (dosi molto elevate e/o esposizioni particolarmente prolungate), può verificarsi un interessamento glomerulare con escrezione di proteine ad alto peso molecolare.

La nefropatia da Cd, che può essere considerata l'effetto tossico prevalente, si manifesta quando la concentrazione di Cd raggiunge valori, a livello della corteccia renale, pari a 200 μg/g con corrispondenti livelli di escrezione urinaria pari a circa 10 μg/g creatinina.

Gli individui con funzionalità renale gravemente compromessa dal Cd presentano un aumento dell'escrezione urinaria di calcio. A questa ipercalciuria potrebbero essere correlate le modificazioni scheletriche, osteomalacia e/o osteoporosi, presentate in maggior grado da donne in menopausa colpite dalla malattia *itai-itai*, pur non potendosi escludere che, in alcune circostanze, queste alterazioni siano dovute a un'azione diretta del Cd sul tessuto osseo. La *malattia itai-itai* è una sindrome, riscontrata in individui viventi nell'area di Fuchu, consistente in insufficienza renale cronica e in gravi deformità ossee accompagnate da forti dolori (donde l'espressione *itai-itai*, letteralmente «ahi, ahi», così come l'inglese *ouch-ouch*) (Nomiyama, 1980).

Ancora a lesioni renali, con o senza partecipazione delle pareti vascolari, viene attribuita l'insorgenza di stati ipertensivi, già verificati in abitanti le zone circostanti gli impianti industriali di estrazione e fusione di minerali contenenti Cd.

Studi di tossicologia sperimentale hanno infine evidenziato, accanto a effetti necrotici a livello del testicolo e ad alterazioni del sistema immunitario, un'attività mutagena, teratogena e, pur se controversa, cancerogena. A questo riguardo, negli U.S.A., l'EPA (Environmental Protection Agency) e il NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health) considerano il Cd e i suoi composti come possibili cancerogeni per l'uomo.

Bibliografia

Dunnick J. K., Fowler B. A., in Seiler H. G., Sigel H. eds., *Handbook on Toxicity of Inorganic Compounds*, 1988, Dekker, New York.
Gosselin R. E., Smith R. P., Hodge H. C., *Clinical Toxicology of Commercial Products*, 1984, 5 ed., Williams & Wilkins, Baltimore.
Klaassen C. D., Amdur M. O., Doull J. eds., *Casarett and Doull's Toxicology*, 1986, 3 ed., Macmillan, New York.
Nomiyama K., *Sci. Total Environ.*, 1980, **14**, 199.

GIUSEPPINA I. TOGNA

CAFFEINA [v. vol. III, col. 480]

Insieme alla teobromina e alla teofillina, la caffeina fa parte dei derivati xantinici naturali. I più importanti effetti biologici delle xantine naturali si evidenziano ai livelli cerebrale, cardiovascolare, polmonare e renale: sotto questo aspetto i diversi derivati naturali si differenziano fra loro solo sul piano quantitativo e non su quello qualitativo. Così, se è indubbio che l'azione stimolante centrale costituisce l'aspetto più caratteristico dell'attività biologica della c., questa esercita anche altri effetti che rientrano nello spettro d'azione caratteristico delle altre xantine naturali.

Azione biologica

1. *Sistema nervoso centrale.* – Non vi sono sostanziali novità al riguardo e pertanto si rinvia alle coll. 481-482 della II edizione (vol. III).

2. *Sistema cardiovascolare.* – Al pari delle altre xantine, la c. influenza il sistema cardiocircolatorio attraverso complesse e talora contrastanti azioni, in parte dirette, in parte mediate dal sistema nervoso autonomo: l'effetto che ne risulta è largamente dipendente dalle condizioni emodinamiche esistenti al momento della somministrazione del farmaco. A livello cardiaco prevalgono risposte di tipo simpaticomimetico (tachicardia, talora con extrasistolia; aumento della gettata cardiaca in genere modesto e transitorio, più pronunciato e durevole nei casi di insufficienza cardiaca). Moderati effetti bradicardizzanti, riferibili a stimolazione dei centri vagali bulbari, si sono osservati solo con la somministrazione di dosi modeste di c. Le risposte di tipo simpaticomimetico sono riferibili, in parte, a stimolazione dei centri vasomotori bulbari, in parte a effetti miocardici diretti che persistono, anche se attenuati, dopo somministrazione di betabloccanti adrenergici.

Come tutti i composti xantinici, la c. esercita un'azione vasodilatatrice sulla maggior parte dei distretti vascolari periferici. Quest'azione tende a prevalere sugli effetti vasocostrittori legati all'attivazione simpatica e all'ipersecrezione di renina indotte dalla c. Si osserva, quindi, una transitoria riduzione delle resistenze periferiche, la quale, associandosi a un aumento della gettata cardiaca, porta a un incremento del flusso ematico periferico. A livello distrettuale, la vasodilatazione è soprattutto evidente a livello coronarico, ove, tuttavia, appare largamente condizionata dall'ac-

cresciuta attività cardiaca indotta dalla c.; l'aumento del consumo miocardico di ossigeno e l'accentuata produzione locale di metaboliti determina infatti un aumento del flusso coronarico a carattere compensatorio. Su questa base l'impiego delle xantine naturali nella terapia dell'insufficienza coronarica appare del tutto superato. Evidente è la vasodilatazione a livello polmonare e, anche se non sempre documentabile, a livello renale.

La circolazione cerebrale risponde alla c. con una vasocostrizione che non è legata a riduzione del PCO_2 arterioso, né all'azione stimolante sui centri vasomotori bulbari (è noto che i vasi cerebrali sono largamente svincolati dai meccanismi di controllo neurogeno attivi sui restanti distretti vascolari periferici). Questi effetti sono riferibili al blocco dei recettori adenosinici (v. sotto). Allo stesso meccanismo si può attribuire la riduzione del flusso plasmatico epatico che segue la somministrazione di c.

3. *Muscolatura liscia.* – In analogia con l'azione che esercita su gran parte del sistema vascolare, la c. rilascia la muscolatura liscia bronchiale, soprattutto nei casi in cui esista uno stato broncospastico. Il meccanismo di questa azione è discusso: accanto all'inibizione dei recettori adenosinici non si può escludere una facilitazione della liberazione di agonisti adrenergici o un sinergismo con tali mediatori. Per l'azione sul muscolo scheletrico, v. col. 483 del vol. III.

4. *Escrezione renale.* – Al pari delle xantine naturali, la c. aumenta il volume urinario e l'escrezione di sodio e di cloro, con scarse modificazioni del pH urinario. Questi effetti sono meno pronunciati di quelli della teofillina cui in gran parte si riferiscono gli studi sull'azione diuretica delle xantine; non sono riferibili a un aumento del filtrato glomerulare o del flusso plasmatico renale e documentano quindi un'azione tubulare (inibizione del riassorbimento di soluti a livello sia del tubulo prossimale che del segmento di diluizione), che in parte potrebbe riferirsi a una ridistribuzione intrarenale del flusso ematico. In particolare, l'aumento della perfusione ematica nella zona midollare del rene porta a riduzione dell'iperconcentrazione di sodio che si ha normalmente in questa zona: ne risulterebbe di conseguenza diminuito il riassorbimento di acqua dall'urina durante il suo passaggio attraverso i tubuli collettori. In effetti, le xantine riducono il Tm_{H_2O} ossia il riassorbimento massimo di acqua che si ha in condizioni di diuresi osmotica.

5. *Metabolismo.* – La c. determina un significativo aumento del metabolismo basale, che si accompagna a variazioni del Q.R. legate a modificazioni dell'attività respiratoria (aumento del Q.R. nella fase di iperventilazione seguita da riduzione compensatoria). Meno evidente, nell'uomo, l'azione iperglicemizzante e ancora discussa quella iperlipidemizzante (aumento degli acidi grassi liberi nel plasma). Tali azioni risultano ben documentate, insieme a quella glicogenolitica muscolare, nell'animale da esperimento.

Basi biochimiche dell'azione biologica della caffeina

L'azione biologica delle xantine è stata, in epoche successive, attribuita: *a*) alla mobilizzazione del calcio dai depositi intracellulari, con gli effetti contrattili o eccitosecretori che ne derivano; *b*) all'inibizione della fosfodiesterasi, con aumento della concentrazione intracellulare di nucleotidi ciclici (adenosin- e guanosinmonofosfato ciclico) che agiscono come secondi messaggeri dell'azione di numerosi ormoni, neurotrasmettitori e autacoidi; *c*) all'inibizione dei recettori adenosinici. L'ultimo di questi meccanismi appare quello più probabile: infatti l'inibizione dei recettori adenosinici si ottiene nei test *in vitro* con concentrazioni di xantine paragonabili a quelle che si possono raggiungere nell'organismo *in toto* trattato con dosi farmacologicamente attive di xantine (per la c.: 100 micromoli). Tali concentrazioni non sono in grado di provocare, nei test *in vitro*, la mobilizzazione intracellulare di calcio o di inibire significativamente la fosfodiesterasi. L'adenosina, nella sua qualità di autacoide largamente diffuso, esercita nell'organismo un'estesa gamma di attività biologiche, le quali si estrinsecano a livello cardiaco (coronarodilatazione, depressione della forza di contrazione miocardica e della frequenza di scarica del *pacemaker* atriale), cerebrale (vasodilatazione, depressione della liberazione di noradrenalina e di altri neurotrasmettitori), polmonare (broncocostrizione) ed endocrino (inibizione della lipolisi indotta da diversi ormoni). Questi effetti sono mediati dall'interazione dell'adenosina con due tipi di recettori specifici, dei quali l'uno stimola e l'altro inibisce la sintesi intracellulare di nucleotidi ciclici. Le xantine inibiscono in via competitiva, e con uguale intensità, l'interazione dell'adenosina con i due tipi di recettori. Dal prevalere nei diversi sistemi cellulari di recettori adenosinici inibenti o stimolanti la sintesi di nucleotidi ciclici e dalle concentrazioni locali di adenosina dipendono il tipo e l'intensità degli effetti biologici delle xantine. Questo meccanismo d'azione è ampiamente compatibile con le diverse attività esercitate dalla c. e anche con la più complessa e discussa azione coronarodilatatrice (v. sopra). Non si possono, d'altra parte, escludere altri meccanismi d'azione, fra i quali la eventuale interferenza con la sintesi di prostaglandine (le xantine potenziano l'inibizione della sintesi di questi autacoidi) e nei meccanismi di ricaptazione e di metabolizzazione delle catecolamine nei tessuti extranervosi.

V. anche: XANTINA E DERIVATI; ADENOSINA*.

Bibliografia

Goodman & Gilman, *Le basi farmacologiche della terapia*, 1987, Zanichelli, Bologna.
Lant A., *Drugs*, 1985, **29**, 57; 162.

AMILCARE CARPI DE RESMINI

CALCEMIA: v. CALCEMIA (III, 488); CALCIO (III, 505); IPERCALCEMIA*.

CALCIO [v. vol. III, col. 505]

Calcio intracellulare

A livello cellulare il calcio (Ca) è un importante secondo messaggero in quanto trasmette all'interno della cellula i messaggi elettrici e chimici che arrivano alla membrana plasmatica dal mondo esterno. Per adempiere adeguatamente alla sua funzione di attivatore di eventi biologici, quali, ad es., la contrazione muscolare e la secrezione ormonale, la concentrazione intracellulare dello ione deve essere mantenuta sotto costante controllo.

Il contenuto extracellulare e intracellulare di Ca^{2+} è all'incirca lo stesso e si aggira attorno al valore di 1 mM. Tuttavia, solo una percentuale molto bassa del Ca totale cellulare costituisce la porzione di Ca citoplasmatico libero e perciò attivo, che ha dunque, in condizioni di riposo, una concentrazione di circa 100 nM. Infatti più del 99% del Ca intracellulare è legato a fosfati e proteine o è intrappolato in organelli quali mitocondri e vescicole del reticolo endoplasmico.

Sistemi di estrusione e di sequestro. – Le proteine che legano il Ca sono localizzate a livello sia di membrana che di citoplasma. Le proteine che legano il Ca e che risiedono nella membrana, sia plasmatica che degli organelli intracellulari (mitocondri e reticolo endoplasmico), sono le principali regolatrici dei livelli di Ca libero citoplasmatico. Sono, in pratica, dei trasportatori in grado di legare lo ione e trasportarlo fuori dal citoplasma. Sulla membrana plasmatica sono localizzati 2 trasportatori responsabili dell'estrusione del Ca dalle cellule. Il primo è una ATPasi, cioè un enzima che, da una parte, idrolizza ATP ricavando energia, dall'altra lega e trasporta lo ione Ca^{2+} fuori dalla cellula contro il gradiente elettrochimico. Questo sistema ad alta affinità, ma bassa capacità, che reagisce a piccole variazioni

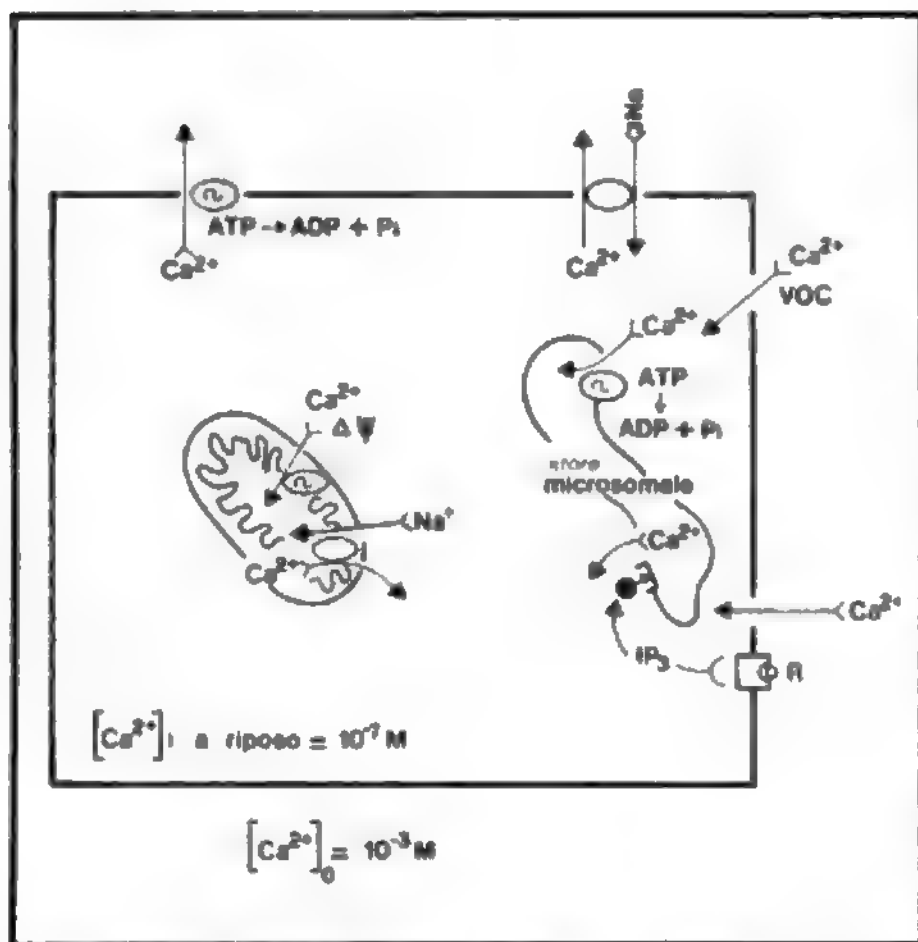



Fig. 1. Meccanismi che regolano la concentrazione del Ca^{2+} intracellulare. A livello della membrana plasmatica: l'ATPasi che pompa il Ca^{2+} fuori della cellula, lo scambiatore Na^{+}/Ca^{2+}, i canali del Ca^{2+} voltaggio-dipendente (VOC) e recettore-dipendente (R). A livello di organelli intracellulari: l'inositolo 1,4,5-trifosfato (IP_3) mobilizza Ca^{2+} da uno *store* microsomale dotato di un trasporto di Ca^{2+} ATP-dipendente. A livello mitocondriale esiste uno scambiatore Na^{+}/Ca^{2+} e trasportatore unidirezionale di Ca^{2+} ($\Delta\Psi$) che funziona a spese del potenziale della membrana interna.

di Ca^{2+} intracellulare è noto come pompa del Ca, o Ca-ATPasi. Il secondo sistema di rimozione del Ca dal citoplasma, che però reagisce a oscillazioni più marcate dello ione, e quindi è un sistema a bassa affinità, ma ad alta capacità, è lo scambiatore Na/Ca. Questa proteina scambiatrice è particolarmente abbondante sulla membrana plasmatica di cellule eccitabili, come le cellule nervose e muscolari, che sono soggette a rapidi e abbondanti flussi di Ca. In risposta a stimoli elettrici, lo scambiatore Na/Ca trae l'energia necessaria a trasportare Ca fuori dalla cellula sia dal gradiente di concentrazione del Na (più concentrato all'esterno che all'interno della cellula), sia dal gradiente elettrico poiché finiscono per entrare 3 ioni Na^{+} (quindi 3 cariche positive) contro 1 ione Ca^{2+} che esce (quindi 2 cariche positive) (fig. 1).

Anche i mitocondri agiscono come regolatori della concentrazione di Ca, nei casi, però, di grosse variazioni intracellulari, essendo questi organelli incapaci di produrre cambiamenti rapidi e precisi nella concentrazione dello ione. I mitocondri possiedono un sistema di trasporto a bassa affinità e alta capacità che sfrutta la differenza di potenziale di membrana ($\Delta\Psi$), che è di 180 mV con carica negativa all'interno. Questo potenziale permette di trasferire all'interno del mitocondrio (regione a carica negativa) ioni Ca^{2+} dotati di carica positiva. I mitocondri agiscono quindi da accumulatori del Ca. Tuttavia, la loro funzione tampone è limitata e un aumento di Ca intracellulare eccessivo, incontrollato e prolungato porta a morte della cellula. Il Ca libero presente nel mitocondrio non è tuttavia inerte. Al di sopra di una certa concentrazione è in grado di accelerare i processi metabolici che riforniscono la catena respiratoria, facendo aumentare la produzione di ATP. Il mitocondrio possiede anche uno scambiatore Na/Ca che serve a liberare lentamente lo ione dal mitocondrio restituendolo al citoplasma.

Sistemi di trasduzione. – Le proteine solubili citoplasmatiche che legano il Ca hanno soprattutto un ruolo di mediatrici degli effetti intracellulari dello ione più che di regolatori della sua concentrazione. Basterà citare la calmodulina (v.*) presente in tutti i tipi di cellule di mammifero. Questa proteina, dopo aver legato il Ca per il quale ha 4 siti di legame, va ad attivare delle chinasi, cioè degli enzimi in grado di fosforilare altri enzimi (attivandoli o disattivandoli) o altre strutture, per es. del citoscheletro, come la tubulina. Attraverso queste azioni regolatrici di tante funzioni, dunque, la calmodulina opera da principale trasduttore del Ca come messaggero intracellulare.

Un'altra proteina citoplasmatica che lega il Ca ed è essa stessa responsabile degli effetti dello ione è la troponina C. Quando il Ca si lega alla troponina C viene reso possibile il legame tra actina e miosina che provoca la contrazione muscolare.

Meccanismi di incremento del Ca libero citoplasmatico. – Finora abbiamo descritto sistemi di estrusione e di legame del Ca intracellulare che servono a mantenere livelli bassi e costanti dello ione, oppure sistemi che trasducono il messaggio per il Ca. Ma il Ca, per agire come secondo messaggero, deve essere in grado, dopo opportuni stimoli, di aumentare la sua concentrazione. Due sono le vie principali attraverso cui ciò può avvenire: una è l'entrata dall'ambiente esterno, l'altra è la mobilizzazione dai depositi intracellulari. Poiché la membrana plasmatica è scarsamente permeabile al Ca, l'entrata dello ione nella cellula deve avvenire attraverso pori idrofili che permettono agli ioni Ca^{2+} di muoversi secondo gradiente di concentrazione ed elettrico e di penetrare così nella cellula.

I canali permeabili al Ca sono di 2 tipi: i canali sensibili al voltaggio, che si aprono, cioè, in seguito a depolarizzazione della membrana; e i canali la cui apertura è conseguenza del legame di un agonista (ormone, neurotrasmettitore) al suo specifico recettore.

I canali del Ca voltaggiodipendenti si possono distinguere in 3 tipi, sulla base delle loro diverse caratteristiche elettrofisiologiche: un primo tipo, detto T (*transient*), si attiva per piccole depolarizzazioni che partono da potenziali molto negativi; la corrente al Ca che passa è di scarsa entità e l'inattivazione è veloce. Un secondo tipo, detto L (*long lasting*), si attiva per depolarizzazioni di maggiore entità, lascia passare molti più ioni Ca^{2+} e si inattiva più lentamente. Il terzo tipo, detto N (*neuronal*), ha caratteristiche intermedie fra i due precedenti ed è stato per il momento identificato solo in neuroni.

Solo i canali di tipo L sono bersaglio dei calcioantagonisti (v.*). Questi canali costituiscono certamente la via preferenziale attraverso cui avvengono variazioni della concentrazione di Ca intracellulare in cellule eccitabili.

Dall'altra parte esiste una serie di ormoni e neurotrasmettitori che, dopo interazione con i loro specifici recettori, inducono l'entrata di Ca nella cellula. Questo fatto suggerisce che alcuni canali del Ca sono attivati da agonisti piuttosto che da variazione di potenziali di membrana. Accanto a stimolazione dell'influsso, questi stessi agonisti inducono la mobilizzazione di Ca da depositi intracellulari. Recentemente si è chiarito qual è il meccanismo alla base di questi eventi. Il legame ai loro specifici recettori di agonisti, quali l'acetilcolina (recettore muscarinico m_1), la noradrenalina (recettore adrenergico α_1), l'istamina (istaminergico H1), la serotonina (serotoninergico 5HT2) e numerosissimi peptidi, induce l'idrolisi di un particolare fosfolipide di membrana, il fosfatidilinositolo 4,5-bisfosfato, con conseguente formazione di diacilglicerolo, che resta nella

membrana, e inositolo 1,4,5-trisfosfato (IP3) che viene liberato nel citoplasma. Quest'ultimo composto è in grado di liberare Ca da una porzione speciale del reticolo endoplasmatico cui si lega con legame specifico ad alta affinità.

La mobilizzazione intracellulare di Ca dovuta all'IP3 formatosi, si accompagna, come detto, anche a un influsso di Ca dall'ambiente esterno. Il meccanismo di apertura di questi canali al Ca associati a un recettore è tuttavia ancora oscuro. L'aumento di Ca intracellulare conseguente alla idrolisi del fosfatidilinositolo avviene in tutte le cellule, eccitabili e non, che posseggono recettori accoppiati a questa reazione.

Funzioni del Ca intracellulare. – Una volta, quindi, che i livelli di Ca intracellulare siano aumentati attraverso i meccanismi descritti, lo ione è in grado di agire come attivatore di numerosi e importanti funzioni. La secrezione per esocitosi di sostanze biologicamente attive è certamente il più classico evento cellulare in cui il Ca è strettamente coinvolto. Il fenomeno dell'esocitosi consiste in un meccanismo per cui delle vescicole si fondono all'interno delle cellule con la membrana che delimita quest'ultima; in seguito a questa fusione, il contenuto delle vescicole viene liberato nell'ambiente extracellulare. Questo meccanismo è quello utilizzato dalle cellule per comunicare chimicamente tra di loro. Se queste cellule sono dei neuroni e la sostanza secreta è un neurotrasmettitore che, una volta liberato nello spazio sinaptico, va a stimolare (o inibire) il neurone postsinaptico, ecco che si realizza la trasmissione di segnale tra le cellule nervose. È noto che la liberazione di neurotrasmettitore contenuto nel neurone presinaptico avviene quando la membrana di quest'ultimo viene depolarizzata. La connessione tra attività elettrica del neurone e liberazione del neurotrasmettitore non è diretta e lo ione Ca^{2+} è un intermedio essenziale. La liberazione di neurotrasmettitore avviene, infatti, quando i canali del Ca voltaggio dipendenti nella membrana presinaptica si aprono a causa della depolarizzazione e lasciano entrare e diffondere nel citoplasma ioni Ca^{2+}. Il Ca si lega a un qualche sito citoplasmatico non ancora identificato (una proteina fusogena?) provocando la fusione delle vescicole e l'esocitosi del neurotrasmettitore, che va ad agire sulla membrana postsinaptica, permettendo così al primo neurone di agire sul successivo della catena neuronale.

V. anche: CALCIOANTAGONISTI*.

Bibliografia

Augustine G. J., Charlton M. P., Smith S. J., *Annu. Rev. Neurosci.*, 1987, **10**, 633.
Cheung ed., *Calcium and Cell Function*, I, 1980; II, 1982, Academic Press, New York.

LUCIA VICENTINI

CALCIOANTAGONISTI

Sin.: calciobloccanti. - F. *calcium-antagonistes*. - I. *calcium-antagonists*. - T. *Calcium-Antagonisten*. - S. *calcio-antagonistas*.

Nel 1883 Ringer scoprì che il calcio era essenziale per la contrazione del muscolo cardiaco. Da allora a oggi si sono cumulate numerose evidenze sperimentali che pongono il Ca^{2+} come principale legame tra le stimolazioni chimiche o elettriche e le risposte fisiologiche in una grande varietà di cellule contrattili e secernenti. Nel liquido extracellulare, il Ca^{2+} è presente in concentrazioni millimolari, mentre il calcio intracellulare «libero» è circa 10.000 volte meno concentrato. La maggior parte del calcio intracellulare è infatti sequestrato in organelli citoplasmatici o legato a proteine, mentre sono estremamente attivi i meccanismi di estrusione (V. CALCIO*). È proprio il costante controllo dei livelli di Ca^{2+} in condizioni di riposo che permette alla cellula di rilevarne aumenti di concentrazione anche piccoli, e quindi di rispondere a stimoli fisiologici e farmacologici che modifichino tali concentrazioni.

Canali del calcio

Il Ca entra nella cellula attraverso canali ionici seguendo un flusso passivo dovuto al gradiente elettrochimico favorevole. I canali ionici sono proteine che attraversano la membrana cellulare formando una sorta di poro idrofilo attraverso cui una particella carica come il Ca^{2+} può passare superando la barriera lipidica. L'apertura dei canali al Ca^{2+} può avvenire in risposta a 2 eventi: 1) cambiamenti del potenziale di membrana (canali dipendenti dal voltaggio); 2) occupazione da parte di farmaci, neurotrasmettitori o secondi messaggeri di recettori associati a un canale (canali operati da un ligando).

I canali del Ca^{2+} voltaggiodipendenti sono presenti su tutte le cellule eccitabili e secernenti. Sono attivati dalla depolarizzazione della membrana plasmatica che ne aumenta la probabilità di apertura con conseguente aumento della corrente del Ca^{2+} in entrata nelle cellule.

Sono stati identificati 3 tipi di canali del Ca^{2+} voltaggiodipendenti, che vengono distinti in base a caratteristiche elettrofisiologiche precise. I canali di tipo L (*long-lasting*) sono attivati da depolarizzazioni di notevole entità, si inattivano lentamente e sono molto sensibili al blocco da cadmio; i canali di tipo T (*transient*) sono attivati da depolarizzazioni di piccola entità, si inattivano molto rapidamente e sono poco sensibili al cadmio. Il terzo tipo, detto N (*neuronal*), ha caratteristiche intermedie tra i primi due. I canali di tipo T ed L si trovano nei muscoli cardiaci, scheletrici, lisci, mentre i neuroni simpatici possiedono quelli di tipo N e L. I neuroni sensoriali posseggono tutti e tre i tipi di canali. L'esistenza di canali del Ca^{2+} voltaggiodipendenti con caratteristiche così diverse potrebbe essere correlata con le funzioni diverse che questi canali esercitano in cellule contrattili, nervose e secernenti.

Per quanto riguarda i canali del Ca^{2+} nei neuroni, si è ipotizzato che il canale T a bassa conduttanza e a veloce inattivazione abbia un ruolo più di *pacemaker* che di modificatore dell'omeostasi del Ca. I canali di tipo N potrebbero essere coinvolti prevalentemente nei meccanismi di secrezione dei neurotrasmettitori classici, mentre quelli di tipo L, a maggiore conduttanza e lenta inattivazione, potrebbero costituire un sistema per aumentare in modo discretamente prolungato i livelli intracellulari di Ca e permettere così l'attivazione di vari processi metabolici Ca-dipendenti.

Farmaci bloccanti i canali del calcio

Certamente, per quanto riguarda i canali di tipo L, la loro caratteristica più interessante, sia da un punto di vista clinico che di ricerca di base, è la loro sensibilità ai calcioantagonisti. I c. sono composti organici di struttura chimica differente, in grado di inibire i flussi di Ca attraverso le membrane cellulari, proprio bloccando il canale del Ca^{2+} voltaggiodipendente di tipo L.

Il primo di questi composti a essere identificato è stato il verapamil, un analogo della papaverina, alcaloide presente nell'oppio. Venne notato che questo farmaco possedeva un potente effetto vasodilatatore coronarico, oltre che essere inotropo e cronotropo negativo sul muscolo cardiaco. Si pensò dapprima che il verapamil agisse come bloccante del recettore β-adrenergico, ma divenne chiaro poi che questo

farmaco e i suoi derivati agivano bloccando selettivamente la corrente del Ca^{2+} in entrata nel miocardio.

Oggi si riconoscono 4 classi maggiori di c.: le diidropiridine, come nitrendipina, nifedipina e nimodipina, che sono le più potenti e specifiche; le fenilalchilamine, con il verapamil quale maggior rappresentante; le benzotiazepine, col diltiazem; infine, le difenilalchilamine con la flunarizina. Esiste una stereoselettività per i c., nel senso che uno dei due isomeri ottici è più potente dell'altro; inoltre, minime modificazioni strutturali convertono un c. in calcioagonista, composto che aumenta, invece di diminuire, le correnti del Ca^{2+}. Il più noto di questi composti agonisti è un derivato delle diidropiridine, il Bay K 8644.

I c. inibiscono la funzione dei canali del calcio voltaggiodipendenti diminuendone la probabilità di apertura. Questo effetto è ottenuto attraverso il legame a siti specifici posti sul canale stesso, per i quali tali composti possiedono un'affinità molto alta (picomolare a nanomolare). Questi siti di legame sono differenti per le differenti classi di farmaci elencate sopra. Sebbene i siti di legame siano differenti, essi sono comunque funzionalmente interdipendenti. I vari c., infatti, sembrano interagire in modo allosterico, cosicché il legame di un farmaco al suo sito influenza il legame degli altri ai loro siti specifici. Si è anche visto che il legame delle diidropiridine dipende dallo stato funzionale del canale: cioè, il legame è migliore quando la cellula è depolarizzata.

L'uso delle diidropiridine e del loro specifico legame come *marker* del canale del Ca^{2+} voltaggiodipendente ha permesso studi sulla localizzazione di quest'ultimo in vari organi e tessuti. Questo stesso tipo di studi ha messo in luce anche la plasticità di tali siti di legame, che possono aumentare o diminuire di numero in alcune situazioni patologiche, quali l'ipertensione e l'invecchiamento, e dopo trattamento cronico con vari tipi di farmaci, quali gli oppioidi, i neurolettici, l'etanolo.

Inoltre, proprio grazie all'esistenza del legame specifico e altamente affine delle diidropiridine al canale del Ca^{2+}, si è potuti arrivare a un'identificazione biochimica del *recettore* per le diidropiridine, che si suppone essere parte integrante del canale del Ca^{2+}, per lo meno di tipo L. Questo recettore è una proteina complessa composta di 3 subunità a diverso peso molecolare. Nel muscolo cardiaco, tale proteina è fosforilata dalla proteinchinasi dipendente dall'AMP ciclico. La conseguente modificazione strutturale induce un aumento della probabilità di apertura del canale che è la base molecolare dell'effetto inotropo positivo dei β-agonisti.

Il recettore per le diidropiridine del muscolo liscio e del S.N.C. non è sensibile all'AMP ciclico. Inoltre, il peso molecolare del recettore per le diidropiridine estratto dal muscolo scheletrico è leggermente differente da quello del muscolo cardiaco. Questi fatti hanno indotto a ipotizzare l'esistenza di sottotipi di canali di tipo L, diversi a seconda del tessuto in cui sono presenti e che possono presentare diversa sensibilità ai c. Un passo ancora più sostanziale verso la definizione della struttura chimica del canale si è avuto grazie alla biologia molecolare. L'applicazione delle tecniche di clonaggio ha permesso, infatti, di ricostruire la sequenza aminoacidica della struttura proteica che lega le diidropiridine. Si tratta di una lunga catena polipeptidica che contiene 4 sequenze ripetute, che rappresentano le regioni che attraversano la membrana. È una struttura simile al canale del Na^{+} voltaggiodipendente, e questa similarità indica un'origine ancestrale comune fra i due canali voltaggiodipendenti.

Accanto all'importanza che hanno avuto e hanno i c. per la ricerca biologica di base, è persino superfluo dire della loro utilità in campo clinico. Questi farmaci hanno ovviamente la possibilità di regolare tutte le funzioni in cui il Ca, entrato nella cellula attraverso i canali voltaggiodipendenti, è coinvolto. La nitrendipina e la nifedipina, il diltiazem, il verapamil sono oggi membri stabili dell'armamentario terapeutico impiegato in varie malattie cardiovascolari, quali l'angina, l'ipertensione e varie forme di aritmie (v. NIFEDIPINA E ALTRI CALCIOBLOCCANTI). Accanto al ruolo, ormai sperimentato nelle malattie cardiovascolari, i c. stanno trovando impiego, per ora sperimentale, in altre patologie quali l'asma (v. BRONCODILATATORI*), la dismenorrea, gli spasmi intestinali. Particolarmente interessante sarà il loro sviluppo come farmaci agenti sul S.N.C. Partendo dall'osservazione che una costrizione dei vasi cerebrali è un fattore determinante nella genesi dell'emicrania, è stato suggerito che tali farmaci possano essere utili nella profilassi di questa patologia. Si pensa, inoltre, che un flusso massiccio di Ca^{2+} nei neuroni sia un fattore importante nella genesi e diffusione di *foci* epilettogeni. L'inibizione dell'influsso di Ca^{2+} può infatti contribuire all'azione terapeutica di alcuni anticonvulsivanti, quali idantoine e barbiturici. Numerosi studi clinici sull'efficacia dei c. nell'epilessia sono in corso. Inoltre, evidenze sperimentali preliminari suggeriscono che i c. possano essere utili anche nel trattamento della sindrome da astinenza da alcol e da oppiacei. È auspicabile che, nei prossimi anni, lo sviluppo della farmacologia porti alla scoperta di c. dotati di più vaste possibilità di applicazione clinica.

Per gli aspetti clinici, si rinvia alla voce NIFEDIPINA E ALTRI CALCIOBLOCCANTI (X, 1179-1187) e al relativo aggiornamento.

Bibliografia

Miller R. J., *Science*, 1987, **235**, 46.
Triggle D. J., Janis R. A., *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 1987, **27**, 347.
Triggle D. J., Verter J. C. eds., *Structure and Physiology of the Slow Inward Calcium Channel*, 1987, Pergamon, London.

LUCIA VICENTINI

CALCITONINA

Sin.: tireocalcitonina. - F. *calcitonine*. - I. *calcitonin*. - T. *Calcitonin*. - S. *calcitonina*.

Caratteristiche chimiche principali

Nel 1963 il gruppo di Hirsch identificò nella tiroide la localizzazione primaria della calcitonina (ribattezzata «tireocalcitonina»), mentre Foster *et al.* ne precisarono la secrezione da parte delle cellule parafollicolari della tiroide, da allora designate cellule «C». Pertanto, le cellule C parafollicolari della tiroide costituiscono la sede di produzione e secrezione della c. (v. CALCITONINA, fig. 1). Nei vertebrati inferiori (pesci, anfibi, rettili, etc.) la sede di origine della c. è invece rappresentata dalle ghiandole ultimobranchiali. I corpi ultimobranchiali non esistono come tali nei mammiferi perché incorporati o nelle paratiroidi o nella tiroide. I livelli di c. sono molto elevati nei corpi ultimobranchiali e questo ormone risulta da 20 a 100 volte più attivo di quello umano e porcino.

Le c. oggi note e diffuse in commercio sono di sintesi, ma possiedono le stesse proprietà chimiche, fisiche e biologiche di quelle naturali. Negli anni compresi fra il 1968 e il 1970 è stata ottenuta la sintesi della c. di maiale, di salmone e umana. Qualche anno più tardi è stata ottenuta la sintesi della c. di anguilla, ora disponibile per l'uso clinico sia in forma naturale che come analogo derivato dell'ac. aminosuberico.

La c. è un ormone polipeptidico a basso p. m. (3600 d), formato da 32 aminoacidi con ponte disolfuro in posizione 1-7; nell'analogo della c. di anguilla questo ponte disolfuro è sostituito da un ponte etilenico; le sequenze aminoacidiche mostrano differenze nelle varie specie.

Meccanismo d'azione e fisiologia

Nell'uomo qualsiasi condizione metabolica che abbia come conseguenza un aumento dei livelli circolanti di calcio rappresenta uno stimolo alla secrezione di c. dalle cellule C della tiroide.

La c. possiede un'importante funzione fisiologica di prevenzione dell'ipercalcemia conseguente all'assunzione di un pasto ricco di calcio e di protezione dei depositi di calcio dell'organismo durante periodi considerati di «stress calcico», come la gravidanza, l'allattamento, la crescita e in periodi prolungati di scarso apporto calcico alimentare con la dieta.

A livello del tessuto osseo, la c. provoca inibizione dei fenomeni di riassorbimento osseo mediato dagli osteoclasti. Infatti gli osteoclasti rappresentano le cellule bersaglio dell'ormone. Studi condotti *in vitro* hanno dimostrato importanti modificazioni della forma e della struttura degli osteoclasti dopo un breve periodo di esposizione alla c., il che spiega gli effetti biologici dell'ormone, cioè l'inibizione del riassorbimento osseo e la diminuzione dei livelli ematici di calcio e fosfato.

Oltre a questi effetti sul tessuto osseo e sul metabolismo del calcio, la c. possiede la capacità di provocare modificazioni metaboliche anche in altri distretti dell'organismo. Infatti, nell'uomo, la c. determina un aumento della diuresi, soprattutto per aumento dell'eliminazione renale di sodio, potassio e calcio. Il suo meccanismo d'azione a livello renale si esplica attraverso l'unione con un recettore attivante un'adenilciclasi di membrana; la sede anatomica è diversa da quella dei recettori del paratormone.

La c., a livello dell'apparato gastroenterico, inibisce la secrezione pancreatica, la secrezione di altri ormoni, comprendenti l'insulina, l'ormone della crescita, la prolattina e la gastrina. Un altro interessante e affascinante effetto della c. si esplica nel S.N.C. Recettori per la c. sono stati messi in evidenza nel sistema limbico. Inoltre, iniezioni di c. nei ventricoli cerebrali provocano mutamenti del comportamento, con riduzione dell'appetito e analgesia. Questo effetto, molto probabilmente, spiega l'importante e precoce effetto analgesico che si osserva in pazienti con malattia ossea di Paget trattati con dosi farmacologiche dell'ormone.

Fin dalla sua scoperta, il gene della c. ha suscitato l'interesse di numerosi ricercatori ed è stata così completamente definita la sua sequenza nucleotidica. Studi di biologia molecolare hanno recentemente consentito l'identificazione di un secondo prodotto del gene della c., il peptide correlato al gene della c. (CGRP: *calcitonin gene related peptide*), estratto dal tessuto di carcinoma midollare della tiroide nell'uomo, e con siti recettoriali variamente distribuiti nella tiroide, nel S.N.C. e in altri apparati. Sebbene la struttura di questo peptide sia molto simile a quella della c., i suoi effetti metabolici si esplicano su strutture completamente diverse. L'effetto principale del CGRP nell'uomo è a carico dell'apparato cardiocircolatorio attraverso un aumento considerevole della frequenza cardiaca e una diminuzione della pressione arteriosa. Tuttavia non si può escludere anche un'azione fisiologica del CGRP sul metabolismo del calcio e sull'omeostasi scheletrica.

Nell'uomo i livelli plasmatici endogeni di c. variano in funzione dell'età e del sesso: in linea generale, sono inferiori nella donna rispetto all'uomo, mentre per entrambi i sessi, con il progredire dell'età diminuiscono sia i livelli plasmatici basali che la capacità di risposta calcitoninica all'incremento della calcemia. Tuttavia, secondo l'interpretazione più moderna, la corretta valutazione del ruolo fisiologico della c., considerata la sua breve emivita, prescinde dal valore della concentrazione plasmatica per riferirsi invece al *turnover* metabolico giornaliero dell'ormone. L'emivita plasmatica della c. è di circa 10 min e il rene è la sede principale della sua clearance metabolica. I valori normali basali della c. plasmatica, calcolati per mezzo di dosaggio radioimmunologico, sono risultati ampiamente dispersi. Tale distribuzione non uniforme è da riferire non tanto a differenze individuali nella cinetica plasmatica dell'ormone quanto a variazioni della sua secrezione endogena. Infine, poiché la c. agisce come inibitore del riassorbimento osseo, il declino della sua secrezione con l'età può rivestire un ruolo nella patogenesi della perdita di massa ossea legata all'invecchiamento: tale ruolo è più significativo nella donna in fase postmenopausale in quanto, oltre al deficit di estrogeni, che caratterizza questo periodo della vita della donna, si aggiunge anche il deficit secretorio di c.

Fisiopatologia e prospettive terapeutiche

L'indicazione clinica più importante della c. è nella terapia dell'osteoporosi (v.; v.*).

La capacità specifica della c. di inibire il riassorbimento osseo e di favorire la mineralizzazione della matrice ossea costituisce la base razionale per la sua applicazione terapeutica nell'osteoporosi. La c. svolge, nell'osteoporosi, non solo un ruolo sostitutivo per correggere un deficit endogeno, ma soprattutto un ruolo farmacologico attraverso le sue azioni farmacodinamiche specifiche sull'osso e sul dolore. Nei trattamenti a lungo termine, gli effetti terapeutici della c. si evidenziano in netta e precisa riduzione del dolore osseo, con conseguente arresto della perdita di massa ossea o con parziale recupero di essa e riduzione del numero di fratture vertebrali.

La terapia con c. è risultata efficace anche nella particolare forma di osteoporosi localizzata che caratterizza diversi tipi di algodistrofia, fra cui il morbo di Sudeck. Molti studi dimostrano che l'impiego della c. nelle algodistrofie, qualunque ne sia il momento etiopatogenetico, determina una rapida e completa regressione delle manifestazioni cliniche caratteristiche (dolore, impotenza funzionale, disturbi vasomotori e trofici) e parallelamente una lenta, ma progressiva, normalizzazione del quadro radiologico.

L'uso terapeutico della c. nella malattia ossea di Paget, osteopatia metabolica caratterizzata da un'attività ossea abnormemente elevata, esitante in un'anarchia strutturale del tessuto osseo, ha fornito risultati assai favorevoli fin dalla sua introduzione. Lo specifico effetto antiosteolitico della c. costituisce la base razionale farmacologica per il suo impiego nel trattamento della malattia ossea di Paget. Numerosi studi clinici in cui è stato trattato un elevato numero di pazienti pagetici hanno dimostrato che nel morbo di Paget la c. costituisce il farmaco di scelta perché, attraverso un meccanismo fisiologico, produce un arresto dell'incrementato *turnover* osseo, con correzione dei parametri bioumorali e drastica riduzione del dolore osseo. La c., inoltre, determina una riduzione del numero di fratture spontanee, evenienza, questa, caratteristica del morbo di Paget.

Un altro settore di impiego della c. è rappresentato dalle osteolisi metastatiche. L'utilità dell'uso della c. in tali quadri clinici si articola sulle sue proprietà antalgica, antiosteolitica e ipocalcemizzante. I tumori solidi che con maggior frequenza provocano metastasi ossee sono quelli di origine mammaria, prostatica, dei bronchi, della tiroide, dell'ovaio

e del colon. Il quadro clinico è caratterizzato da: intenso dolore, impotenza funzionale del distretto colpito, fratture nella sede di metastasi e sindrome ipercalcemica. L'inibizione dell'osteolisi tumorale è la risultante dell'azione della c. sugli osteoclasti e sugli osteociti. La spiccata azione antalgica della c. permette di ridurre l'uso di analgesici o di potenziarne gli effetti nelle forme algiche assai spiccate. Quest'azione si manifesta sin dall'epoca di insorgenza delle metastasi e risulta protratta nel tempo. L'ipercalcemia acuta (Ca > 12 mg/100 ml), che si associa con notevole frequenza alle metastasi osteolitiche, costituisce una situazione clinica di pericolo per la vita e che richiede un intervento terapeutico tempestivo. In queste condizioni di emergenza, la c., dal momento che riduce la mobilizzazione del calcio dallo scheletro ai liquidi extracellulari e ne aumenta l'escrezione renale, nelle crisi ipercalcemiche acute, accanto a un'opportuna idratazione, costituisce il farmaco di prima scelta con effetto rapido e sicuro, privo di tossicità a livello renale ed epatico. La mancanza di controindicazioni all'uso della c. anche in caso di malattie cardiache o renali fa sì che questo farmaco possa essere usato nelle terapie a breve e a lungo termine senza pericoli di insorgenze di effetti indesiderati a carico dei vari organi e apparati interessati.

Fin dall'inizio dell'impiego terapeutico della c. sono stati osservati alcuni effetti indesiderati, a rapida insorgenza, ma nel complesso di scarso significato clinico e tali, comunque, da richiedere la sospensione del trattamento solo in casi eccezionali. Ne sono stati descritti moltissimi, ma i più frequenti sono i disturbi gastroenterici (nausea, talora vomito e raramente diarrea) e i sintomi vasomotori, di cui il più classico è il *flushing*, cioè l'arrossamento del volto accompagnato da sensazione di calore. Tali reazioni si manifestano più frequentemente con la somministrazione e.v. che con quella i.m. e sono ancora più rare se l'iniezione avviene per via sottocutanea. Nel prossimo futuro saranno disponibili altre formulazioni farmaceutiche (ad es., per via nasale, sotto forma di *spray*, e rettale, sotto forma di supposte) che limiteranno notevolmente questi effetti collaterali.

Bibliografia

Avioli L. V., *Arch. Intern. Med.*, 1982, **142**, 1076.
Cereceda F. *et al.*, *Circ. Res.*, 1987, **60**, 393.
Foster G. V. *et al.*, *Nature*, 1963, **203**, 1029.
Gennari C., Avioli L. V., in *The Osteoporotic Syndrome*, 1987, 2 ed., Grune & Stratton, New York, p. 121.
Hirsch P. F. *et al.*, *Endocrinology*, 1963, **73**, 224.
Kanis J. A. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1982, **63**, 145.

CARLO GENNARI E DONATO AGNUSDEI

CALCIURIA: v. IPERCALCIURIA*.

CALICIVIRUS

I calicivirus sono virus appartenenti alla famiglia *Caliciviridae*. Sono virus a RNA con singola elica, di forma sferica con un diametro di circa 33 nm, e con simmetria icosaedrica i cui vertici e facce sono caratterizzati da cavità a forma di coppa, in base alle quali i c. mostrano l'aspetto a «stella di David a sei punte», che è caratteristica unica per l'identificazione nelle feci con la microscopia elettronica. I c. non sembrano capaci di crescere in coltura cellulare.

I c., che infettano soprattutto maiali, gatti e foche, sono stati solo recentemente individuati nell'uomo, nel quale possono determinare gastroenteriti, con vomito (più frequente) e diarrea, generalmente senza gravità. La ricerca nelle feci è difficile in quanto è bassa la loro concentrazione.

I c. sono virus repertati nelle feci e identificati mediante la microscopia elettronica così come il virus Norwalk (v. NORWALK VIRUS*), i rotavirus (v.), gli astrovirus (v.*), i cosiddetti «piccoli virus tondeggianti (SRV)», che non presentano caratteristiche strutturali definite, e i cosiddetti «virus a struttura tondeggiante (SRSV)», con struttura di superficie invece ben definita.

Matson *et al.* (1989) hanno identificato c. associati a diarrea nel 2,9% di 375 campioni di feci relativi a bambini presenti in *day care centers*. Le tecniche impiegate erano l'ELISA, il *blocking*-ELISA, la microscopia elettronica diretta, la immunoelettronmicroscopia e l'*immunosorbent*-microscopia elettronica.

Bibliografia

Matson D. O. *et al.*, *J. Infect. Dis.*, 1989, **159**, 71.
Zuckerman A. J., Banatvala J. E., Pattison J. R., *Virologia clinica*, 1988, Centro Scientifico Torinese, Torino.

RED.

CALLICREINA

F. *callicréine*; *kallicréine*. - I. *callicrein*; *kallikrein*. - T. *Kallikrein*. - S. *calicréina*.

Con il termine di *callicreine* (der. dal gr. *kallikreas*, 'pancreas') si intende un gruppo di enzimi ad alta specificità di substrato, presenti nel plasma, nelle ghiandole e in molti altri tessuti e liquidi. Le c. agiscono sui kininogeni trasformandoli in kinine; in particolare, la c. plasmatica forma, dal kininogeno ad alto peso molecolare, la bradikinina, un nonapeptide, mentre le c. non plasmatiche formano dal kininogeno a basso peso molecolare la callidina, un decapeptide. Entrambe queste kinine, a emivita brevissima, di 15 sec circa, sono potenti agenti vasodilatatori, capaci di aumentare la permeabilità capillare, provocare stimolazione delle terminazioni nervose, contrazione della muscolatura liscia.

La c. meglio caratterizzata è quella plasmatica, che circola sotto forma inattiva, o *precallicreina*, e che, insieme al fattore XII della coagulazione (v. COAGULAZIONE DEL SANGUE*), e al kininogeno ad alto peso molecolare, costituisce una delle componenti che intervengono nella cosiddetta *contattattivazione* delle prime fasi della coagulazione intrinseca.

La precallicreina è una gammaglobulina a catena singola, presente nel plasma in 2 forme, dal p. m. rispettivamente, di 85.000 e 88.000. La trasformazione della precallicreina in c. avviene per rottura di un ponte disulfurico e formazione di una catena pesante dal p. m. di 52.000 e di una catena leggera dal p. m. di 33.000 o di 36.000. La catena pesante interviene nelle reazioni di legame con le superfici estranee e con il kininogeno, mentre la catena leggera contiene il sito enzimatico attivo; infatti la c. è una serinaproteasi.

La c. interviene nella *contattattivazione* in seguito a reciproche e complesse interazioni con il fattore XII o fattore Hageman e il kininogeno (*High-Molecular Weight Kininogen*, HMW-K). Infatti, l'attivazione della via intrinseca della coagulazione inizia per interazione di queste proteine con superfici non endoteliali caricate negativamente. La precallicreina e il HMW-K circolano nel plasma come complessi 1 : 1 e sotto tale forma si legano alle superfici estranee; viene quindi attivato il fattore Hageman (fattore Hageman a), la precallicreina viene trasformata in c. e il HMW-K in bradikinina. Il fattore Hageman a, a sua volta, attiva il fattore XI, che circola nel plasma legato all'HMW-K nel rapporto 1 : 1. In tale sequenza di reazioni si verificano fenomeni di amplificazione, in quanto la c. costituisce il principale attivatore plasmatico del fattore Hageman e lo stesso

fattore Hageman a trasforma altre molecole di fattore Hageman in fattore Hageman a.

La c. costituisce anche un *attivatore plasmatico del plasminogeno*, operando la sua trasformazione in plasmina. La sua azione, tuttavia, analogamente a quelle svolte dal fattore Hageman a e dal fattore XIa, è nettamente inferiore a quella svolta dall'attivatore tessutale del plasminogeno e dall'urochinasi (v. FIBRINOLITICI FARMACI*).

La c., che ha anche la proprietà di trasformare la prorenina in renina, costituisce infine un fattore chemiotattico per i granulociti neutrofili, dei quali provoca l'aggregazione e la liberazione di elastasi.

Gli *inibitori* fisiologici della c. sono rappresentati dall'α_2-macroglobulina e dall'inattivatore del C1, le cui attività si equivalgono nel plasma, mentre sulle superfici non endoteliali prevale l'azione dell'inattivatore del C1. *In vitro*, la c. viene inibita moderatamente dall'aprotinina, potente inattivatore della tripsina e della plasmina, impiegato nel trattamento della pancreatite acuta.

La *valutazione* quantitativa della concentrazione plasmatica della precallicreina può essere eseguita con tecniche immunochimiche, come l'elettroimmunodiffusione, o con metodiche funzionali di tipo coagulativo o basate sull'impiego di substrati cromogenici, come la benzoil-propilfenilalanin-arginil-*p*-nitroanilide (Chromozym PK®), sensibili all'azione della c.

La *carenza congenita* di precallicreina (o *fattore Fletcher*), trasmessa come carattere autosomico recessivo, non si manifesta clinicamente con sintomi emorragici, in relazione alle complesse interazioni prima ricordate, che, almeno in parte, possono compensare singoli difetti. I pazienti carenti presentano comunque un allungamento del tempo di ricalcificazione e del tempo di tromboplastina parziale, una diminuita attività fibrinolitica *in vitro*, e infine una ridotta capacità di formare le kinine.

In diverse *condizioni acquisite* si verifica poi un'abnorme attivazione della precallicreina in c., come nella coagulazione intravascolare disseminata, nella policitemia vera, nell'ipercolesterolemia familiare, nelle gravi infezioni batteriche, nei liquidi sinoviali dei pazienti con artrite reumatoide; una ridotta sintesi di precallicreina si verifica, infine, in corso di cirrosi epatica.

Bibliografia

Abildgaard C. F., Harrison J., *Blood*, 1974, **43**, 641.
Aznar J. A., Espana F. *et al.*, *Scand. J. Haematol.*, 1978, **21**, 94.
Bouma B. N., Miles L. A. *et al.*, *Biochemistry*, 1980, **19**, 1151.
Colman R. W., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1969, **351**, 273.
Colman R. W., Wachtfogel Y. T. *et al.*, *Blood*, 1985, **65**, 311.
Derkx F. H. M., Bouma B. N. *et al.*, *Nature*, 1979, **280**, 315.
Donaldson V. H., Wagner G. J. *et al.*, *Blood*, 1987, **69**, 1096.
Fisher C. A., Schmaier A. H. *et al.*, *Blood*, 1982, **59**, 963.
Harpel P. C., Lewin M. F. *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 1985, **260**, 4257.
Kaplan A. P., Silverberg M., *Blood*, 1987, **70**, 1.
Saito H. *et al.*, *Circ. Res.*, 1974, **34**, 641.
Weiss A. S. *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 1974, **53**, 622.
Wuepper K. D., *J. Exp. Med.*, 1973, **138**, 1345.

LAURA CONTI

CALMODULINA

F. *calmoduline*. - I. *calmodulin*. - T. *Calmoduline*. - S. *calmodulina*.

La calmodulina (CaM) è una proteina monomerica, termostabile (p. m. 17.000) presente in tutte le cellule degli eucarioti; è stata trovata anche nei tessuti di molti invertebrati, nei funghi, nei protozoi e nei vegetali, mentre è assente nei batteri.

Struttura molecolare e caratteristiche fisicochimiche

La struttura molecolare mostra un elevato grado di conformazione ad α-elica. In prossimità delle strutture ad α-elica sono stati individuati quattro siti omologhi in grado di legare lo ione calcio (fig. 1) con una costante di affinità per lo ione pari a 2,5 *M* per ogni sito. La struttura primaria, cioè la sequenza aminoacidica, è costituita da 148 aminoacidi in cui prevalgono gli aminoacidi acidi, che impartiscono alla proteina caratteristiche molto acide, con punto isoelettrico uguale a 3,9. La sequenza aminoacidica è di tipo conservativo e sono stati individuati solo pochi cambiamenti limitati alla sostituzione di aminoacidi con altri di caratteristiche chimiche analoghe.

Fig. 1. Sequenza aminoacidica e struttura della CaM di cervello di bue. Le lettere indicano gli aminoacidi secondo il seguente codice: A, Ala; D, Asp; E, Glu; F, Phe; G, Gly; H, His; I, Ile; K, Lys; L, Leu; M, Met; N, Asn; P, Pro; Q, Gln; R, Arg; S, Ser; T, Thr; V, Val; Y, Tyr. Le zone ad α-elica sono indicate dai cerchi più scuri. Le zone di interazione con il Ca^{2+} sono quattro, indicate nei rispettivi domini dai numeri romani.

Le concentrazioni più alte di CaM negli eucarioti si riscontrano nel cervello e nei testicoli; sensibili quantità si trovano anche negli eritrociti, nei polmoni, nel fegato e nel muscolo.

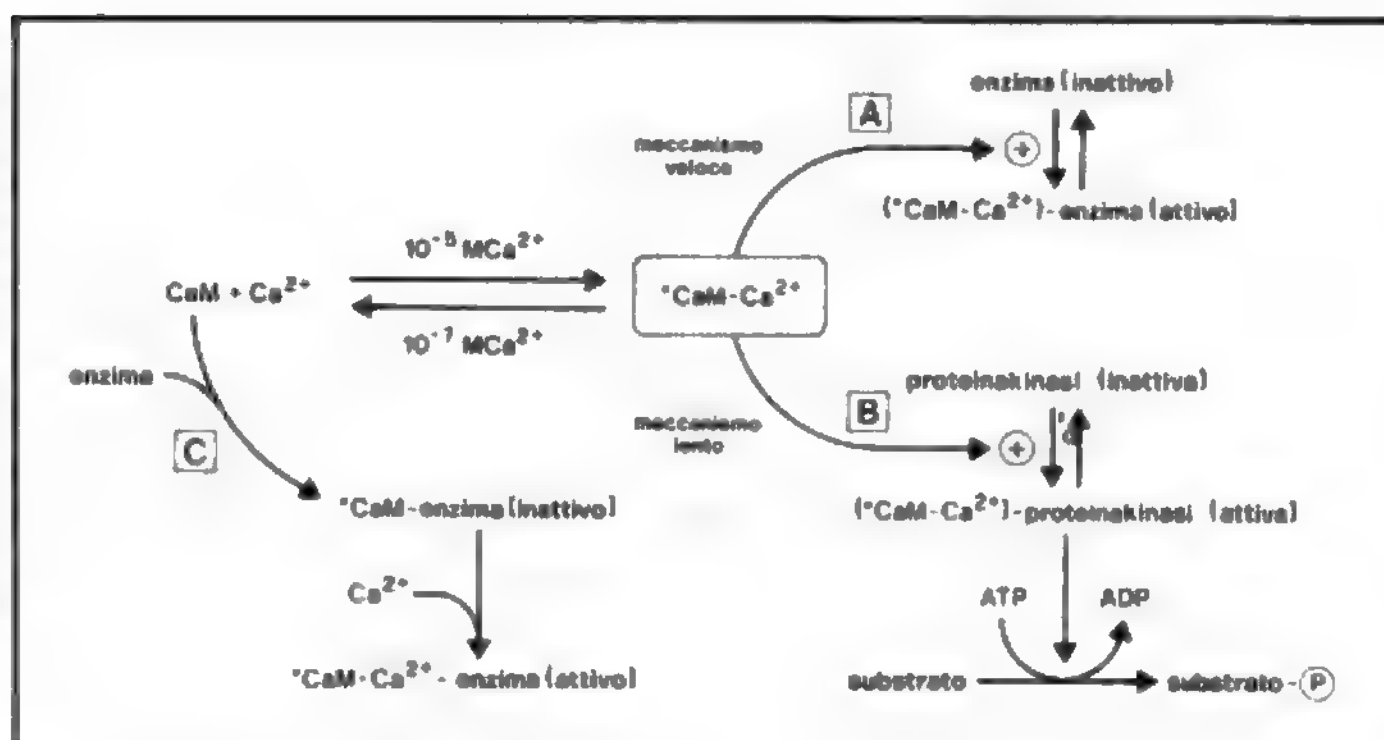
La sintesi e la degradazione della CaM sono state studiate usando principalmente, nelle colture cellulari, la tecnica della precipitazione con anticorpi anti-CaM. Queste indagini hanno dimostrato che il contenuto cellulare di CaM è piuttosto costante e insensibile, in genere, ai vari stimoli, compresi quelli degli ormoni steroidei.

Meccanismo d'azione

L'importanza della CaM nella regolazione di diversi sistemi enzimatici deriva dal fatto che essa è in grado di legare Ca^{2+}. La proprietà di legare nei siti specifici da 1 a 4 atomi di Ca^{2+} permette di capire perché la CaM possa influenzare differenti proteine enzimatiche. Infatti, tutti gli enzimi che sono attivati dalla CaM prevedono che questa proteina formi dapprima un complesso con il Ca^{2+} (v. CALCIO*) e che successivamente questo complesso interagisca con gli enzimi inattivi rendendoli quindi attivi.

Il meccanismo di attivazione è articolato su tre modalità diverse (fig. 2). La prima (A) prevede che la CaM interagisca con il Ca^{2+} formando il complesso CaM-Ca^{2+} con un numero di ioni-calcio per mole di CaM differente, fino a un massimo di 4. Tale complesso, caratterizzato da una

enzima (inattivo)
A
meccanismo veloce
(*CaM-Ca^{2+})-enzima (attivo)
10^{-5} MCa^{2+}
CaM + Ca^{2+}
*CaM-Ca^{2+}
10^{-7} MCa^{2+}
enzima
proteinakinasi (inattiva)
B
meccanismo lento
C
*CaM-enzima (inattivo)
(*CaM-Ca^{2+})-proteinakinasi (attiva)
Ca^{2+}
ATP
ADP
*CaM-Ca^{2+}-enzima (attivo)
substrato
substrato-(P)

Fig. 2. Meccanismo d'azione della CaM. Essa si lega al Ca^{2+} quando lo ione raggiunge nel mezzo una concentrazione superiore a 10^{-5} M; la CaM subisce una modificazione conformazionale formando un complesso CaM-Ca^{2+} che interagisce con specifici enzimi attivandoli (reazione A: meccanismo veloce); oppure il complesso CaM-Ca^{2+} interagisce con la proteinakinasi attivandola (reazione tipo B: meccanismo lento). La CaM può in alcuni casi essere un componente strutturale di enzimi (subunità) che vengono attivati dall'azione del Ca^{2+} (reazione C). L'asterisco indica la modificazione conformazionale che subisce la CaM.

TAB. I. PROCESSI METABOLICI ED ENZIMI CORRELATI ALLA CALMODULINA

Metabolismo dei nucleotidi ciclici
- adenilicociclasi
- guanilicociclasi
- fosfodiesterasi

Fosforilazione delle proteine
- di membrana
- citoplasmatiche

Flusso del calcio
- Ca^{2+}-Mg^{2+}-ATPasi sarcolemmatica
- Ca^{2+}-ATPasi degli eritrociti
- fosfolambanokinasi del reticolo sarcoplasmatico del miocardio

Motilità cellulare
- attivazione della kinasi delle catene leggere della miosina:
  - in tutti i muscoli
  - in tutte le cellule non muscolari

Metabolismo del glicogeno
- fosforilasi-β-kinasi

Polimerizzazione della tubulina

Secrezioni
- ioniche intestinali
- dei neurotrasmettitori

Altri sistemi
- maturazione meiotica
- fosfolipasi A_2
- triptofano-5'-monossigenasi

modificazione conformazionale, con aumento della struttura a elica e una maggiore idrofobicità superficiale della proteina, può interagire direttamente (via veloce, diretta) su un enzima inattivo, rendendolo attivo. Nella tab. I sono riportati alcuni enzimi le cui attività sono dipendenti da questo meccanismo; fra questi ricordiamo in particolare la *adenilicociclasi* e la *fosfodiesterasi*, che modulano i livelli di AMP 3', 5' ciclico cellulari e la Ca^{2+}-ATPasi di membrana che regola la concentrazione intracellulare di Ca^{2+}. Una seconda (schema B della fig. 2) modalità d'azione è quella del meccanismo indiretto (lento) in cui la CaM-Ca^{2+} interagisce su un sistema di regolazione di enzimi attraverso l'attivazione di una proteinakinasi specifica, che, a sua volta, attiva altre proteine (substrati) biologicamente attive per fosforilazione a opera dell'ATP. Infine, un'altra modalità d'azione è quella in cui la CaM partecipa come componente strutturale di enzimi la cui attivazione viene favorita direttamente dalla concentrazione del Ca^{2+}, come indicato nello schema C della fig. 2 (via lenta indiretta). Un esempio molto significativo è rappresentato dal sistema di trasporto del Ca^{2+} nel reticolo sarcoplasmatico; il complesso CaM-Ca^{2+} stimola, infatti, una specifica proteinakinasi che, a sua volta, fosforila una proteina chiamata *fosfolambano*, che, nella forma fosforilata, è in grado di attivare l'ATPasi Ca^{2+}-dipendente del reticolo sarcoplasmatico. Anche il catabolismo del glicogeno è fortemente influenzato dal sistema CaM-Ca^{2+}; infatti la fosforilasi-β-kinasi inattiva, si trasforma in fosforilasi attiva, processo attivato dal Ca^{2+} che si lega direttamente alla subunità δ, che risulta essere costituita dalla stessa CaM.

Bibliografia

Caldarera C. M., Guarnieri C., *Medicina-Riv. EMI*, 1984, **4**, 277.
Carafoli E., Pennistan J. T., *Sci. Am.*, 1985, **253**, 70.
Klee C. B., Vanaman T. C., *Adv. Protein Chem.*, 1982, **35**, 213.
Wai Yin Cheung ed., *Calmodulin*, in *Calcium and Cell Function*, I, 1980, Academic Press, New York.

CLAUDIO M. CALDARERA

CALYMMATOBACTERIUM GENERE

(gr. e lat.: batterio con mantello)

Genere di schizomiceti che non trova ancora collocazione in una ben determinata famiglia e pertanto continua a essere temporaneamente incluso e descritto nel vasto gruppo dei «batteri gramnegativi anaerobi facoltativi».

I microrganismi di questo genere afferiscono a un'unica specie: *Calymmatobacterium granulomatis*, e si presentano come bastoncelli tozzi, delle dimensioni di 0,5-1,5 µm × 1,0-2,0 µm, con estremità arrotondate, spesso pleomorfi, non mobili; sono gramnegativi e possono presentare addensamenti cromatici mono- o bipolari. Si evidenziano bene anche in preparati colorati col Giemsa, allestiti a partire da essudato di granuloma inguinale (morbo di Donovan), nel quale questi microrganismi sono presenti numerosi e capsulati nel citoplasma di macrofagi e vengono definiti «corpi di Donovan» (da ciò la proposta, non accolta, di denominare questa specie come *Donovania granulomatis*; cfr. a tal proposito le voci DONOVANIA GENERE; GRANULOMA INGUINALE*).

L'osservazione microscopica diretta di strisci di materiale essudatizio prelevato da lesioni granulomatose in regione

inguinale o perineale, previa colorazione di Giemsa o di Wright, rappresenta il mezzo diagnostico più semplice, essendo piuttosto indaginosa la ricerca colturale. Il *C. granulomatis* può essere isolato per inoculazione del materiale infetto nel sacco vitellino di uova embrionate di 5 giorni, ma anche coltivato *in vitro* per semina su terreno di Dienst addizionato di tuorlo d'uovo e di agar 0,12%, oppure in tubi di terreno solido di Dulaney *et al.*, ottenuto per coagulazione a 80 °C per 15 min dell'omogeneizzato di sostanza vitellina di uova embrionate e liquido di Locke. È risultato possibile coltivare ceppi di laboratorio di *C. granulomatis* in un terreno semisintetico in cui il tuorlo d'uovo è stato sostituito con idrolisato di lattalbumina.

L'identificazione dei microrganismi in questione, dopo isolamento colturale, resta pur sempre limitata al riscontro delle caratteristiche morfologiche, non essendoci test biochimici idonei a tale scopo. L'inoculazione in animali di laboratorio non provoca manifestazioni patologiche.

Nei soggetti infetti risulta possibile la rilevazione di reazioni immunitarie specifiche con test cutanei, e la ricerca di anticorpi circolanti fissanti il complemento.

Si ritiene che il *C. granulomatis* abbia un habitat intestinale da cui può traslocare in altra sede corporea per autoinfezione o per trasmissione sessuale. Esso è l'agente del granuloma inguinale (v.), o donovaniosi, malattia endemica in varie aree geografiche a clima tropicale e subtropicale, che colpisce popolazioni con scadenti condizioni igieniche e bassi livelli socioeconomici.

Farmaci antimicrobici idonei per il trattamento di queste infezioni sono risultati il cloramfenicolo, la gentamicina, la tetraciclina e la streptomicina.

Bibliografia

Dienst R. B., Brownell G. H., *Genus Calymmatobacterium*, in *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*, I, 1984, Williams & Wilkins, Baltimore, p. 585.
Nicoletti G., Nicolosi V. M., *Dizionario di batteriologia umana*, 1985, Centro Documentazione Scientifica Menarini, Firenze.

GIUSEPPE CAROLI

CAMPO VISIVO [v. vol. III, col. 581]

Esplorazione del campo visivo

La più importante novità emersa in questi ultimi anni è rappresentata dall'introduzione di una nuova metodica di indagine, la *perimetria automatica (computerizzata)*. Anche degno di nota è il notevole ridimensionamento dei campimetri.

Campimetri

Oggi questi strumenti sono caduti in disuso, soprattutto a causa del loro ingombro e della difficoltà di ridurli a unità compatte. Attualmente si preferisce far uso dei perimetri anche per l'esame dell'area dei 30°, per il quale, sino a qualche tempo fa, si ricorreva all'uso dei campimetri.

Perimetria automatica (computerizzata)

A differenza della perimetria manuale, che è per intero eseguita da un operatore, la perimetria automatica è interamente gestita da un computer, dotato di appositi programmi. L'utilizzazione del computer, non solo evita di introdurre nei risultati dell'esame gli errori dell'operatore, ma presenta numerosi altri vantaggi: consente di controllare la fissazione del paziente durante l'esame, di eseguire celermente complesse procedure d'esplorazione, di memorizzare le risposte, di rappresentare graficamente i risultati, di eseguire su questi ultimi elaborazioni utili ai fini diagnostici e prognostici.

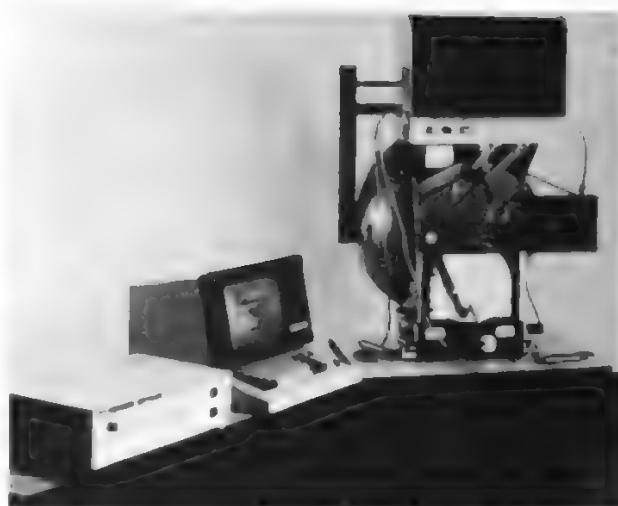



Fig. 1. Perimetro di Goldmann computerizzato «Perikon», Optikon.

Vi sono perimetri automatici che derivano dalla computerizzazione del perimetro a proiezione di Goldmann (per es., il «Perikon», Optikon) (fig. 1): questi riproducono automaticamente le strategie cinetiche e statiche tipiche della perimetria manuale. Ma la maggior parte dei perimetri computerizzati moderni sono strumenti di nuova concezione (figg. 2 e 3) basati quasi esclusivamente sull'uso di stimoli statici, siano essi proiettati (ad es., «Octopus», Interzeag; «Field Analyzer», Humphrey), oppure LEDs, o *light emitting diodes* («Peritest», Rodenstock) o fibre ottiche («Fieldmaster», Synemed).

Con la perimetria automatica è possibile, più facilmente che con la perimetria manuale, attuare tre tipi di strategia perimetrica. Quella di *screening* ha lo scopo di individuare i soggetti con danni perimetrici in una popolazione normale; la strategia di *analisi* definisce e quantifica il danno nei soggetti con affezioni già diagnosticate; la strategia di *sorveglianza*, attraverso il confronto di campi visivi rilevati nello stesso occhio a distanza di tempo, consente un giudi-

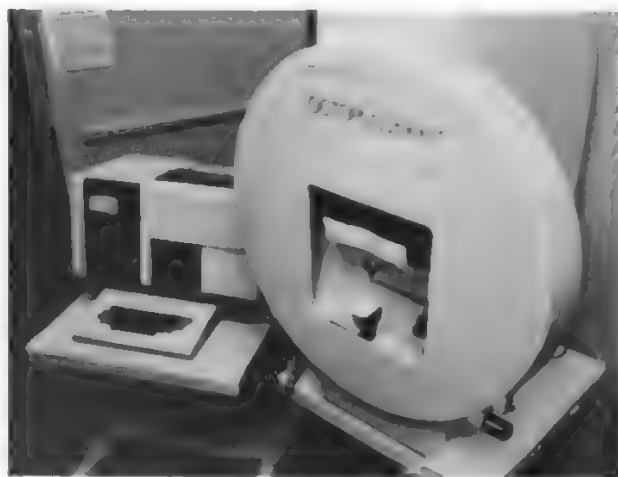



Fig. 2. Perimetro automatico «Octopus», Interzeag.

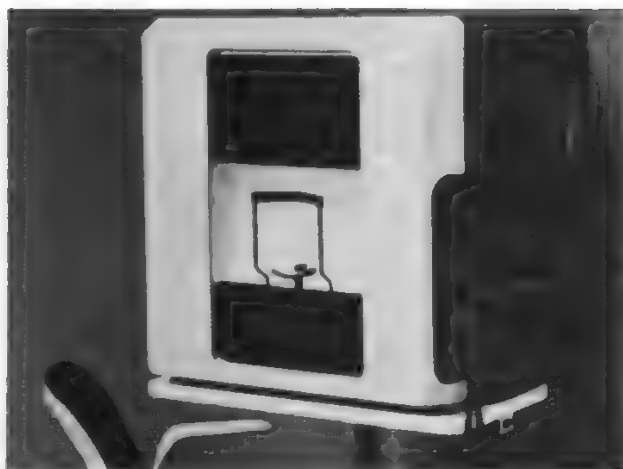



Fig. 3. Perimetro automatico «Field Analyzer», Humphrey.

zio prognostico di stabilità, miglioramento o evolutività di un'affezione.

La strategia di *screening* utilizza stimoli di intensità lievemente superiore al livello della soglia normale, presentati una volta sola, in un grande numero di posizioni del c. v.: in tal modo, con un rapido esame si mettono in evidenza i punti di ridotta sensibilità, quelli, cioè, nei quali non si è verificata la percezione.

Le strategie di *analisi* e di *sorveglianza* richiedono tempi d'esame più lunghi perché misurano la soglia con presentazioni ripetute in ogni posizione, così da poter quantificare esattamente la riduzione di sensibilità in tutti i punti difettosi. Successivamente, appositi programmi elaborano i dati acquisiti e dicono in termini di probabilità se una variazione della soglia rispetto al valore normale è da considerare un reale difetto o una variazione casuale; oppure, se la variazione di un difetto preesistente rappresenta un reale peggioramento del c. v. o una normale fluttuazione della soglia. Per queste valutazioni il computer calcola e utilizza particolari «indici perimetrici».

Rispetto alla perimetria tradizionale, è più difficile inter-

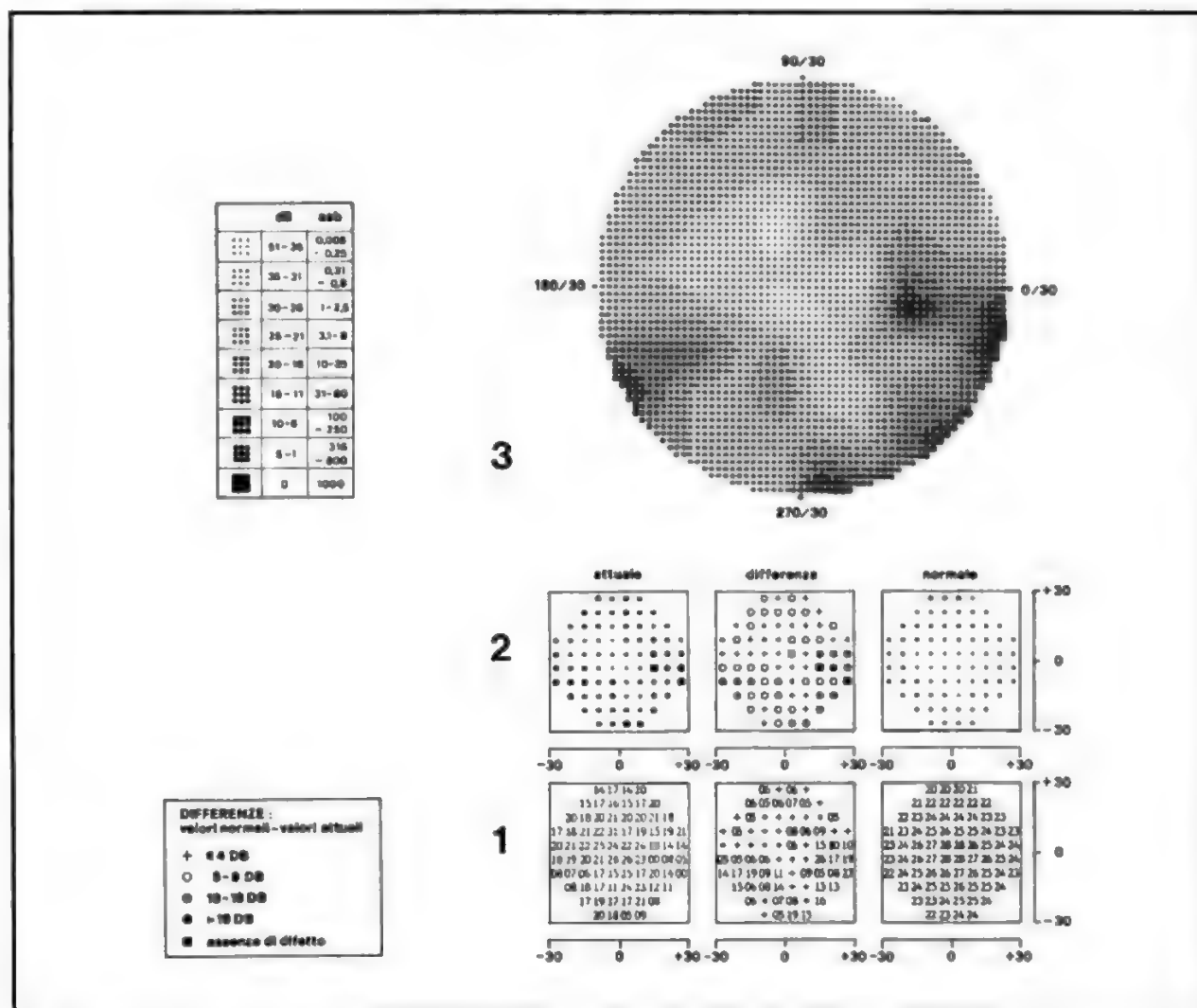



Fig. 4. Perimetria automatica: rappresentazione dei risultati sotto forma di mappe numeriche (1), mappe simboliche non interpolate (2) e mappe simboliche interpolate (3).

pretare i risultati della moderna perimetria computerizzata, perché essi vengono riprodotti in mappe di nuovo tipo, numeriche o simboliche. In queste ultime i valori numerici sono sostituiti da simboli grafici secondo scale di grigio che conferiscono alle zone più difettose del c. v. intensità di grigio più scuro (fig. 4).

La perimetria automatica consente, in compenso, di valutare meglio in termini quantitativi la densità dei difetti perimetrici, parametro, questo, fondamentale per definire la gravità del danno e le sue variazioni sia in senso evolutivo che in senso risolutivo.

Bibliografia

Egge K., *Acta Ophthalmol.*, 1984, **169**, Suppl., 1.
Fankhauser F., Koch P., Roulier A., *Arch. Klin. Exp. Ophthalmol.*, 1972, **184**, 126.
Goldmann H., *Doc. Ophthalmol. Proc. Ser.*, 1983, **35**, 365.
Harrington D. O., *The Visual Fields. A Textbook and Atlas of Clinical Perimetry*, 1981, Mosby, St. Louis.
Silverstone D. E., Hirsch J., *Automated Visual Field Testing. Techniques of Examination and Interpretation*, 1986, Appleton-Century-Crofts, Norwalk, Conn.
Zingirian M. *et al.*, *Doc. Ophthalmol. Proc. Ser.*, 1983, **35**, 365.

MARIO ZINGIRIAN

CAMPYLOBACTER GENERE

(gr., 'batterio ricurvo')

Generalità

Il genere *Campylobacter* fu scorporato dal genere *Vibrio* (v. VIBRIO GENERE) a seguito degli studi condotti tra gli anni 1963 e 1973 da Véron, Sebald e Chatelain, che dimostrarono sostanziali differenze con i vibrioni oltre che per caratteristiche fisiologiche e fenotipiche, anche per composizione in basi del DNA (genere *Vibrio*: C + G = 38-51 mol%; g. *C.*: C + G = 29-38 mol%). In attesa di conoscenze più approfondite, per superare le difficoltà classificative ancora esistenti al suo riguardo, soprattutto relative alla similarità con altri batteri gramnegativi ricurvi, monotrichi, quali, appunto, i vibrioni o piuttosto con membri del genere *Spirillum*, esso viene oggi incluso, nel *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology* (I vol., 1984), nella sezione 2, tra i «batteri gramnegativi aerobi/microaerofili, mobili, di forma elicoidale/vibrioide».

Trattandosi di microrganismi di non facile coltivazione, i rari reperti descritti in passato non avevano richiamato l'attenzione sulla loro patogenicità per l'uomo, ma essi erano piuttosto conosciuti in campo veterinario come causa di infezioni genitali, e conseguente aborto, in animali diversi (bovini, ovini, suini, etc.).

La messa a punto, in anni piuttosto recenti, di tecniche adeguate al soddisfacimento delle loro particolari esigenze nutrizionali, di ambiente gassoso e di temperature diverse, nonché l'introduzione di adatti terreni selettivi, ha permesso di individuare un loro importante ruolo anche in patologia umana, consentendo di dare un preciso riscontro etiologico a forme cliniche (enteriti) che in passato rimanevano non diagnosticate.

Tecniche di isolamento

L'isolamento di specie microbiche appartenenti al g. *C.* da materiali polimicrobici è facilitato dall'impiego di terreni solidi selettivi contenenti sangue (agar-sangue) e concentrazioni opportune di vari antibiotici, nonché dall'incubazione in apposite giare per realizzare le condizioni necessarie di microaerofilia, e cioè concentrazioni ridotte di ossigeno (dal 3 al 15%) combinate con alti livelli di anidride carbonica (dal 3 al 5%).

I membri del g. *C.* non utilizzano i carboidrati, traendo invece l'energia necessaria per la crescita da sorgenti aminoacidiche e da cataboliti intermedi del ciclo di Krebs; essi sono pertanto chemio-organotrofi. Hanno alcune proprietà biochimiche comuni quali l'attività ossidasica e nitratoreduttasica, mentre si differenziano, oltre che per la capacità di sviluppo a temperature diverse, per la presenza di catalasi, la produzione di H_2S, per la proprietà di attaccare differenti substrati e per alcune caratteristiche di resistenza ad alcuni antibiotici. I principali aspetti differenziali dei vari membri del g. *C.* sono riportati nella tab. I.

TAB. I. PRINCIPALI ASPETTI DIFFERENZIALI DEI MEMBRI DEL GENERE *CAMPYLOBACTER*

Specie e sottospecie del genere *Campylobacter*	Principali caratteri differenziali										Habitat
	Richiesta di H_2 per la crescita microaerofila	Catalasi	H_2S (in TSI)*	Idrolisi ippurato	Crescita a 25 °C	Crescita a 42 °C	Crescita in presenza di bile 1%	Crescita in presenza di NaCl 3,5%	Resistenza all'ac. nalidixico (30 μg)	Resistenza alla cefalotina (30 μg)	
1) *C. fetus*											
subsp. *fetus*	–	+	–	–	+	–	+	–	+	–	Vie genitali di ovini e bovini
subsp. *venerealis*	–	+	–	–	+	–	+	–	+	–	
2) *C. jejuni*	–	+	–	+	–	+	+	–	–	+	Intestino di numerosi animali (ovini, bovini, cani, gatti, conigli, polli, tacchini, piccioni, gabbiani, etc.), uomo
3) *C. coli*	–	+	–	–	–	+	+	–	–	+	Intestino di suini, pollame, uomo
4) *C. sputorum*											
subsp. *sputorum*	–	–	+	–	–	+	+	–	+	–	Fornici gengivali dell'uomo
subsp. *bubulus*	–	–	+	–	d	–	–	+	d	–	Vie genitali di ovini e bovini
subsp. *mucosalis*	+	–	+	–	–	+	–	–	d	–	Mucosa orale e intestino di suini
5) *C. concisus*	+	–	+	**	–	–	+	–	+	**	Fornici gengivali dell'uomo

* = *triple sugar iron agar*; ** = carattere non sufficientemente studiato; d = comportamento variabile.

Quadro clinico dell'infezione da *Campylobacter*

Oltre alle specie e sottospecie omologate (soprattutto *Campylobacter jejuni* e *C. foetus* [tab. I]), vengono descritti altri organismi *Campylobacter-like*, tra i quali *C. fecalis*, *C. laridis*, *C. cineadi*, *C. fennelliae* e il più discusso *C. pylori*, associato a quadri di gastrite e ritenuto da alcuni coinvolto nella patogenesi dell'ulcera peptica.

L'inquadramento tassonomico dei vari membri del g. *C.* è in continua evoluzione per cui non è raro reperire in letteratura nuove denominazioni e sigle particolari (CLO_1, CLO_2, CLO_3 = *Campylobacter-like Organisms*; NARTC = *Nalidixic Acid Resistant Thermophilic Campylobacter*).

Per quanto concerne il loro ruolo emergente in patologia umana, si è attualmente in una fase di attenta esplorazione epidemiologica, non solo per la valutazione del preciso significato etiologico nelle varie forme cliniche, ma anche per la conoscenza della loro frequenza e delle modalità di contagio. Il più interessante è certamente *C. jejuni*, come risulta dalla notevole documentazione finora acquisita sulla sua importanza quale agente di enterite nell'uomo.

L'enterite da *C. jejuni* è cosmopolita, prevalentemente estiva, e interessa per lo più soggetti di età pediatrica. Essa non presenta caratteristiche cliniche precipue, manifestandosi spesso con scarsa sintomatologia, ma talora evolvendo in un quadro di enterocolite di particolare gravità (febbre elevata, nausea, vomito, diarrea mucosanguinolenta, disidratazione, dolori periombelicali, etc.). L'enterite da *Campylobacter* può manifestarsi in casi isolati e in veri e propri episodi epidemici; rara è la trasmissione interumana diretta, mentre la modalità più frequente del contagio è fecale-orale, connessa con l'ingestione di carne poco cotta, soprattutto di polli di allevamento, consumo di latte crudo e assunzione di acqua inquinata. L'enterite da *Campylobacter* è assai diffusa nei paesi in via di sviluppo, ma la sua frequenza è elevata anche in alcuni paesi europei, soprattutto anglosassoni, tanto da risultare, nel Regno Unito, superiore a quella delle sindromi enteriche causate da *Salmonella* e da *Shigella* (fig. 1).

Dopo la penetrazione per via digestiva il microrganismo, che ha come bersaglio vari tratti dell'intestino (digiuno, ileo e anche colon), esercita potere invasivo e citotossico per la mucosa, come ormai documentato da reperti microscopici e dalla presenza di leucociti e sangue nelle feci; nell'espletamento dell'azione patogena sembra probabile anche un meccanismo endotossinico, mentre non ancora accertata è la produzione di enterotossine.

Dopo un'incubazione di 2-5 giorni compaiono, di solito, cefalea, malessere e febbre, cui fa seguito la sindrome diarroica. Il quadro clinico evolve con durata variabile dai 3 ai 15 giorni e può porre problemi di diagnostica differenziale con la colite ulcerosa e con varie sindromi di addome acuto. L'escrezione fecale del microrganismo non dura, di solito, più di 2-7 settimane; in meno dell'1% dei casi si instaura la condizione di portatore. Rare sono le complicanze e bassa è la letalità; sono stati descritti casi di localizzazione meningea, endocardica e pericardica, colecistica, a seguito di setticemia.

Sindromi setticemiche primitive in pazienti defedati sono state d'altronde riconosciute come attribuibili anche a *C. fetus* subsp. *fetus*, da considerare come patogeno opportunista.

La terapia dell'enterite da *Campylobacter* consiste soprattutto, come nella maggior parte delle altre diarree batteriche, in trattamenti sintomatici più che etiologici. Essa poggia, infatti, sulla reintegrazione idrosalina del paziente, su farmaci di supporto generale e su un rigoroso regime dietetico.

L'impiego di antibiotici è da riservare agli ospiti immunodepressi, ai casi di persistenza dello stato febbrile con grave quadro tossico e alle complicanze; viene ritenuto utile anche nei pazienti di particolari reparti ospedalieri, come la pediatria e la neonatologia, ove, per l'eliminazione fecale incontrollata da parte dei piccoli pazienti e per il pressoché inevitabile «manuportaggio» del microrganismo da parte del personale di assistenza o dei familiari ammessi in reparto, è difficilmente ottenibile una situazione di standard igienico idonea a evitare le cosiddette «epidemie nosocomiali a grappolo».

Fig. 1. Casi di gastroenterite a differente etiologia registrati in Inghilterra e Galles nel periodo 1978-87. (*Communicable Disease Surveillance Center, Public Health Laboratory Service, London*).

In condizioni di necessità del trattamento antibatterico, l'eritromicina è da considerare come il farmaco di scelta; essa viene somministrata in dosi giornaliere frazionate fino a posologia di 1 *g/die* nell'adulto e di 40 mg/kg/*die* nel bambino.

Attive sono anche le tetracicline, il cloramfenicolo, la gentamicina, il furazolidone e la carbenicillina, mentre risultano inefficaci la penicillina, l'ampicillina e le altre β-lattamine.

Per quanto concerne il rapporto di *Campylobacter pilori* con alcune forme di gastrite cronica e della sua evoluzione verso la forma atrofica e soprattutto con l'ulcera gastrica e duodenale, mancano ancora dimostrazioni dirette di un preciso ruolo patogenetico. Per una più ampia informazione rinviamo agli articoli di Blaser e Brown (1989) e di Lazzaroni e Bianchi Porro (1989).

Bibliografia
Blaser M. J., Taylor D. N., Feldman R. A., *Epidemiol. Rev.*, 1983, **5**, 157.
Blaser M. J., Brown W. R., *Campylobacters and Gastroduodenal Inflammation*, in Stollerman G. H. *et al.*, *Advances in Internal Medicine*, 1989, **34**, 21.
Bolton F. J., Coates D. *et al.*, *J. Clin. Pathol.*, 1983, **36**, 78.
Dionisio D. *et al.*, *Rec. Progr. Med.*, 1989, **80**, 92.
Lazzaroni M., Bianchi Porro G., *Medicina - Riv. EMI*, 1989, **9**, 9.
Panichi G., *Medicina-Riv. EMI*, 1982, **2**, 45.
Sebald M., Veron M., *Ann. Inst. Pasteur (Paris)*, 1963, **105**, 897.
Skirrow M. B., *Br. Med. J.*, 1977, ii, 2.
Veron M., Chatelain R., *Int. J. Syst. Bacteriol.*, 1973, **23**, 122.

GIUSEPPE ARMANI E GIUSEPPE CAROLI

CANDIDOSI

F. *candidose*. - I. *candidiasis*. - T. *Candidiasis*. - S. *candidiasis*.

SOMMARIO

Definizione

Con il termine di *candidosi* o *candidiasi* si indicano le infezioni provocate dai funghi del genere *Candida*, siano esse a localizzazione cutanea (ad es.: mughetto, intertrigine), mucosa (ad es.: esofagite) o caratterizzate dal coinvolgimento di diversi organi (ad es.: endoftalmite, ascessi epatici, etc.).

Cenni di etiologia

Al genere *Candida* (v. anche: CANDIDA GENERE) appartengono diverse varietà di funghi aventi in comune la proprietà di assumere aspetti morfologici diversi (lieviti, ife, pseudoife) che risultano comunque positivi alla colorazione di Gram. Le candide crescono bene e rapidamente (24-48 h) su agar-Sabouraud addizionato con antibiotici (cloramfenicolo, cicloesimide) e incubato a 30 °C, oppure in terreni difasici (infusione cuore-cervello col 5% di sangue di montone) incubati a 37 °C; maggiori difficoltà si incontrano nella crescita da emocolture, per le quali sembra raccomandabile l'uso di metodi radiometrici.

Esistono oltre 100 specie di *Candida*; tuttavia soltanto 8 vengono considerate importanti patogeni per l'uomo: *C. albicans, C. tropicalis, C. pseudotropicalis, C. parapsilosis, C. krusei, C. stellatoidea, C. guillermondii* e *C. glabrata* (da alcuni non considerata appartenente al genere *Candida* e classificata come *Torulopsis glabrata*).

Epidemiologia e patogenesi

C. albicans alberga in ospiti umani e animali, mentre le altre specie si possono ritrovare anche nel terreno. *C. albicans* colonizza il cavo orofaringeo, l'intero tratto gastrointestinale e la vagina di una consistente percentuale di persone, ma raramente si ritrova sulla cute integra, che più spesso risulta colonizzata da altre specie di *Candida*. La colonizzazione in ogni sede è aumentata dalla terapia antibiotica e quella vaginale dal diabete, dalla gravidanza e dall'uso di contraccettivi orali. Le alterazioni cutanee (traumi, macerazione, umidità persistente) favoriscono le infezioni locali, mentre la disseminazione ematogena si ve-

TAB. I. ALTERAZIONI DELLE DIFESE DELL'OSPITE CHE PREDISPONGONO ALLE INFEZIONI DA *CANDIDA*
(da Bodey e Fainstein, 1985, modificata)

Cute
ustioni; ferite e abrasioni; umidità e macerazione; cateteri intravascolari; uso di droghe per via e. v.; nutrizione parenterale.

Mucose
corpi estranei (dentiere, diaframmi, sonde nasogastriche); aumento del pH gastrico (H_2-inibitori, vagotomia); iperglicemia (diabete, steroidi), farmaci citotossici; radioterapia; antibiotici; neoplasie a carico delle mucose; fumo.

Fattori ormonali o nutrizionali
gravidanza; contraccettivi orali; mestruazioni; diabete; malnutrizione; ipovitaminosi A; eccesso o carenza (?) di ferro; uremia.

Cellule fagocitiche (neutrofili, macrofagi)
neutropenia (leucosi, agranulocitosi, radio- o chemioterapia); difetti funzionali intrinseci (deficit di mieloperossidasi, malattia granulomatosa cronica); steroidi; colchicina; fenilbutazone; infezioni virali (CMV, influenza); antibiotici (aminoglicosidici, sulfamidici); uremia.

Immunità cellulomediata
difetti intrinseci (candidosi mucocutanea cronica, timoma, sindrome di DiGeorge); steroidi; chemio-radioterapia; immunosoppressione per trapianto o collagenopatie; AIDS.

TAB. II. CLASSIFICAZIONE CLINICA DELLE CANDIDOSI

A) Infezioni a carico di cute e mucose
Candidosi cutanee:
Intertrigine
Follicolite
Balanite
Onissi e perionissi
Dermatite da pannolino
Candidosi perianale
Candidosi cutanea generalizzata
Candidosi mucose:
Mughetto
Esofagite
Candidosi gastrointestinale
Vaginite
Candidosi mucocutanea cronica

B) Infezioni a carico di organi profondi
Candidosi del S.N.C.
Candidosi polmonare
Candidosi cardiaca
Candidosi urinaria
Candidosi articolare e dell'apparato muscoloscheletrico
Candidosi peritoneale
Candidosi epatosplenica
Candidosi di cateteri o protesi intravascolari
Candidosi oculare
Candidosi disseminata e candidemia
Altre forme

rifica più frequentemente in pazienti ospedalizzati con gravi malattie di base, trattati con terapia antibiotica e portatori di alterazioni delle barriere mucocutanee (cateteri venosi o urinari, mucosite gastrointestinale da chemioterapia, ustioni, chirurgia addominale). Sebbene la gran parte delle infezioni da *Candida* sia di origine endogena, è possibile che talvolta si verifichi la trasmissione interumana (mu-

ghetto del neonato, balanite) o l'acquisizione dei miceti dalle mani del personale ospedaliero.

Le candide posseggono una scarsa patogenicità intrinseca, in funzione della capacità di adesione alle cellule degli epiteli mucosi. *C. albicans* ha capacità adesive superiori a quelle di altre specie meno patogene. La fase invasiva è favorita dall'alterazione dell'integrità delle mucose.

In condizioni di normalità dell'ospite, le candide non svolgono alcun ruolo patogeno e colonizzano semplicemente le mucose; perché si verifichi malattia è necessario che intervengano alterazioni delle difese dell'ospite, e perciò, a buona ragione, le candide vengono considerate dei patogeni opportunisti. La c. superficiale si associa solitamente a condizioni che alterano l'idratazione, il pH e l'ambiente microbico di cute e mucose; la neutropenia rappresenta il più importante fattore di rischio per la disseminazione ematogena mentre alterazioni a carico dell'immunità cellulomediata favoriscono le infezioni a carico delle mucose (AIDS, c. cronica mucocutanea). La c. è una delle più frequenti infezioni opportunistiche dell'AIDS (v. SINDROME DA IMMUNODEFICIENZA ACQUISITA), come dimostrato anche dal fatto che è presente all'esordio della malattia in oltre il 30% dei pazienti (Greco *et al.*, 1989).

La tab. I riassume le alterazioni delle difese dell'ospite che predispongono alle infezioni da *Candida*.

La tab. II illustra la classificazione clinica delle varie forme di c., che possono essere suddivise in 2 gruppi principali: infezioni a carico di cute e mucose e infezioni a carico di organi profondi.

Candidosi cutanee

Intertrigine

Si tratta della più comune forma di c. cutanea, che colpisce le pieghe cutanee là dove si creano condizioni d'umidità e macerazione locale (pieghe inguinali, sottomammarie, ascellari). Si tratta di lesioni eritemato-essudative a limiti netti, con macerazione e fissurazione della cute. Le lesioni iniziali sono rappresentate da vescicolo-pustole che, allargandosi, tendono a confluire per poi rompersi e lasciare un residuo denudato, eritematoso, con frammenti di tessuto necrotico biancastro (fig. 1). L'area principale rimane nettamente demarcata dalla cute circostante, ma è spesso circondata da papule o vescicolo-pustole eritematose satelliti. Queste lesioni tendono anch'esse a confluire determinando l'estensione dell'area cutanea colpita. L'eruzione è tipicamente pruriginosa. La c. a carico degli spazi interdigitali (*erosio interdigitalis blastomycetica*) colpisce individui che tengono le mani continuamente immerse nell'acqua. La lesione tipica è costituita da una chiazza di colorito rosso-vivo, lucente, che può contenere, al centro o in periferia, zone biancastre, macerate. La c. dell'angolo della bocca, conosciuta in francese come *perlèche* (o anche, da noi, come *boccarola*, *stomatite* o *cheilite angolare*) è caratterizzata da erosioni o fissurazioni rosso-vivo a carico delle commissure labiali.

Fig. 1. C. cutanea intertriginosa, localizzata a livello inguinale, con caratteristiche lesioni satelliti. (*Osservazione Jones*).

La diagnosi di intertrigine da *Candida* richiede la dimostrazione batterioscopica e/o colturale del fungo. A tal fine si utilizza l'esame microscopico a fresco di un preparato ottenuto per raschiamento della lesione cutanea, montato su vetrino con idrossido di potassio, e/o la semina su agar-Sabouraud. È, infatti, necessario distinguere l'intertrigine micotica da altre affezioni, quali la dermatite seborroica o da contatto, la *tinea corporis* e l'eruzione da farmaci.

Balanite

Si tratta di una balanopostite, più frequente nei maschi non circoncisi. Esordisce con vescicolo-pustole a capocchia di spillo che tendono a confluire e a rompersi formando delle chiazze poco profonde, erosive. L'infezione può diffondersi alla cute dell'area crurale e scrotale. Le lesioni risultano pruriginose. La diagnosi richiede la dimostrazione batterioscopica o colturale delle candide.

Onissi e perionissi

La c. a carico di unghie, letto ungueale e tessuti molli circostanti, è un'affezione cronica, favorita dalla frequente immersione delle mani nell'acqua. La perionissi da *Candida* si manifesta come una tumefazione acuta, eritematosa, spesso dolorosa, a carico dei tessuti che costituiscono la tasca ungueale posteriore, la cui lieve spremitura lascia fuoriuscire materiale purulento. L'unghia colpita diventa fragile, spigolosa, appannata, con chiazze bianco-giallastre. La perionissi da *Candida* può essere superinfettata da stafilococchi o streptococchi e richiede talvolta terapia chirurgica. L'onissi, quando superinfettata da *Pseudomonas aeruginosa*, fa assumere all'unghia un colorito verdastro.

L'onissi-perionissi da *Candida* va distinta dalle lesioni legate alla psoriasi e dalle dermatofitosi; la diagnosi richiede la dimostrazione batterioscopica e/o colturale delle candide.

Dermatite da pannolino

La dermatite da pannolino a etiologia candidosica si manifesta con chiazze di colorito rosso-vivo, nettamente demarcate, squamose, erosive, che interessano la superficie interna delle cosce, l'area sovrapubica, le grandi labbra o lo scroto e spesso i glutei e la regione perianale. Alla periferia delle lesioni si ritrovano spesso delle papule o vescicolopustole satelliti, eritematose. Le lesioni iniziano nella regione perianale e si estendono poi alle altre zone; spesso si accompagnano a mughetto. La diagnosi differenziale va posta con la psoriasi infantile, la dermatite seborroica e la dermatite da contatto, e richiede la dimostrazione dell'agente etiologico con le metodiche sopra descritte.

Candidosi perianale

I miceti del genere *Candida*, da soli o in associazione ad altri patogeni, rappresentano una causa frequente di *pruritus ani*. La cute perianale sviluppa un'eritema marcato che progredisce verso la macerazione; talvolta si verifica la estensione al canale anale e all'intero perineo.

Candidosi cutanea generalizzata

È una forma rara di c. che può interessare adulti e bambini. Le lesioni vescicolari iniziali diffondono e confluiscono in ampie zone che interessano il tronco e le estremità, essendo particolarmente evidenti nelle pieghe inguinali e ascellari, nella regione anale e a carico di mani e piedi.

Terapia delle candidosi cutanee

Un efficace trattamento delle c. cutanee richiede innanzitutto che vengano rimosse o controllate le condizioni predisponenti alle infezioni, siano esse locali (umidità, frizione di superfici cutanee) o sistemiche (iperglicemia, terapia antibiotica). La terapia può basarsi su alcune preparazioni topiche dotate di moderata attività fungicida e della proprietà di favorire l'essiccamento della cute. La soluzione carbolo-fucsina (vernice di Castellani) è il preparato più efficace, specie nell'intertrigine. Il topico va applicato 2-3 volte al dì nelle zone affette sino a risoluzione delle lesioni, dopodiché è utile continuare con un'applicazione giornaliera a scopo profilattico.

La perionissi da *Candida* può essere trattata con timolo 2-4% in cloroformio o alcol assoluto, ma è necessario un uso prolungato. In alternativa ai preparati galenici si utilizzano i farmaci antimicotici specifici (clotrimazolo, miconazolo, econazolo, etc.) che devono essere applicati localmente 2-4 volte al dì per 3-4 settimane. Tra i vari preparati vengono solitamente preferite le creme perché non trattengono l'umidità e non provocano bruciore locale. Le lozioni, o soluzioni a contenuto alcolico, vengono utilizzate sulle lesioni che interessano aree con follicoli piliferi (ad es., cuoio capelluto) e per il trattamento della perionissi. Le polveri, per la loro capacità di assorbire l'umidità, sono particolarmente utili in pazienti immobilizzati. Le forme di c. cutanea recidivanti o resistenti possono richiedere l'utilizzazione di un antimicotico orale a scarso assorbimento (ad es., nistatina) per eliminare eventuali riserve gastrointestinali di *Candida*.

Candidosi mucose

Mughetto

La c. orale è caratterizzata da chiazze di colorito bianco-crema, cordoniformi, localizzate sulla lingua e sulla mucosa orale, che si rimuovono con il raschiamento, lasciando una superficie dolente e sanguinante. Le lesioni, di aspetto pseudomembranoso, sono costituite da candide, cellule epiteliali, leucociti, batteri, cheratina, tessuto necrotico e residui alimentari. La diagnosi si basa sulla dimostrazione batterioscopica del fungo nel materiale ottenuto dalla lesione per raschiamento: il solo esame colturale può essere infatti ingannevole ai fini della diagnosi differenziale con l'*hairy leukoplakia*.

Il mughetto è frequente nei bambini durante la terapia con steroidi per via aerosolica per il trattamento dell'asma e nei pazienti con infezione da HIV. Il mughetto viene efficacemente trattato con nistatina sospensione orale, 4-6 ml 4 volte al dì (1 ml = 100.000 U. di nistatina) per 7 giorni (v. anche: MUGHETTO).

Esofagite

L'esofagite da *Candida* è un'affezione comune nell'ospite immunocompromesso (AIDS, affezioni oncoematologiche). Il sintomo più comune è la disfagia, accompagnata talvolta da intenso dolore retrosternale e senso di ostruzione alla deglutizione. Talvolta l'esofagite si presenta con sintomi atipici (stridore respiratorio e/o raucedine) legati a un'ostruzione parziale delle vie aeree superiori per compressione estrinseca dell'esofago sulla trachea subglottica. La diagnosi definitiva si basa sull'esame endoscopico che permette di prelevare campioni bioptici. Le tipiche lesioni da *Candida* consistono in chiazze biancastre, talvolta prominenti, che, se grattate via, rivelano una base iperemica. Talvolta l'aspetto endoscopico consiste in semplici zone di eritema o ulcere superficiali aspecifiche che possono mimare le lesioni dell'esofagite erpetica o di quella da citomegalovirus, talvolta coesistenti con l'infezione micotica. Alcuni casi si complicano con ostruzione esofagea parziale da eccessiva protrusione delle pseudomembrane; la perforazione e il sanguinamento esofageo rappresentano, invece, complicanze infrequenti. V. anche: ESOFAGO*.

Sebbene i casi più lievi rispondano alla nistatina, somministrata come sospensione orale (500.000 U. ogni 4-6 h), è preferibile utilizzare il ketoconazolo (200-400 mg/*die per os*) e riservare l'anfotericina B per via e. v. a basso dosaggio (10 mg/*die* per 7 giorni) ai casi resistenti.

Vulvovaginite

L'infezione genitale rappresenta probabilmente la più frequente forma di c. e le candide rappresentano, dopo *Gardnerella vaginalis*, la causa più comune di vaginite. La colonizzazione dei genitali femminili avviene per diffusione dei miceti dal tratto gastrointestinale, dove le candide albergano normalmente, ed è favorita dall'uso di antibiotici (ad es., tetracicline). Altre condizioni predisponenti sono rappresentate dalla gravidanza (III trimestre), dal diabete e dall'uso di contraccettivi orali contenenti estrogeni.

Il sintomo più comune della vulvovaginite da *Candida* è rappresentato dal prurito, che spesso si aggrava in epoca premestruale, accompagnato da perdite di materiale biancastro, inodore, che contiene funghi in forma di ife o pseudoife e cellule epiteliali. Il prurito può essere accompagnato da eritema o escoriazioni della mucosa vulvovaginale e da piccole macchie rosse satelliti. La diffusione alla regione perianale e alle cosce è inusuale. La diagnosi si basa sull'esame microscopico a fresco e su quello colturale (v. VAGINITI; VULVITI).

La terapia convenzionale consiste nell'uso di nistatina, sia per via orale, per diminuire la colonizzazione gastrointestinale, che per via topicovaginale: 500.000 U. (5 ml) di sospensione orale 3 volte al dì + 1 ovulo vaginale 2 volte al dì per 7 giorni, con ripetizione del ciclo dopo 2 settimane di riposo. Un'efficacia analoga o superiore si ottiene anche con l'uso degli imidazolici (ad es., creme od ovuli di clotrimazolo o miconazolo) per 7 giorni, avendo cura di praticare la terapia al di fuori del periodo mestruale.

Candidosi mucocutanea cronica

La c. mucocutanea cronica (CMC) non rappresenta una singola entità nosologica, bensì la manifestazione clinica di alterazioni immunitarie di differente gravità, che predispongono all'infezione micotica. Le principali varietà di CMC, classificate sulla base dell'età d'esordio, l'ereditarietà e la presenza di endocrinopatie, sono elencate nella tab. III; la diagnostica differenziale, in relazione all'epoca d'esordio, delle varie forme di CMC, è invece elencata in tab. IV. Occorre comunque sottolineare che, oltre quelle indicate in tab. IV, altre condizioni, caratterizzate da difetti immunologici minori (deficit di IgA sieriche o salivari, anormalità del complemento) possono associarsi con CMC.

Un tipo particolarmente ben caratterizzato di CMC è quello associato a endocrinopatie. I pazienti possono presentare, esclusivamente, o in associazione tra loro, ipoparatiroidismo, iposurrenalismo, ipotiroidismo o tiroidite, diabete mellito, anemia perniciosa, epatite, alopecia e vitiligine. Le manifestazioni cliniche legate all'endocrinopatia appaiono più tardivamente rispetto alle lesioni della

TAB. III. CLASSIFICAZIONE DELLA CANDIDOSI MUCOCUTANEA CRONICA (CMC)
(da Bodey e Fainstein, 1985, modificata)

Tipo di CMC	Ereditarietà	Endocrinopatia
Varianti a inizio precoce		
CMC familiare	recessiva	no
CMC familiare	dominante	no
Endocrinopatia da *Candida*	recessiva	si
CMC diffusa	sporadica	si/no
Varianti a inizio tardivo		
CMC dell'infanzia	sporadica	si/no
CMC dell'adulto con timoma	sporadica	no

TAB. IV. CANDIDOSI MUCOCUTANEA CRONICA: DIAGNOSI DIFFERENZIALE IN BASE ALL'EPOCA D'ESORDIO
(da Bodey e Fainstein, 1985, modificata)

Inizio precoce
- Sindrome di DiGeorge
- Sindrome di Nezeloff
- Immunodeficienza grave combinata
- AIDS
- Neonato immunologicamente normale con mughetto e dermatite da pannolino

Inizio tardivo
- AIDS
- Diabete mellito
- Gravidanza

CMC, e perciò è necessario rivalutare frequentemente quei pazienti con CMC nei quali non sia stata documentata una ben definita sindrome da immunodeficienza. Indipendentemente dall'etiologia, la CMC presenta caratteristiche cliniche comuni quali la presenza di onissi e perionissi, *perlèche*, mughetto con placche bianche fisse, ipertrofiche. A carico del cuoio capelluto sono presenti lesioni caratterizzate da placche spesse, ipercheratosiche, e a carico della cute glabra si rilevano chiazze crostose.

La terapia della CMC ha compiuto un importante progresso con l'introduzione del ketoconazolo, che è in grado di controllare efficacemente la maggior parte dei casi. Le dosi dell'adulto variano da 200 a 400 mg/*die*; quelle dei bambini da 4 a 11 mg/kg; la durata della terapia dipende dalla localizzazione delle lesioni: mughetto e lesioni cutanee rispondono in 2-3 settimane, l'onissi, invece, richiede da 1 a 6 mesi di terapia.

Candidosi profonde e candidosi disseminata

Candidosi del sistema nervoso centrale

L'infezione del S.N.C. causata da candide (encefalite, meningite) si verifica, per lo più, come complicanza di una c. disseminata, ma la meningite può verificarsi anche per infezione di uno *shunt* ventricolo-giugulare o a seguito di contaminazione da puntura lombare, traumi o interventi di neurochirurgia. Dal punto di vista anatomopatologico, l'encefalite è caratterizzata da microascessi cerebrali multipli, diffusi; raramente tali lesioni raggiungono dimensioni tali da essere rilevate con la T.A.C. Le manifestazioni cliniche sono variabili, spesso dominate da alterazioni della coscienza, con o senza segni focali, e febbre.

La meningite è caratterizzata dalla triade classica di: cefalea, rigidità nucale e irritabilità; il liquor dimostra pleiocitosi con linfocitosi assoluta (circa 600/mm^3), iperprotidorrachia e ipoglicorrachia. L'esame batterioscopico del liquor rivela la *Candida* in meno del 50% dei casi. L'agente etiologico più frequentemente in causa è *C. albicans*.

La terapia si basa sull'associazione di anfotericina B (0,3-0,7 mg/kg/*die* per 6-12 settimane) e 5-flucitosina (150 mg/kg/*die*), somministrate per via generale; la somministrazione intratecale non sembra offrire alcun vantaggio. È necessaria la rimozione dei cateteri intraventricolari eventualmente presenti.

Candidosi polmonare

La c. polmonare si verifica a seguito di disseminazione ematogena (microascessi multipli [fig. 2]) oppure di aspirazione di materiale contaminato dalle vie aeree superiori. La diagnosi richiede la dimostrazione istopatologica del fungo (biopsia polmonare), ma le necessarie manovre invasive sono spesso impraticabili nei pazienti con malattie oncoematologiche che spesso presentano piastrinopenia. La sintomatologia clinica, così come il quadro clinico radiologico non sono specifici e spesso la presenza di un diffuso impegno interstiziale pone problemi di diagnosi differenziale con pneumopatie di altra origine.

La terapia si basa sulla somministrazione parenterale di anfotericina B, da sola o in associazione a 5-flucitosina.

Endocardite da Candida

L'endocardite da *Candida* si verifica per lo più in pazienti sottoposti a cardiochirurgia (impianto di protesi valvolari cardiache), in eroinomani, in pazienti portatori di cateteri e. v. a permanenza e, infine, può verificarsi come superinfezione in pazienti con preesistente endocardite batterica. Tra le candide, la specie *C. albicans* è responsabile della metà circa dei casi, mentre i restanti sono causati da altre specie (negli eroinomani, *C. parapsilosis* e *C. tropicalis*).

L'endocardite da *Candida* colpisce solitamente le valvole aortica e/o mitralica, nella metà dei casi già danneggiate da endocardite reumatica o batterica, oppure si impianta su valvole artificiali. Anche nella endocardite da c. si riscontrano microascessi multipli. Le manifestazioni cliniche sono dominate dalla febbre e dai sintomi costituzionali (ano-

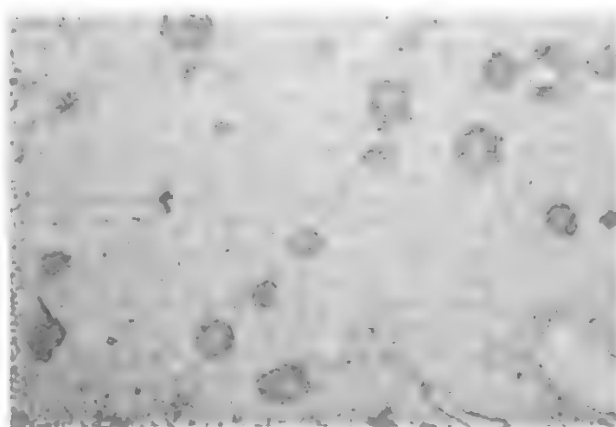



Fig. 2. Microascessi polmonari multipli in un bambino di 3 anni affetto da c. disseminata complicante una anemia aplastica con infezione da virus di Epstein-Barr. (*R. E. Scully et al. eds., N. Engl. J. Med.*, 1984, **311**, 314).

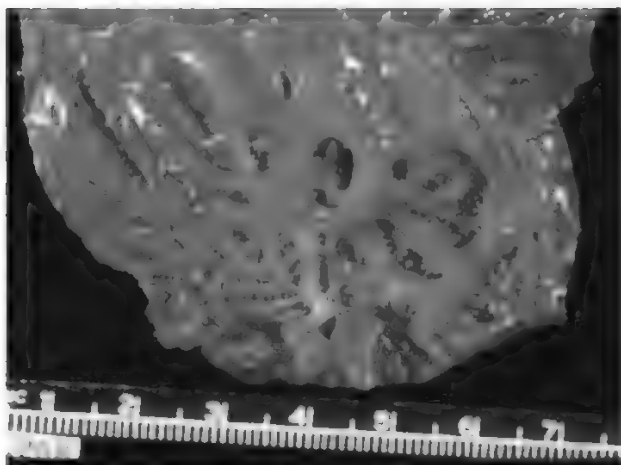



Fig. 3. Stesso caso della fig. 2. Superficie endocardica del ventricolo destro che mostra numerosi microascessi da c.

ressia, nausea, vomito, debolezza, confusione mentale, dimagrimento); sono apprezzabili splenomegalia e soffio cardiaco. Caratteristica dell'endocardite da *Candida* è l'embolizzazione periferica a carico dei vasi di grosso calibro (arterie cerebrali, brachiali, femorali). Le manifestazioni cutanee (eruzioni eritematose, maculopapulose o maculonodulari) sono frequenti. Una candidemia persistente, in assenza di una fonte definita d'infezione (ad es., catetere venoso centrale) deve fare sospettare la diagnosi, che va comunque confermata con l'esame ecocardiografico. Talvolta la diagnosi viene posta sulla base dell'esame istologico di materiale rimosso tramite embolectomia oppure solo all'esame autoptico (fig. 3).

Il trattamento si basa sulla somministrazione prolungata di anfotericina B (1 mg/kg/*die*, dose totale minima: 1 g) e sull'intervento chirurgico precoce di valvulotomia e di sostituzione delle valvole protesiche infette.

Candidosi urinaria

L'uretrite da *Candida*, con o senza coesistente balanite, può colpire i maschi a seguito di rapporti sessuali con una partner affetta da vaginite; l'uretrite si può anche verificare in soggetti di sesso femminile per estensione di una preesistente vaginite. L'uso di antibiotici rappresenta il fattore predisponente generale più spesso operante.

La presenza di candide nelle urine (candiduria) è una frequente complicanza nei pazienti portatori di cateteri urinari a permanenza e trattati a lungo con terapia antibiotica; l'eventuale invasione tessutale della vescica (cistite) va documentata tramite cistoscopia e biopsia. La cistite da *Candida* si verifica, per lo più, in pazienti diabetici e può essere sintomatica o meno.

L'infezione del parenchima renale può avvenire per via ascendente, specie in presenza di ostruzione urinaria (litiasi) o in corso di diabete mellito, oppure per via ematogena. Se la candiduria è legata alla presenza del catetere urinario, è sufficiente la sua semplice rimozione; se, invece, c'è invasione tessutale è necessario instillare localmente, tramite un catetere di Foley a 3 vie, anfotericina B (100 mg in 500 ml di acqua distillata, 2 volte al dì). La pielonefrite da *Candida* richiede terapia per via sistemica. Una possibile alternativa terapeutica è rappresentata dalla 5-flucitosina e prospettive promettenti sono offerte dal fluconazolo.

Candidosi articolare e dell'apparato muscoloscheletrico

Si tratta di forme rare (osteomieliti, artriti) per lo più complicanti la c. disseminata. La diagnosi richiede la dimostrazione delle candide tramite biopsia ossea (osteomielite) o aspirato articolare (artrite).

Candidosi peritoneale

È un'infezione che interessa quasi esclusivamente pazienti sottoposti a dialisi peritoneale; la disseminazione risulta rara. Il trattamento richiede l'instillazione di anfotericina B nel liquido di dialisi (2-4 mg/l).

Candidosi epatosplenica

La c. epatosplenica rappresenta una delle localizzazioni profonde della c. disseminata ed è talvolta documentata in pazienti con affezioni oncoematologiche, in particolare quelli sottoposti a trapianto di midollo osseo. Febbre, elevazione dei valori della fosfatasi alcalina e/o delle transaminasi, comparsa di segni di ipersplenismo, rappresentano il quadro clinico. La diagnosi si basa sulla documentazione ecografica e/o tramite T.A.C. di microascessi multipli a carico dei due organi e può essere confermata tramite biopsia epatica ecoguidata. Talvolta, per controllare il quadro dell'ipersplenismo, si rende necessaria la splenectomia. La terapia antifungina si identifica con quella delle forme disseminate.

Candidosi da cateteri o da protesi intravascolari

La diffusione dell'uso dei cateteri venosi centrali per l'alimentazione parenterale e la chemioterapia ha indubbiamente contribuito all'aumento dei casi di candidemia, che si possono complicare con manifestazioni flebitiche a carico dei grossi vasi venosi con conseguenti fenomeni tromboembolici e, talvolta, con endocardite destra. È necessario rimuovere il catetere e somministrare anfotericina B per via sistemica.

Candidosi oculare

La c. oculare si verifica a seguito di un'infezione disseminata o, meno frequentemente, per inoculazione diretta dei funghi durante interventi chirurgici sull'occhio. Tutte le strutture dell'occhio possono essere colpite anche se la forma clinica più grave è sicuramente l'endoftalmite, spesso causa di cecità.

La diagnosi di endoftalmite si basa sull'aspetto caratteristico del fondo dell'occhio, che mostra lesioni biancastre, simili a batuffoli di cotone. Va tenuto presente che nei pazienti neutropenici, difettando la risposta infiammatoria, le lesioni retiniche caratteristiche possono non essere evidenti.

La terapia richiede la somministrazione parenterale di anfotericina B, da associare, nei casi resistenti, alla 5-flucitosina.

Candidosi disseminata e candidemia

Le categorie a rischio di sviluppare una c. disseminata sono rappresentate dai pazienti oncologici (in particolare quelli affetti da leucosi acuta), da pazienti sottoposti a chirurgia gastrointestinale o cardiaca, da soggetti riceventi trapianti d'organo, e dagli ustionati. La disseminazione dell'infezione dà luogo alla formazione di microascessi a carico di numerosi organi, in particolare rene, cervello, miocardio e occhio e, specie nei pazienti oncologici, fegato e milza. Sfortunatamente non esiste un quadro clinico caratteristico

della c. disseminata. In genere si tratta di pazienti persistentemente neutropenici, febbrili, sottoposti, senza successo, a terapia antibiotica protratta. La febbre non presenta caratteristiche particolari; talvolta il paziente è ipoteso.

Louria identifica 3 quadri clinici distinti nei pazienti con c. disseminata: il primo è caratterizzato dalla comparsa improvvisa di febbre, tachicardia, tachipnea e talvolta brividi e ipotensione; sintomi specifici del secondo sarebbero la febbre a inizio insidioso e il malessere soltanto durante i rialzi termici; il terzo sarebbe caratteristico di pazienti che, con o senza febbre, vanno incontro a un progressivo peggioramento delle condizioni generali.

L'esame clinico deve essere indirizzato a ricercare i segni della disseminazione a carico dei vari organi: l'esame del fondo dell'occhio, tipico dell'endoftalmite, anche se di raro riscontro nei neutropenici, può essere positivo anche in assenza di disturbi visivi; in circa il 10% dei pazienti con c. disseminata si possono rilevare lesioni cutanee caratteristiche, generalizzate o localizzate alle estremità: si tratta di noduli duri, rilevati, di colorito dal rosa al rosso, a margini solitamente ben circoscritti, talvolta confluenti, il cui esame bioptico e colturale assume particolare significato diagnostico. Un'altra possibile manifestazione clinica della forma disseminata è rappresentata dalla miosite, caratterizzata dalla comparsa di intense mialgie, soprattutto a carico degli arti inferiori. Nei pazienti leucemici e nei trapiantati di midollo osseo risulta frequente la localizzazione epatosplenica, mentre la presenza di mughetto ed esofagite non si associa frequentemente a disseminazione.

La diagnosi è resa complessa dalla difficoltà di documentare la fungemia, specie nei pazienti neutropenici, e dalla necessità di ricorrere a tecniche invasive (biopsia) per documentare la presenza del fungo nei tessuti. Di scarsa utilità diagnostica si sono dimostrate anche le prove sierologiche per la ricerca di anticorpi o di antigeni micotici. In definitiva, la diagnosi *ante mortem* è possibile soltanto nel 15-40% dei casi.

Occorre anche sottolineare come sia difficile distinguere le forme di candidemia con o senza disseminazione: in pazienti portatori di cateteri urinari o e. v., con difese immunitarie integre, la candidemia può non essere seguita da infezione disseminata e la semplice rimozione del catetere può risolvere il problema. In pazienti gravemente immunocompromessi è invece necessario considerare la candidemia come una prova indiretta di disseminazione.

La terapia della c. disseminata richiede la somministrazione parenterale di anfotericina B ai dosaggi descritti per l'endocardite; in alcuni pazienti, specie se non neutropenici, è possibile associare la 5-flucitosina.

Bibliografia

Bodey G. P., Fainstein V. eds., *Candidiasis*, 1985, Raven, New York.

Drutz D. J., *Candidiasis (Candidosis)*, Wingaarden J. B., Smith L. H. eds., *Cecil Textbook of Medicine*, 1988, Saunders, Philadelphia.

Edwards J. E. jr., *Candida Species*, in Mandel G. L., Douglas R. G., Bennett J. E. eds., *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 1985, Wiley, New York, pp. 1435-1447.

Graybill J. R., *Medicina-Riv. EMI*, 1985, **5**, 271-286.

Greco A. *et al.*, *Medicina-Riv. EMI*, 1989, **9**, 209.

Jones H. E., *Medicina-Riv. EMI*, 1984, **4**, 119-138.

Hay K. D., *Drugs*, 1988, **36**, 634.

Scully R. E. *et al.* eds., *Case Records 31-1984 of the Massachusetts General Hospital*, *N. Engl. J. Med.*, 1984, **311**, 314.

FRANCESCO MENICHETTI

CAPACITÀ CIVILE [v. vol. III, col. 641]

Capacità giuridica

L'art. 339 C.C. (curatore del nascituro) è stato abrogato con le nuove disposizioni contenute nella legge 29 maggio 1975, n. 151, sulla *riforma del diritto di famiglia* (Gazz. Uff. 23 maggio 1975, n. 135).

Capacità di agire

Poiché è evidente che non è possibile accertare caso per caso se una persona, per l'età raggiunta, sia pervenuta a quel grado di maturità che è indispensabile per curare i propri interessi, il C.C., nell'art. 2, modificato con legge 8 marzo 1975, n. 39 (Gazz. Uff. 10 marzo 1975, n. 67) — che riguarda l'*attribuzione della maggiore età ai cittadini che hanno compiuto il diciottesimo anno e la modificazione di altre norme relative alla capacità di agire e al diritto di elettorato* — stabilisce che la maggiore età si acquista al 18° anno nella considerazione che in tale periodo di vita l'individuo normale raggiunga la capacità di agire (capacità di obbligarsi, di stare in giudizio, di fare donazione, di contrarre matrimonio, di fare testamento, etc.); abbia acquistato, cioè, la idoneità a compiere atti giuridici e a esercitare da sé i propri diritti.

In questo momento, salvo dimostrazione contraria, egli possiede la piena capacità civile in quanto — già giuridicamente capace — ha acquistato pure la capacità di agire.

Art. 2 C.C. (Maggiore età. Capacità di agire). – La maggiore età è fissata al compimento del 18° anno. Con la maggiore età si acquista la capacità di compiere tutti gli atti per i quali non sia stabilita un'età diversa.

Sono salve le leggi speciali che stabiliscono un'età inferiore in materia di capacità a prestare il proprio lavoro. In tal caso il minore è abilitato all'esercizio dei diritti e delle azioni che dipendono dal contratto di lavoro.

Fissando l'acquisizione della capacità di agire al 18° anno di età, in confronto alla passata disposizione che stabiliva tale limite cronologico al 21° anno, è stato riconosciuto non corrispondere più alla realtà attuale che la maturità psichica necessaria per espletare gli atti civili normalmente e secondo le finalità del diritto si raggiunga soltanto al 21° anno di età.

Va infatti ammesso che la gran parte dei giovani dimostra oggi di acquistare più precocemente una maturazione psichica in confronto ai loro coetanei di oltre 40 anni fa (il C.C. è entrato in vigore nel 1942 e la Carta Costituzionale nel 1947!). Non v'è dubbio che la formazione della personalità del giovane avviene oggi in anticipo rispetto alle precedenti generazioni: il che è determinato da un complesso di fattori biologico-sociali il cui valore e il cui significato non possono essere trascurati. Queste sono, del resto, le osservazioni e le considerazioni che hanno spinto altri Paesi a noi vicini per cultura, per consuetudini di vita, etc., ad accogliere questo limite cronologico per il raggiungimento della maggiore età.

Ovviamente, parlando di maturità psichica si fa riferimento alla capacità di valutare le conseguenze — etiche, giuridiche, economiche e sociali — delle proprie azioni e di saper adeguare la condotta a tali premesse, liberamente.

Da qui e di seguito, dove nel testo è detto che la maggiore età si acquisisce a 21 anni, va precisato, come si disse, che in base alle nuove disposizioni *la maggiore età si acquisisce a 18 anni.*

All'*istituto della patria potestà è sostituito quello della potestà dei genitori* (art. 316 C.C.).

Emancipazione

Con la già ricordata legge 8 marzo 1975, n. 39, è stata abolita l'emancipazione giudiziale (prevista dagli artt. 391, 398 e 399 C.C. che sono stati abrogati); il che è comprensibile, tenuto conto che quest'ultima riguardava il diciottenne, il quale, secondo la normativa attuale, è maggiorenne. Rimane in vigore solo l'emancipazione legale che si realizza in caso di matrimonio del minore.

Art. 390 C.C. (Emancipazione di diritto). – Il minore è di diritto emancipato col matrimonio.

Art. 392 C.C. (Curatore dell'emancipato). – Curatore del minore sposato con persona maggiore di età è il coniuge.

Se entrambi i coniugi sono minori di età, il giudice tutelare può nominare un unico curatore, scelto preferibilmente fra i genitori.

Se interviene l'annullamento per una causa diversa dall'età, o lo scioglimento o la cessazione degli effetti civili del matrimonio o la separazione personale, il giudice tutelare nomina curatore uno dei genitori, se idoneo all'ufficio, o, in mancanza, altra persona. Nel caso in cui il minore contrae successivamente matrimonio, il curatore lo assiste altresì negli atti previsti nell'art. 165.

Art. 394 C.C. (Capacità dell'emancipato). – L'emancipazione conferisce al minore la capacità di compiere gli atti che non eccedono l'ordinaria amministrazione.

Il minore emancipato può, con l'assistenza del curatore, riscuotere i capitali sotto la condizione di un idoneo impiego e può stare in giudizio sia come attore sia come convenuto.

Per gli atti eccedenti l'ordinaria amministrazione, oltre il consenso del curatore, è necessaria l'autorizzazione del giudice tutelare. Per gli atti indicati nell'art. 375, l'autorizzazione, se curatore non è il genitore, deve essere data dal tribunale su parere del giudice tutelare.

Qualora nasca conflitto di interessi tra il minore e il curatore, è nominato un curatore speciale a norma dell'ultimo comma dell'art. 320.

Bibliografia

Gerin C., Antoniotti F., Merli S., *Medicina legale e delle assicurazioni*, 1986, Universo, Roma.

CESARE GERIN

CAPELLO: v. PILOSEBACEO APPARATO (XI, 2104); TEGUMENTARIO SISTEMA (XIV, 1913).

CAPILLARIASI [v. vol. III, col. 673]

Oltre alle già descritte forme di capillariasi epatica e intestinale, nell'uomo, si deve annoverare anche una forma di c. bronchiale, sostenuta dalla presenza di *Capillaria aerophila*.

Riguardo alla *c. epatica*, indagini accurate sulla *morfologia* di *C. hepatica* hanno permesso di valutare in circa 20 mm × 100 μm le dimensioni della femmina e in circa metà quelle del maschio. La *diffusione* di quest'affezione nell'uomo risulta ancora relativamente rara; tuttavia più di un centinaio sono i casi segnalati nel mondo nel periodo più recente. Nella *terapia* sembra efficace sia il trattamento con derivati antimoniali sia quello con tiabendazolo.

Circa la *c. intestinale*, studi recenti hanno permesso di chiarire il *ciclo biologico* di *C. philippinensis*: i vermi adulti vivono nello spessore della mucosa intestinale di uccelli ittiofagi e dell'uomo e producono, sia uova contenenti larve infestanti, sia uova ancora immature; queste, eliminate all'esterno con le feci dell'ospite, dopo eventuale maturazione (10-15 giorni), continuano il loro sviluppo se ingerite da pesci e crostacei idonei; le larve, liberatesi dal guscio, penetrano nello spessore della mucosa dello stomaco e dell'intestino dei nuovi ospiti e, in circa 3 settimane, maturano in forme infestanti. L'infestazione dell'uomo e degli altri ospiti definitivi si completa, appunto, con l'ingestione di pesci o gamberi crudi o malcotti contenenti le larve. Uova mature possono talora schiudersi già nell'utero della femmina o subito dopo la deposizione nella mucosa intestinale, per cui molto frequentemente si può avere autoinfestazione interna del tutto simile a quella provocata da alcuni ceppi di *Strongyloides stercoralis*. In questo tipo di affezione la perdita di elettroliti (soprattutto di potassio) può essere ingente, causando gravi danni (processi di vacuolizzazione) a carico del sarcoplasma del miocardio, delle cellule limitrofe ai tubuli prossimali del rene, come pure edema polmonare. Nella *terapia*, il mebendazolo (400 mg al giorno, somministrato *per os*, per 20-30 giorni) si è rivelato assai efficace.

La forma *bronchiale*, riscontrata in una ventina di casi nell'uomo (in U.R.S.S., Marocco e Iran) è causata dalla presenza, nello spessore dell'epitelio bronchiale e tracheale, di *C. aerophila*, parassita comune di cani, gatti, volpi, etc. Gli adulti (20 mm × 105 μm la femmina; 18 mm × 100 μm il maschio) producono uova non segmentate con tipici ispessimenti polari (65 × 35 μm) che, dopo l'eliminazione all'esterno con lo sputo o con le feci dell'ospite, divengono infestanti in circa 6 settimane. L'infezione nell'uomo, in relazione al numero di parassiti presenti, causa l'insorgere di bronchiti più o meno gravi, caratterizzate da tosse produttiva accompagnata talora da asma. Nella *terapia* si fa uso con relativo successo del tiabendazolo e della dietilcarbamazina.

Bibliografia

Beaver P. C., Jung R. C., Cupp E. W., *Clinical Parasitology*, 1984, 9 ed., Lea & Febiger, Philadelphia.
Croll N. A., Cross J. H., *Human Ecology and Infectious Diseases*, 1983, Academic Press, London, p. 103.

GIANFRANCO BORTOLETTI

CAPTOPRIL: v. ANGIOTENSINA, INIBITORI DELLA*.

CARBAMAZEPINA: v. ANTIEPILETTICI FARMACI*; EPILESSIA*; TRIGEMINO NERVO (XV, 470).

CARBAPENEMICI: v. CEFALOSPORINE*, *carbapenemici*.

CARBENICILLINA: v. CARBENICILLINA (III, 691); v. anche: PENICILLINE (XI, 1484).

CARBIDOPA: v. PARKINSON, MORBO DI (XI, 1144).

CARCINOIDE [v. vol. III, col. 733]

SOMMARIO

Terapia

Premesse fisiopatologiche

La terapia del carcinoide rappresenta un problema di non facile soluzione, soprattutto quando si consideri non solo il trattamento della neoplasia in sé, ma anche quello della sindrome paraneoplastica a essa associata (sindrome carcinoide). A questo riguardo è particolarmente importante la localizzazione iniziale del c. La maggior parte, come è noto, prende origine da tre sedi: l'intestino tenue (ileo), l'appendice e il retto. Un'altra sede, meno frequente, ma importante, è quella bronchiale. Mentre nell'appendice e

nel retto il riscontro avviene spesso accidentalmente ed è sufficiente un trattamento locale, la localizzazione intestinale può manifestare un comportamento biologico aggressivo, estrinsecandosi sul piano clinico attraverso la sindrome carcinoide. Perché si manifesti la sindrome è necessario che le varie sostanze ormonali prodotte dalla neoplasia passino direttamente nel circolo sistemico sfuggendo al processo di detossificazione epatica. Ciò consegue quasi sempre (> 95%) a un ampio impianto metastatico a livello del fegato, in presenza del quale non è ovviamente possibile una guarigione chirurgica. Questa è viceversa possibile nei rari casi in cui la sindrome è sostenuta da un c. primitivo bronchiale od ovarico, suscettibile di exeresi radicale.

Ai fini della terapia è importante tenere in considerazione che, lasciata a se stessa, la malattia completa il suo arco di storia naturale in un periodo piuttosto lungo, cosicché non è infrequente osservare sopravvivenze di 10-15 anni dalla diagnosi. Il decorso, caratterizzato da fasi di esacerbazione e da spontanee remissioni, ha un andamento lento e progressivo verso il decesso, che avviene spesso per insufficienza cardiaca o epatica o per ostruzioni meccaniche del tratto gastroenterico. Gli interventi terapeutici possono migliorare le condizioni cliniche dei pazienti e, secondo alcuni AA., influenzarne favorevolmente anche la sopravvivenza. Quando si affronta il problema terapeutico a scopo pratico, la malattia può essere suddivisa in una forma localizzata, in una a diffusione regionale e, infine, in una con metastasi a distanza.

Trattamento della malattia localizzata

Un trattamento estremamente conservativo (semplice appendicectomia o folgorazione di lesioni rettali) è tutto ciò che si richiede per le neoplasie di piccole dimensioni (≤ 1 cm), garantendo una guarigione definitiva senza necessità di controlli successivi. L'intervento sarà invece più aggressivo in presenza di dimensioni maggiori (> 2 cm) (emicolectomia destra e amputazioni rettali), data, in questo caso, l'elevata propensione alla diffusione metastatica. Le forme a dimensioni intermedie vengono affrontate in maniera più o meno conservativa, in rapporto alle reali dimensioni (più vicine a 1 o a 2 cm), al grado di invasione locale, all'età del paziente e al rischio operatorio.

Un problema del tutto peculiare è rappresentato dalla marcata tendenza del c. alla multicentricità, specialmente in presenza di localizzazioni gastriche. Frequentemente le varie lesioni sono sufficientemente vicine da essere comprese nella stessa resezione chirurgica; quando sono situate invece in sedi distanti, che richiederebbero ampie demolizioni incompatibili con la vita o comunque tali da causare gravi sequele funzionali, ci si limita a rimuovere le lesioni più voluminose.

Trattamento della malattia locoregionale

Nelle forme a estensione locoregionale, cioè con metastasi linfonodali e peritoneali ma senza metastasi a distanza, l'intervento chirurgico deve essere sufficientemente aggressivo per essere radicale. La sopravvivenza a 5 anni è buona (75%), ma le recidive, di frequente riscontro, sono possibili anche dopo 20 anni. Sono da scoraggiare tentativi eroici di demolizione, mentre ogni sforzo deve essere compiuto per interventi di *bypass* in caso di ostruzione intestinale già presente o prevedibile.

Trattamento delle forme con metastasi a distanza e con sindrome carcinoide

Nei pazienti con c. non resecabile, metastatico o recidivato dopo resezione chirurgica, sono possibili 2 approcci terapeutici: le misure farmacologiche per il controllo sintomatologico della sindrome da c. e un trattamento antitumorale. La mancanza di una chiara definizione dei meccanismi coinvolti nella sindrome da c. spiega perché non esista ancora un efficace trattamento farmacologico standard. I vari farmaci impiegati sono spesso ricavati da esperienze aneddotiche, ottenute in piccoli gruppi di pazienti, senza una precisa quantificazione dell'efficacia e in assenza di un appropriato gruppo di controllo.

Terapia farmacologica della sindrome carcinoide. – Particolare attenzione è stata rivolta al trattamento dei sintomi gastroenterici correlati alla liberazione della serotonina (diarrea, coliche addominali e malassorbimento). Quando lievi, questi sintomi sono facilmente dominabili con trattamenti sintomatici a base di oppiacei o difenossilato più atropina. In presenza di sintomatologia rilevante è possibile ottenere un controllo con l'impiego di antagonisti periferici della serotonina, quali la metisergide e la ciproeptadina, mentre gli inibitori della sintesi serotoninica, si sono dimostrati o inutili, come l'α-metildopa, oppure di modesta efficacia, come la paraclorofenilalanina (PCPA). I c. possono elaborare altre sostanze, quali la callicreina, enzima proteolitico in grado di generare da una α_2-globulina la bradikinina, considerata il mediatore più frequentemente responsabile delle vampate di rossore (*flush*). Le fenotiazine (clorpromazina) antagonizzano l'azione periferica delle kinine dimostrando un'efficacia, peraltro marginale, in alcuni pazienti. Il rilascio di kinine è sotto il controllo simpatico e ciò ha motivato l'impiego di agenti α-bloccanti, come la fentolamina, che hanno dato buoni risultati ma a prezzo di frequenti e talora intollerabili effetti collaterali. Nei casi di *flush* sostenuto da un c. bronchiale, i corticosteroidi sono spesso efficaci sia per il controllo che per la prevenzione. Gli H_2-antagonisti (cimetidina e ranitidina) sono stati impiegati con qualche successo, ascrivibile in parte anche alla riduzione della serotonina. Un certo interesse sembrano avere anche alcuni analoghi della somatostatina che, superando i limiti del composto nativo dotato di breve durata d'azione, hanno dimostrato buona efficacia e tollerabilità quando somministrati sottocute.

Da quanto detto emerge chiaramente che i vari approcci farmacologici utilizzati per il controllo della sindrome da c. non costituiscono nel complesso un trattamento soddisfacente. Ci sono pazienti che rispondono anche drammaticamente, ma spesso se si vuole ottenere un miglioramento più evidente della malattia bisogna ridurre il volume tumorale, con la chemioterapia o con la chirurgia.

Chemioterapia antiblastica. – Dovrebbe essere presa in considerazione in presenza di malattia che mostri un andamento aggressivo, con metastasi epatiche a rapida crescita, segni di ostruzione intestinale, ascite, o comunque quando i sintomi del c. sono severi e difficilmente controllabili.

Le esperienze con regimi di monochemioterapia hanno evidenziato l'efficacia del 5-fluorouracile. Qualche risultato positivo hanno dato anche l'adriamicina e la dacarbazina (risposte intorno al 20%).

I più importanti studi clinici di polichemioterapia sono stati condotti sotto l'egida di un gruppo cooperativo americano e hanno dimostrato l'equivalenza clinica di due regimi polichemioterapici (streptozotocina + 5-fluorouracile e streptozotocina + ciclofosfamide). Uno dei regimi terapeutici raccomandati prevede l'utilizzazione del 5-fluorouracile (500 mg/m^2) e della streptozotocina (500 mg/m^2) (non in commercio in Italia), entrambi somministrati per 5 giorni consecutivi, con cicli ripetuti ogni 6 settimane. Le risposte, poco più frequenti del 20%, si osservano prevalentemente nei pazienti in buone condizioni generali e nei tumori primitivamente intestinali. La durata della risposta

è comunque piuttosto breve (in media di alcuni mesi) e la tossicità, in genere di tipo gastroenterico, spesso vanifica il modesto beneficio terapeutico. Importanti elementi di storia naturale sono emersi da questi studi; la sopravvivenza varia in rapporto alle sedi di origine e non sembra influenzabile dal trattamento chemioterapico (intestino tenue circa 30 mesi, pancreas circa 20 mesi, polmone 15 mesi, colon 10 mesi).

Ogniqualvolta si intraprende una chemioterapia si deve tener presente la possibilità dell'insorgenza di una crisi carcinoide secondaria alla lisi tumorale che può essere potenzialmente fatale.

Chirurgia. – Il ruolo della chirurgia nella fase avanzata del c. può sintetizzarsi essenzialmente in 3 interventi: 1) semplice *bypass* della sede di ostruzione intestinale, con indubbi miglioramenti sul piano sintomatologico; 2) resezioni di metastasi epatiche in casi estremamente selezionati di lesioni uniche o multiple confinate a una singola area accessibile chirurgicamente e in assenza di elevato rischio operatorio. Dopo questo tipo d'intervento sono riportati risultati favorevoli in termini di risposta clinica (controllo sintomatologico) e biochimica (riduzione del metabolita urinario della serotonina, cioè dell'ac. 5-idrossiindolacetico [5 HIAA]); 3) correzione chirurgica di valvulopatie in particolari cardiopatici in cui la malattia decorre in modo straordinariamente lento e che si presentano in buone condizioni generali.

Un altro approccio terapeutico di ordine chirurgico è costituito dall'occlusione dell'arteria epatica, comunque prodotta (legatura o embolizzazione). La considerazione che il c. metastatizza così frequentemente al fegato, la presenza di una ricca vascolarizzazione, la constatazione che il fegato, nonostante il massivo coinvolgimento metastatico, conserva una buona funzionalità, rendono particolarmente interessante questo tipo di intervento. Effetti terapeutici favorevoli si ottengono in un'elevata percentuale di pazienti, ma sono di breve durata e spesso complicati da necrosi epatica, ascesso epatico, crisi carcinoide e collasso cardiovascolare.

Bibliografia

De Vita V. T. jr., Hellman S., Rosemberg S. A., *Carcinoid Tumors*, in *Cancer Principles and Practice of Oncology*, 1985.
Kvols L. K., Buck M., *Semin. Oncol.*, 1987, **14**, 343.
Moertel C. G., *J. Clin. Oncol.*, 1983, **1**, 727.

VINCENZO MINOTTI E MAURIZIO TONATO

CARDIOCHIRURGIA [v. vol. III, col. 740]

SOMMARIO GENERALE

TECNICHE COMPLEMENTARI PER LA REALIZZAZIONE DELLA CARDIOCHIRURGIA A CUORE APERTO
(III, 772)

SOMMARIO

PROTEZIONE MIOCARDICA DURANTE GLI INTERVENTI CARDIOCHIRURGICI IN CIRCOLAZIONE EXTRACORPOREA

Premessa

Si intende per *protezione miocardica* l'insieme di quelle metodiche che vengono attuate durante la circolazione extracorporea (CEC; v. CARDIOCHIRURGIA, III, 774; CIRCOLAZIONE EXTRACORPOREA*) per evitare la comparsa di un *danno miocardico* legato all'ischemia che è alla base della *bassa gittata postoperatoria*, causa di mortalità e morbilità dopo l'intervento chirurgico.

Per mezzo della CEC (o *bypass* cardiopolmonare), il cuore viene escluso dal circolo e la sua funzione è assunta dalla pompa della macchina cuore-polmone. In queste condizioni è possibile aprire le sue cavità ed eseguire un intervento chirurgico all'interno di esse sotto il controllo diretto della vista.

Durante la CEC il sangue fluisce liberamente dall'aorta nelle due arterie coronarie perfondendo il cuore, che mantiene così la sua attività contrattile mentre una notevole quantità di sangue torna nell'atrio destro attraverso il seno coronarico.

Benché alcune operazioni a cuore aperto possano essere eseguite con il cuore in movimento e invaso dal sangue coronarico refluo (cardiopatie congenite semplici) è fuori di dubbio che la maggior parte degli interventi più complessi (sostituzioni valvolari, *bypasses* aortocoronarici, correzione di cardiopatie congenite complesse, etc.) è estremamente facilitata ed eseguita con più precisione se si è in grado di operare con un cuore immobile e completamente esangue. I cardiochirurghi hanno cercato di ottenere queste condizioni ideali e a tal fine hanno applicato la tecnica del *clampaggio aortico*, che provoca la sospensione del circolo coronarico per mezzo di una pinza serrata sull'aorta ascendente, fra la cannula di perfusione arteriosa e gli osti coronarici (clampaggio aortico). Tale manovra provoca un'*ischemia globale* del muscolo cardiaco per cui si rendono indispensabili delle *tecniche di protezione miocardica* che impediscano la comparsa di un danno ischemico per clampaggio aortico prolungato. Una serie di approfonditi studi

anatomopatologici e clinici, così come l'impiego di metodiche diagnostiche raffinate (ECG, determinazione degli enzimi specifici del miocardio, scintigrafie con radionuclidi), hanno infatti dimostrato che i danni ischemici possono rappresentare una complicanza degli interventi cardiochirurgici in CEC sia con coronarie perfuse che, maggiormente, con il clampaggio aortico, e che, fra essi, la necrosi miocardica è la più frequente e la più grave.

Basi fisiopatologiche del danno miocardico durante interventi in CEC

Il cuore normale è perfuso dal sangue espulso dal ventricolo sinistro e che dall'aorta fluisce nelle due coronarie. La quantità e la distribuzione del flusso ematico coronarico, e quindi l'apporto di ossigeno, sono regolati in continuazione dalla domanda di ossigeno del miocardio. Il flusso è determinato dalla pressione di perfusione coronarica (pressione arteriosa intraortica), dalla tensione delle pareti miocardiche e dalle resistenze arteriose coronariche. In un cuore normale, con circolazione coronarica integra, il rapporto fra il flusso subendocardico e quello subepicardico è quasi uguale a 1. Poiché la tensione sistolica intramiocardica chiude i rami coronarici che attraversano perpendicolarmente il miocardio per distribuirsi nello strato subendocardico, ne deriva che la circolazione subepicardica avviene sia in diastole che in sistole mentre quella subendocardica si verifica quasi esclusivamente in diastole.

I fattori che abbiamo esposto sono alla base dell'estrema vulnerabilità all'ischemia che presenta la parete subendocardica del ventricolo sinistro durante la CEC, in cui il cuore è privo di gran parte dei suoi meccanismi protettivi e in cui sono più o meno alterati i fattori che determinano la quantità e la distribuzione del flusso coronarico. Infatti:

1) il sangue giunge agli osti coronarici per via retrograda dalla cannula di infusione arteriosa inserita nella parte più distale dell'aorta ascendente;

2) il flusso sistemico non è pulsatile e i valori della pressione arteriosa media sono molto variabili;

3) il cuore è più o meno vuoto, con conseguente aumento della tensione intramiocardica e riduzione del flusso sottoendocardico;

4) la fibrillazione ventricolare si verifica frequentemente e aumenta anch'essa la tensione endomiocardica;

5) si determinano con frequenza alterazioni delle resistenze vascolari coronariche e sistemiche;

6) il sangue perfuso con la CEC è eparinizzato (facilità di deposito e tendenza allo *sludging* delle piastrine), più o meno diluito (emodiluizione durante la CEC) e presenta alterazioni delle sue proprietà fisicochimiche. Inoltre, l'ossigenazione artificiale altera la struttura delle proteine, provoca una certa tossicità del perfusato e l'accumulo di una serie di sostanze vasoattive. Negli ultimi anni si è postulato anche un ruolo dei radicali liberi dell'ossigeno nel determinare un danno miocardico nella fase di riperfusione.

In base a tali considerazioni, possiamo affermare che durante la CEC il cuore pulsante e con coronarie perfuse non è sufficientemente protetto dai danni anossici e che tale protezione sarà del tutto insufficiente durante il clampaggio aortico in rapporto all'ischemia globale che ne deriva.

Danno miocardico da ischemia durante circolazione extracorporea e clampaggio aortico

La maggior parte dei danni provocati dall'ischemia miocardica globale si rendono evidenti dopo la *riperfusione*, cioè dopo la ripresa della circolazione coronarica all'apertura del clampaggio aortico. Le manifestazioni anatomiche e cliniche più rilevanti sono:

1) edema miocardico;

2) depressione funzionale senza danno anatomico persistente;

3) necrosi cellulare.

Edema miocardico

Benché un certo grado di edema miocardico compaia dopo la CEC senza clampaggio aortico, esso è più evidente dopo periodi di ischemia miocardica globale: questa provoca, infatti, non solo edema interstiziale al momento della riperfusione, ma anche edema cellulare e *swelling*, dovuto sia a deplezione delle riserve energetiche che a riduzione del trasporto di membrana di Na, K e Cl. Un edema miocardico di una certa rilevanza altera la funzione diastolica del ventricolo sinistro diminuendone la *compliance* con una conseguente riduzione della portata e della gittata cardiaca.

Depressione della funzione miocardica senza danno anatomico persistente

Periodi anche brevi di clampaggio aortico non associati a metodiche di protezione miocardica sono spesso seguiti da una depressione funzionale del ventricolo sinistro senza evidenza di danni anatomici e biochimici. Alcuni AA. hanno comunque messo in evidenza che, in alcuni casi di ischemia superiore a 60 min, si può notare talvolta una discreta perdita di glicogeno cellulare e che, con la microscopia elettronica, si possono rilevare talvolta modeste alterazioni strutturali reversibili, quali rilasciamento delle miofibrille e modifiche della cromatina nucleare.

Necrosi miocardica

La necrosi miocardica, in quanto lesione irreversibile, è senza dubbio la più grave conseguenza dell'ischemia miocardica globale durante gli interventi in CEC in cui venga impiegato il clampaggio aortico, e la sua incidenza e la sua estensione sono strettamente in rapporto al tempo della ischemia intraoperatoria. Nei casi più lievi si possono dimostrare danni a livello cellulare, quali accumulo di lattati o riduzione dell'ATP, così come alterazioni della normale struttura delle miofibrille. Il reperto di più comune osservazione è l'*infarto perioperatorio* (cioè che compare immediatamente prima o durante l'intervento o nelle 24 h successive alla fine dell'intervento). L'infarto perioperatorio si può manifestare come: *infarto transmurale, aree disseminate di necrosi* o *aree*, spesso confluenti, *di infarto sottoendocardico*.

Conseguenze dell'infarto perioperatorio. – È stato ampiamente dimostrato che un infarto perioperatorio provoca, dopo l'intervento, una bassa gittata cardiaca, complicanza che, comunque, si può manifestare dopo una CEC anche in assenza di necrosi miocardica.

La bassa gittata cardiaca provoca un notevole aumento della mortalità ospedaliera e un incremento della morbilità, imponendo un maggior impegno nella terapia intensiva postoperatoria per la necessità di istituire un accurato trattamento farmacologico inotropo o impiegare supporti meccanici al circolo, come la contropulsazione con pallone intraortico o un cuore artificiale temporaneo. Nei casi di infarto perioperatorio molto esteso, specie nei pazienti con preesistenti danni ischemici diffusi o lesioni miocardiche gravi, può essere impossibile deconnettere la CEC dopo l'intervento sul cuore per una marcata ipocontrattilità o asistolia che non risponde a nessun trattamento farmacologico o meccanico. In seguito a un infarto perioperatorio, i pazienti sono predisposti a una grave instabilità elettrica, che rappresenta un'altra causa di mortalità e morbilità ospedaliera; un'estesa necrosi può essere alla base di una ridotta funzione ventricolare sinistra con conseguenti cattivi risultati chirurgici a distanza.

Tecniche di protezione miocardica

Il clampaggio aortico è stato impiegato agli albori della cardiochirurgia in CEC per provocare con un *arresto cardiaco anossico* un cuore immobile e del tutto esangue.

Tale metodo consiste nell'impiegare una CEC normoter-

mica o in ipotermia moderata ed eseguire un clampaggio aortico che, interrompendo la circolazione coronarica e provocando un'anossia miocardica globale, produce in pochi attimi una riduzione della frequenza cardiaca e, nel giro di circa 5 min, un arresto completo. Alla fine dell'intervento intracardiaco si apre il *clamp* aortico e, con la ripresa della circolazione coronarica, si ripristina l'attività cardiaca, spesso attraverso una fase di fibrillazione ventricolare che richiede uno shock elettrico. In seguito alla frequente comparsa di danni anossici più o meno gravi, è stata sviluppata negli anni tutta una serie di *tecniche di protezione miocardica*. Tali metodiche, ormai quasi del tutto abbandonate, sono:

1) clampaggio aortico intermittente, con o senza ipotermia miocardica;
2) perfusione coronarica selettiva;
3) ischemia cardiaca in ipotermia profonda;
4) fibrillazione ventricolare indotta.

Clampaggio aortico intermittente

La tecnica consiste nel praticare, durante una CEC normotermica, o meglio in ipotermia moderata a 28-30 °C, un'ischemia cardiaca intermittente chiudendo l'aorta per periodi di 15-30 min e aprendo il *clamp* fra tali periodi per 3-5 min in modo da fornire un certo apporto di ossigeno al miocardio. Se questa tecnica è impiegata correttamente il cuore si arresta del tutto o, più frequentemente, continua a contrarsi con una frequenza molto ridotta senza entrare in fibrillazione ventricolare. Questo metodo è stato integrato da Shumway con un'ipotermia miocardica di superficie (v. sotto). La ischemia miocardica intermittente, in ipotermia generale e di superficie, è stata impiegata di routine dagli inizi degli anni '60 fino ai primi del '70; attualmente viene usata solo sporadicamente da qualche chirurgo per la chirurgia delle coronarie. Con questa tecnica sono stati ottenuti buoni risultati chirurgici, benché molti AA. riferiscano che circa il 30-35% dei pazienti ha mostrato una bassa gittata postoperatoria e che il 50% di questi casi sia stato gravato da mortalità, presumibilmente in rapporto a un infarto perioperatorio. Tale metodo non consente una buona esposizione chirurgica perché il cuore non è rilasciato; inoltre l'intervento è disturbato dal cuore, spesso non immobile, e dal notevole flusso coronarico negli intervalli di riperfusione a *clamp* aperto, durante i quali si rischia di provocare embolie gassose sistemiche. Infine, si deve tener presente che ogni volta che si apre il *clamp* aortico possono verificarsi danni miocardici da riperfusione.

Perfusione coronarica selettiva

Questa tecnica è stata impiegata principalmente nella chirurgia della valvola aortica, che non può essere eseguita con il clampaggio aortico intermittente. Una volta iniziata la CEC ed eseguito il clampaggio aortico, si incide l'aorta ascendente tra la valvola e il *clamp* e si introducono due apposite cannule negli osti coronarici. Si inizia quindi la perfusione di entrambe le arterie, di solito tramite due pompe separate, prelevando il sangue ossigenato dalla linea arteriosa del circuito extracorporeo. Questa metodica non esclude periodi di ischemia miocardica globale, sia all'inizio che durante la perfusione selettiva, in particolare nei casi di stenosi aortica, in cui è possibile provocare con una certa facilità una grave ischemia subendocardica a causa della marcata ipertrofia ventricolare. L'aspetto più negativo di questa tecnica è rappresentato dal flusso di perfusione coronarico, che è prestabilito arbitrariamente e rimane costante durante l'intervento escludendo così qualsiasi compenso in rapporto alla fase del ciclo cardiaco e alle variazioni delle resistenze del circolo coronarico. Benché alcuni chirurghi abbiano riportato ottimi risultati, altri AA. hanno riferito segni di sofferenza ischemica e di infarto perioperatorio.

Ischemia cardiaca in ipotermia profonda

Con questa tecnica si esegue il clampaggio aortico quando il cuore ha raggiunto la temperatura di circa 22 °C tramite il circuito extracorporeo e l'ipotermia miocardica di superficie: in questa situazione si provoca un arresto cardiaco. Si riteneva che l'ischemia miocardica globale provocata fosse senza rischio di danno per 45-60 min di clampaggio aortico in rapporto alla bassa temperatura. Anche se tale tecnica consente senz'altro condizioni operatorie ottimali, sono stati dimostrati numerosi casi di necrosi miocardica in rapporto alla difficoltà tecnica insuperabile di raffreddare uniformemente il miocardio, specie se ipertrofico.

Fibrillazione ventricolare indotta

Per ottenere un cuore meccanicamente fermo, alcuni chirurghi hanno indotto elettricamente una fibrillazione ventricolare mantenendo la perfusione coronarica in normotermia o in ipotermia moderata a 28-32 °C. Tali AA. hanno riportato buoni risultati benché esistano diverse obiezioni teoriche all'impiego della fibrillazione ventricolare indotta, principalmente per la riduzione del flusso coronarico subendocardico durante la CEC e la fibrillazione ventricolare. Questa tecnica non ha avuto una larga diffusione e non esistono studi clinici che dimostrino una bassa incidenza di necrosi miocardica; inoltre, le condizioni del campo operatorio non sono ottimali a causa del flusso coronarico refluo.

Protezione miocardica con cardioplegia farmacologica e ipotermia cardiaca profonda (cardioplegia)

Introduzione

La tecnica della *cardioplegia* viene attualmente impiegata correntemente in tutti gli interventi cardiochirurgici in CEC di un certo impegno e trova la sua applicazione elettiva nei casi in cui esista una grave compromissione o una notevole ipertrofia ventricolare sinistra. Con tale metodica, non solo sono migliorati i risultati operatori immediati e a distanza per la drastica riduzione delle lesioni miocardiche (infarto perioperatorio), ma sono state ampliate notevolmente le indicazioni chirurgiche a una serie di pazienti che ne erano esclusi. Ora è infatti possibile operare con rischio accettabile soggetti affetti da gravi forme di cardiopatia ischemica con pregressi infarti o da patologia polivalvolare di lunga data che presentino una frazione di eiezione del ventricolo sinistro marcatamente ridotta. Questa tecnica si è inoltre dimostrata particolarmente utile nei trapianti di cuore per proteggere dall'anossia globale il miocardio del donatore. La metodica consiste nel praticare il clampaggio aortico e provocare un arresto dell'attività cardiaca per mezzo dell'infusione intracoronarica di una *soluzione cardioplegica* fredda ricca di K^+ e nell'indurre un'ipotermia profonda del miocardio per tutto il periodo di sospensione del flusso coronarico (v. sotto: *tecnica di induzione e mantenimento della protezione miocardica farmacologica e ipotermica*).

Basi fisiopatologiche della cardioplegia

Melrose, nel 1955, ha introdotto per primo la cardioplegia, cioè l'arresto farmacologico del cuore, impiegando una soluzione iperosmotica contenente citrato di K^+. Questa tecnica fu rapidamente abbandonata poiché provocava gravi danni al miocardio ed era causa tardiva di cardiomiopatia. Alla fine degli anni '60, sono comparsi in Germania gli studi di Bretschneider *et al.* sul metabolismo cardiaco in rapporto alla cardioplegia farmacologica associata all'ipotermia, e poco dopo sono stati pubblicati numerosi lavori in cui si riferiva sull'impiego clinico di tale metodica. Negli anni '70, infine, la cardioplegia farmacologica con ipotermia miocardica ha cominciato a diffondersi universalmente e divenne chiaro a tutti che tale tecnica consentiva di ottenere una protezione miocardica più valida e più duratura di qualsiasi metodo precedente. Numerosi studi sperimentali e accurate ricerche cliniche hanno dimostrato che la cardioplegia farmacologica associata all'ipotermia profonda del miocardio aumenta considerevolmente il tempo di sicurezza dell'ischemia cardiaca globale, anche se tale tempo non è stato ancora determinato con esattezza.

L'impiego di tale metodo si basa sull'ipotesi che, durante l'arresto del flusso cardiaco conseguente al clampaggio aor-

tico, la domanda di ossigeno del miocardio venga drasticamente ridotta a livelli così bassi che le modeste riserve energetiche del muscolo cardiaco, prodotte essenzialmente dal metabolismo anaerobio del glicoso o del glicogeno, siano sufficienti a mantenere integre sia le strutture cellulari che i meccanismi di membrana che regolano il gradiente transcellulare del Na^+, del Cl^-, Ca^{2+} e del Mg^{2+}. Quando il cuore è in arresto elettromeccanico, la domanda energetica è determinata essenzialmente dalla temperatura del miocardio. Infatti, il consumo di ossigeno del miocardio se il cuore è in attività senza pompare sangue o in fibrillazione ventricolare, è di circa 2 ml/100 g/min; se è in arresto a 37 °C, è di 1 ml/100 g/min, mentre a 22 °C è di 0,3 ml/100 g/min. La sostanza base della soluzione cardioplegica è il K^+ a una concentrazione di 15-35 mEq/l, quantità che è in grado di bloccare la fase iniziale della depolarizzazione delle cellule miocardiche provocando un arresto immediato in diastole. Si è dimostrato, inoltre, che la soluzione deve essere immessa nelle coronarie alla temperatura di 4 °C in modo da portare la temperatura del miocardio fra i 15 e i 20 °C durante il periodo ischemico.

I pericoli di una modesta necrosi miocardica o di un danno funzionale permanente dopo 120 min di ischemia globale sono minimi se:

1) le riserve miocardiche preoperatorie sono buone o discrete, cioè se i pazienti appartengono alla I, II o III classe NYHA;

2) il consumo di ossigeno miocardico viene ridotto quasi istantaneamente e il raffreddamento cardiaco viene effettuato in maniera continuativa e rapida;

3) la temperatura del miocardio durante il periodo ischemico è compresa fra i 10 e i 20 °C;

4) il circolo coronarico viene riperfuso con una soluzione cardioplegica fredda ogni 30 min, sia per mantenere l'ipotermia che per eliminare le sostanze cataboliche prodotte dall'anossia.

Si deve aggiungere, infine, che i risultati sono migliori se il tempo totale di clampaggio aortico non supera i 120 min ed è inferiore agli 80 min nei pazienti in IV classe funzionale NYHA.

Soluzioni cardioplegiche

Le soluzioni che si iniettano nel letto vascolare coronarico presentano, entro certi limiti, una composizione abbastanza varia, ma devono presentare le seguenti caratteristiche:

1) devono essere in grado di arrestare rapidamente l'attività del miocardio in maniera duratura, e quindi contenere una concentrazione di K^+ compresa fra i 15 e i 30 mEq/l;

2) devono avere una temperatura compresa fra i 4 e gli 8 °C;

3) non devono produrre danni diretti alla membrana cellulare;

4) devono ridurre al minimo gli scambi ionici intracellulari;

5) devono ridurre al minimo le variazioni del contenuto in acqua del miocardio.

Le soluzioni, oltre al K^+, possono contenere disciolte in un veicolo cristalloide:

1) Na^+, Ca^{2+} e Mg^{2+} in concentrazioni varie a seconda degli AA.;

2) mannitolo, per rendere la soluzione lievemente iperosmotica, in modo da ritardare la comparsa di edema interstiziale durante e dopo il periodo ischemico;

3) bicarbonati o TRIS (tris-idrossimetil-aminometano), per svolgere un effetto tampone nei riguardi dell'acidosi

TAB. I. SOLUZIONI CARDIOPLEGICHE

Sostanza	Contenuto (mEq/l)	Contenuto (g/l)
Soluzione cardioplegica UAB		
Sodio	110	
Glicoso		5
Potassio	30	
Mannitolo		9,9
Cloro	85	
Bicarbonato	27	
Calcio	1	
Soluzione cardioplegica GHL		
Cloruro di sodio	144,3	
Cloruro di potassio	19,6	
Cloruro di magnesio	15,7	
Cloruro di calcio	2,2	
Procaina	0,05	

Osmolarità: 330-350 mOsm; pH: 7,5-7,55 a 37 °C; PCO_2: 40 mmHg

intra- ed extracellulare provocata dalla modesta attività metabolica sempre presente durante l'arresto ischemico;

4) glicoso, che si ritiene utile per fornire una certa riserva energetica al momento dell'induzione dell'arresto e durante le fasi di riperfusione;

5) procaina, in rapporto al suo effetto cardioplegico persistente, nonostante il lavaggio coronarico provocato dal circolo collaterale;

6) albumina, che alcuni AA. ritengono possa essere utile per prevenire l'edema interstiziale e per la sua blanda azione tampone; il suo impiego viene raccomandato principalmente negli interventi sui neonati o sui bambini;

7) alcuni AA., infine, suggeriscono di completare la composizione della soluzione con betabloccanti, cortisone o glutammato.

Esistono numerose soluzioni cardioplegiche, ma le più usate in modo assoluto sono quelle suggerite dall'Università dell'Alabama, Birmingham (soluzione UAB) e quella del St. Thomas Hospital di Londra (soluzione GLH) di cui riportiamo le composizioni (tab. I).

Alcuni chirurghi, negli ultimi anni, impiegano una soluzione cardioplegica in cui il veicolo del K^+ è rappresentato dal sangue ossigenato del circuito extracorporeo deviato in quantità appropriata da un'apposita pompa. Una serie di ricerche ha messo in evidenza che tale metodo non presenta sostanziali vantaggi.

Tecnica di induzione e mantenimento della protezione miocardica farmacologica e ipotermica (cardioplegia)

La protezione miocardica rappresenta senza dubbio uno degli aspetti più importanti di un intervento cardiochirurgico in CEC e deve essere eseguita con metodo e precisione.

La soluzione cardioplegica può essere immessa nelle coronarie con due metodi diversi: con un'apposita pompa rotante azionata dal perfusionista o tramite una sacca di plastica da 1 l messa sotto pressione con un manicotto gonfiabile. Nel primo caso viene montato sulla macchina cardiopolmonare un piccolo circuito separato munito di una pompa e di uno scambiatore di calore in cui la soluzione viene raffreddata a 4 °C con un ricircolo prima dell'infusione; nell'altro caso, la sacca contenente la soluzione viene tenuta, prima dell'intervento, in un recipiente contenente acqua e ghiaccio; la sua «linea» di infusione è rappresentata da un normale «deflussore» in plastica munito di filtro.

La CEC viene iniziata a una temperatura di 34 °C e, non appena le condizioni di flusso e di pressione si siano stabilizzate, la temperatura del perfusato viene ridotta il più possibile, in modo da raggiungere una temperatura esofagea del paziente intorno ai 23-28 °C. Durante questo periodo, in cui il cuore si contrae regolarmente, la pressione in atrio sinistro deve essere mantenuta ai valori più bassi possibili. Viene quindi riempita la «linea» della soluzione cardioplegica e inserita e fissata sull'aorta ascendente un'apposita agocannula attraverso una borsa di tabacco apposta in precedenza. Quando la temperatura esofagea ha raggiunto il valore prestabilito (più si presume che l'intervento sarà di lunga durata, o più gravi sono le condizioni del miocardio del paziente, più la temperatura verrà ridotta), si esegue il clampaggio aortico fra la cannula di infusione arteriosa e l'ago della cardioplegia, cercando di evitare la distensione del ventricolo sinistro azionando opportunamente il *vent* per l'aspirazione di sangue posizionato in precedenza.

Si inizia *immediatamente* l'infusione della soluzione cardioplegica nel bulbo aortico attraverso l'apposita agocannula. Se essa viene praticata tramite la pompa rotante, il flusso di infusione deve essere compreso fra i 450 e i 500 ml/min/m² negli adulti e di 300 ml/min/m² nei bambini sotto i 15 anni. Il tempo di infusione è di circa 3 min, o comunque fino a che non siano stati infusi 450 ml/m² × 3 di soluzione (300 ml nei bambini).

Nel caso in cui, invece, la soluzione cardioplegica venga somministrata tramite la sacca di plastica a pressione, che è forse il metodo più impiegato, la prima infusione è di 1 l per gli adulti, di circa 500 ml nei bambini e di 15 ml/kg nei neonati. È opportuno che, durante questo periodo, il chirurgo monitorizzi la pressione del bulbo aortico con il dito o con un ago collegato con un trasduttore, in modo da assicurarsi che si mantenga su valori intorno a 70 mmHg. La soluzione cardioplegica di ritorno dal seno coronarico può essere recuperata tramite il circuito extracorporeo, eccetto che nei bambini in cui deve essere aspirata ed eliminata direttamente attraverso un'atriotomia destra.

La temperatura cardiaca ideale che si dovrebbe raggiungere alla fine dell'infusione è di 12 °C, cercando di evitare la creazione di gradienti termici fra le varie zone del miocardio. In rapporto a questa esigenza, alcuni chirurghi consigliano di controllare, con un sottile ago collegato a un termistore, la temperatura della parte inferiore del setto interventricolare. Possiamo tuttavia affermare, insieme ad altri AA., che, in condizioni operatorie normali la misurazione può essere evitata, poiché la temperatura cardiaca può essere presunta con ragionevole certezza una volta che ci si sia impadroniti di una determinata tecnica di infusione cardioplegica. Contemporaneamente all'infusione coronarica si dà inizio all'ipotermia cardiaca di superficie perfondendo il sacco pericardico con una soluzione salina a 4 °C (300 ml ogni 15 min) tramite un catetere posizionato in precedenza sotto al cuore (*tecnica di Shumway*). Questa soluzione, nella maggior parte dei casi, viene aspirata intermittentemente con un aspiratore a perdere ed eliminata. Il raffreddamento di superficie è utile per facilitare il raffreddamento di alcune zone miocardiche che possono ridurre la loro temperatura più lentamente, specie in rapporto a lesioni stenotizzanti od occlusive delle coronarie.

L'arresto cardiaco in diastole con il cuore rilasciato e flaccido avviene di solito fra i 30 e i 90 sec dall'inizio della infusione cardioplegica. Durante il periodo dell'arresto si deve evitare il più possibile una risalita della temperatura cardiaca che può avvenire per irradiazione diretta dai tessuti circostanti (polmoni, mediastino), dal circolo coronarico collaterale proveniente da rami mediastinici o dal circolo «bronchiale», che può essere molto sviluppato nei pazienti con cardiopatie congenite cianotizzanti e che provoca un notevole flusso di ritorno in atrio sinistro. L'ipotermia generale prodotta con la CEC, il cui flusso di perfusione viene di solito ridotto a 1,5 l/min/m², e l'ipotermia di superficie del miocardio ovviano in parte a tali inconvenienti. Durante la CEC, le fettucce poste intorno alle vene cave devono essere serrate per deviare tutto il ritorno venoso sistemico nel circuito extracorporeo e mantenere a livelli vicino allo 0 la pressione dell'atrio destro e, agendo opportunamente con il *vent*, si deve fare in modo che l'atrio sinistro e il ventricolo sinistro siano più o meno vuoti.

La soluzione cardioplegica a 4 °C deve essere infusa di nuovo ogni 30 min, ma, se ricompare un'attività elettrica del cuore o se la temperatura sale sopra i 20 °C prima di 30 min, l'infusione deve essere ripetuta immediatamente. Prima di ripetere l'infusione, il cuore, se lussato, deve essere messo nella sua posizione normale per garantire la «tenuta» della valvola aortica ed evitare un'angolatura della coronaria sinistra. Durante le infusioni della soluzione cardioplegica, la fettuccia posta sulla vena cava inferiore deve essere allentata per evitare la distensione dell'atrio destro a permettere che la soluzione fluisca nella cava. Il riscaldamento del paziente tramite il circuito extracorporeo alla fine dell'intervento intracardiaco deve iniziare non prima di 5 min dall'apertura del *clamp* aortico per evitare una risalita precoce della temperatura miocardica.

Prima di aprire il *clamp* aortico, e consentire la riperfusione coronarica dopo il periodo di ischemia globale, devono essere presi alcuni accorgimenti che facilitino il trasporto di ossigeno al miocardio e prevengano gli effetti deleteri dell'acidosi durante la riperfusione. Il livello dell'emoglobina e il valore dell'eccesso base devono essere controllati 20-30 min prima del tempo stimato per l'apertura del clampaggio aortico: se l'emoglobina è inferiore a 10 g/100 ml si deve trasfondere sangue (250-500 ml) e una eventuale acidosi deve essere corretta con un'opportuna dose di bicarbonato di sodio.

Dopo aver fatto riempire il cuore sinistro di sangue, liberandolo così dall'aria eventualmente contenuta nelle sue cavità e lasciando beante l'agocannula della cardioplegia infissa nell'aorta per permettere la fuoriuscita dell'aria residua, si apre il *clamp* aortico. La temperatura del perfusato del circuito extracorporeo viene innalzata a 39 °C e la pressione viene portata intorno agli 80 mmHg, poiché è stato osservato che una pressione di riperfusione coronarica superiore a 100 mmHg dopo il periodo ischemico può provocare un grave edema miocardico.

Dopo l'apertura del *clamp*, il chirurgo deve massaggiare delicatamente il cuore finché non abbia ripreso una buona attività contrattile. In questa fase è indispensabile evitare una distensione ventricolare, che potrebbe compromettere seriamente la ripresa dell'attività cardiaca, agendo opportunamente sul *vent*. Un'eventuale fibrillazione ventricolare dev'essere eliminata subito con uno shock elettrico, che risulta efficace anche a basse temperature.

Nei casi favorevoli, fra 30 e 90 sec dall'apertura dell'aorta, il cuore riprende a battere regolarmente in ritmo sinusale, di solito dopo una breve fase di bradicardia. Negli altri casi spesso si possono notare, per circa 5 min, delle anormalità della conduzione atrioventricolare, dei tracciati elettrocardiografici bizzarri o anomali, o, più spesso, una marcata bradicardia. Se queste alterazioni persistono più a lungo è presumibile che vi sia stato un errore di tecnica, e in particolare che si sia verificata un'embolia gassosa coronarica, che si eliminerà spontaneamente senza particolari manovre. Dopo un'attesa più o meno lunga si giunge, co-

munque, a un ritmo valido e regolare, ma si deve tenere presente che, fintanto che perdurano queste anomalie dell'ECG, non è possibile uscire dalla CEC né completare efficacemente le manovre per eliminare tutta l'aria contenuta nelle cavità cardiache di sinistra. Quando, infine, la azione cardiaca è ritenuta valida, con le opportune manovre si può sospendere la perfusione extracorporea.

1. *Tecnica della cardioplegia nei pazienti con insufficienza aortica.* – Nei pazienti che presentino insufficienza aortica media o grave non può essere praticata la cardioplegia iniettando la soluzione direttamente nel bulbo aortico tramite l'agocannula, ma è necessario praticare una perfusione coronarica selettiva.

Posto il *clamp* sull'aorta ascendente, e vuotato il ventricolo sinistro con il *vent*, si inizia l'ipotermia di superficie e quindi si esegue un'aortotomia. La perfusione cardioplegica si effettua sempre con le medesime modalità di flusso e pressione, attraverso una o due cannule coronariche collegate alla «linea», iniettando 2/3 della soluzione nella coronaria sinistra e 1/3 in quella destra. Le riperfusioni ogni 30 min si eseguono con la stessa metodica che verrà applicata anche in tutte le riperfusioni nella chirurgia di sostituzione valvolare aortica in cui è stata praticata un'aortotomia. Se l'insufficienza aortica è stata giudicata lieve, si può iniettare la soluzione cardioplegica direttamente attraverso l'ago infisso nel bulbo aortico controllando che questo sia sotto tensione durante l'iniezione e, tramite il *vent*, che il rigurgito nel ventricolo sinistro non sia troppo abbondante. In questi casi è opportuno massaggiare delicatamente e contenere con le mani il ventricolo sinistro per evitare la sua distensione.

2. *Tecnica della cardioplegia nei pazienti operati di bypass aortocoronarico.* – In questi pazienti, le riperfusioni di soluzione cardioplegica possono essere praticate nel bulbo aortico, ma anche direttamente nei *grafts* di vena safena, dopo che è stata eseguita l'anastomosi distale. Questo metodo ha il vantaggio di perfondere con la soluzione fredda le zone miocardiche poste a valle di gravi stenosi od occlusioni coronariche. Non esiste univocità di opinioni fra i vari AA. se tale metodo provochi o meno lesioni istologiche alle vene o se favorisca una loro precoce occlusione.

Importanza dell'anestesia e del trattamento farmacologico nella prevenzione della necrosi miocardica

È esperienza comune di molti chirurghi che, nel periodo compreso fra l'induzione dell'anestesia e l'inizio della CEC, una discreta percentuale di pazienti affetti da cardiopatia ischemica che devono essere sottoposti a *bypass* aortocoronarico, specie se presentano una marcata ipertrofia ventricolare sinistra, possono sviluppare una necrosi miocardica se l'anestesia non è condotta in maniera più che ottimale . Un buon trattamento anestesiologico prima e dopo il *bypass* deve eliminare le situazioni che aumentano la richiesta di ossigeno miocardica, come la crisi di ipertensione sistemica o di ipotensione, le tachiaritmie e la produzione di catecolamine dovuta all'ansietà o all'eccitazione. Inoltre, si deve evitare l'innalzamento della pressione telediastolica del ventricolo sinistro, che provoca effetti nocivi sull'irrorazione subendocardica, e si deve mantenere sia un buon livello di ossigeno al miocardio garantendo un corretto livello di ossigenazione, sia un adeguato precarico ventricolare che consenta una buona gittata cardiaca.

Bibliografia

Adams P. X., Cunningham J. N. jr. *et al.*, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1978, **75**, 564.
Adappa M. G., Jacobson L. B. *et al.*, *J. Thorac. Cardiovasc.*, 1978, **75**, 171.
Barratt-Boyes B. G., Harris E. A. *et al.*, *J. Thorac. Surg.*, 1976, **72**, 133.
Bretschneider J., Hubner G. *et al.*, *J. Cardiovasc. Surg.*, 1975, **16**, 241.
Brewer D. L., Bilbro R. H., Bartel A. G., *Circulation*, 1973, **47**, 58.
Brody W. R., Reitz B. A., *Ann. Thorac. Surg.*, 1975, **20**, 66.
Caretta Q., Scopinaro F. *et al.*, *Arch. Chir. Torac. Cardiovasc.*, 1983, **5**, 138.
Catinella F. P., Cunningham J. N. jr., Spencer F. C., *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1984, **88**, 411.
Catinella F. P., Knoff E. A., Cunningham J. N. jr., *J. Cardiovasc. Surg.*, 1984, **25**, 296.
Chambers D. J., Darracott-Cankovic S., Braimbridge M. V., *Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1983, **31**, 266.
Cohn L. H., Collins J. J. jr., *Ann. Thorac. Surg.*, 1974, **17**, 135.
Engelman R. M., Rousou J. H. *et al.*, *Circulation*, 1981, **64**, Suppl. XI, 11.
Ferrari M., Chiavarelli R. *et al.*, *Arch. Chir. Torac. Cardiovasc.*, 1982, **4**, 112.
Follette D. M., Mulder D. G. *et al.*, *Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1978, **76**, 604.
Fremes S. E., Christakis G. T. *et al.*, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1984, **88**, 726.
Hearse D. J., Steward D. A., Braimbridge M. V., *Circulation*, 1976, **54**, 193.
Hottentrot C., Maloney J. V. jr., Buckberg G. D., *J. Thorac. Cardiovasc.*, 1974, **68**, 615.
Hufnagel C. A., Conrad P. W. *et al.*, *Ann. Surg.*, 1961, **153**, 790.
Jameson S. W., Shumway N. E. eds., *Rob and Smith's Operative Surgery - Cardiac Surgery*, 1986, 4 ed. 1986, Minneapolis University - Stanford University.
Kirklin J. K., Conti V. R., Blackstone E. H., *N. Engl. J. Med.*, 1979, **301**, 135.
Kirklin J. W., Barrat-Boyes B. G., *Cardiac Surgery*, 1986, Wiley, New York.
Marino B., *Arch. Chir. Torac. Cardiovasc.*, 1979, **1**, 5.
McGoon D. C., Oestana C., Mofflitt E. A., *Arch. Surg.*, 1965, **91**, 779.
Melrose D. G., Dreyer B. *et al.*, *Lancet*, 1955, **2**, 21.
Powell W. H., Di Bona D. R., *Circulation*, 1976, **53**, Suppl. I, 1.
Pupello D. F., Blank R. H. *et al.*, *Ann. Thorac. Surg.*, 1976, **21**, 508.
Reidemeister J. C., Heberer G., Bretschneider H. J., *Int. Surg.*, 1967, **6**, 535.
Reidemeister J. C., Heberer G. *et al.*, *Langenbecks Arch. Chir.*, 1967, **319**, 701.
Roberts W. C., Bulkley B. H., Morrow A. G., *Prog. Cardiovasc.*, 1973, **15**, 539.
Roberts A. J., Moran J. M. *et al.*, *Ann. Thorac. Surg.*, 1982, **33**, 421.
Roberts A. J., *Myocardial Protection*, in *Cardiac Surgery*, 1987, Dekker, New York.
Roe B. B., Hutchinson J. C. *et al.*, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1977, **73**, 366.
Sapford R. N., Blackstone E. H. *et al.*, *Circulation*, 1974, **49**, 1190.
Shapira N., Kirsh M. *et al.*, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1980, **80**, 647.
Sondergaard T., Senn A., *Langenbecks Arch. Chir.*, 1967, **319**, 661.
Takamoto S., Levine F. H. *et al.*, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1980, **79**, 19.

PAOLO MICOZZI

PROTEZIONE MIOCARDICA NEL NEONATO

Il miocardio neonatale ha caratteristiche strutturali, metaboliche e funzionali diverse dal miocardio dell'adulto, le quali comportano una ridotta riserva cardiaca sia diastolica che sistolica.

Per questo motivo la protezione miocardica nei neonati ha un'importanza maggiore che negli adulti, dal momento che un danno perioperatorio è meno tollerato e più difficile da trattare.

Caratteristiche del miocardio nel neonato

Struttura

Il miocardio del neonato ha miociti più piccoli rispetto al miocardio dell'adulto.

Il rapporto tra massa non contrattile (nuclei, mitocondri e membrane) e numero di miofibrille è maggiore: circa il

60% della massa muscolare nell'adulto consiste di parte contrattile, mentre nel neonato questa rappresenta il 30% circa. Ne risulta che 1 g di ventricolo neonatale contiene meno sarcomeri di 1 g di ventricolo di adulto, quindi il primo genera una forza inferiore per pari unità di superficie.

Il cuore neonatale ha inoltre, un rapporto superficie/spessore della parete superiore a quello dell'adulto.

Nel neonato il reticolo sarcoplasmatico non è ancora sviluppato e vi è una ridotta densità di tubuli a T e dell'attività della pompa del calcio.

I mitocondri del miocardio neonatale hanno numero, massa, contenuto in citocromi e capacità aerobica maggiori che nell'adulto.

L'innervazione simpatica autonoma è incompleta e funzionalmente immatura nel neonato.

Ridotta è la concentrazione noradrenalinica nelle terminazioni simpatiche.

Metabolismo

I mitocondri del miocardio neonatale hanno l'attività della citocromossidasi e il consumo di O_2 per milligrammo di proteina contrattile in presenza di ADP maggiori che nell'adulto.

Il miocardio neonatale utilizza per il suo metabolismo più i carboidrati che gli acidi grassi come fonti di energia, può produrre molto ATP partendo dalla glicolisi anaerobia, ha un'abbondante produzione di lattato e una scorta di glicogeno più abbondante che nell'adulto: quindi ha una maggiore capacità di lavorare in condizioni anaerobiche.

Anche l'omeostasi del calcio è diversa.

La quantità di ATP delle miofibrille attivate dal calcio e la velocità del trasporto attivo del calcio nelle vescicole del reticolo sarcoplasmatico sono ridotte; la soglia per la cessione di calcio da parte del reticolo sarcoplasmatico in prossimità delle miofibrille è aumentata; la concentrazione intracellulare di calcio è ridotta e, infine, la dipendenza dal calcio extracellulare per l'accoppiamento eccitazione-contrazione è aumentata.

Funzione

Nel neonato il reticolo sarcoplasmatico ha una ridotta partecipazione al processo di attivazione e rilasciamento miocardico. Diversa è la relazione lunghezza/tensione delle fibre miocardiche rispetto all'adulto.

Nel neonato l'accorciamento delle miofibrille è, sia per estensione che per velocità, inferiore rispetto all'adulto.

La diminuita forza contrattile generata dal miocardio neonatale si evidenzia per qualunque concentrazione di calcio extracellulare. Nel neonato vi è una ridotta *compliance* ventricolare, che si evidenzia per entrambi i ventricoli con una minore influenza del volume e della pressione di riempimento ventricolare sulla gittata sistolica.

Inoltre è aumentata significativamente l'influenza del volume di riempimento ventricolare sulla funzione ventricolare controlaterale e questo è evidente sia per il ventricolo sinistro che per quello destro.

Le variazioni di volume e di spessore di parete che si verificano a carico del ventricolo sinistro nelle prime settimane di vita sono molto più rapide delle variazioni analoghe del ventricolo destro, per cui il ventricolo sinistro neonatale ha una maturazione che lo avvicina alle caratteristiche del ventricolo dell'adulto prima di quello destro.

Risposta a stimoli esogeni

Nel neonato è aumentata la risposta inotropa al calcio esogeno. La contrattilità ventricolare continua ad aumentare con l'aumento della calcemia fino a un livello di calcemia doppio del normale, al contrario che nell'adulto, che, per un valore di calcemia superiore al normale, ha una riduzione della *performance* miocardica.

L'immaturità dell'innervazione simpatica del neonato determina una ridotta risposta ai farmaci inotropi.

Metodi di protezione miocardica

Dal momento che il cuore neonatale ha un rapporto tra superficie e massa superiore a quello dell'adulto, il raffreddamento locale è stato dimostrato essere più efficace che nell'adulto e offre da solo una protezione miocardica adeguata.

La fibrillazione ventricolare indotta in ipotermia (fino a 28 °C) provoca un aumento delle resistenze coronariche subendocardiche significativamente maggiore che nell'adulto. Quindi ne risulta una protezione miocardica non adatta in età pediatrica.

La metodica più comunemente utilizzata per la protezione miocardica è l'arresto cardioplegico con soluzione cristalloide a 4 °C. Importante, durante questa metodica, è il controllo della pressione di perfusione. Si è visto, infatti, che la somministrazione di soluzione cardioplegica con pressione superiore a 150 mmHg determina una grave riduzione della contrattilità miocardica fino al 56% del valore normale.

L'utilizzazione di cardioplegia ematica con potassio offre il vantaggio, rispetto a quella cristalloide, di non determinare edema miocardico. È stato dimostrato, infatti, che l'emodiluizione può provocare edema miocardico con conseguente riduzione della *compliance* ventricolare. Si è osservato, inoltre, che soluzioni cardioplegiche, sia cristalloidi che con sangue, offrono protezione migliore quando non sono iperosmolari e quando il livello del calcio viene mantenuto normale (1-2 mmol/l) piuttosto che inferiore al normale.

Importante, per mantenere una buona capacità miocardica di recupero nel neonato, è evitare la distensione ventricolare sinistra: sono infatti sufficienti 5 min con una pressione ventricolare di 120 mmHg per ridurre la *performance* ventricolare sinistra al 43% del normale.

Bibliografia

Bull C., Cager J., Stark J., *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1984, **88**, 28.

Corno A., Betlencourt D. M. *et al.*, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1987, **93**, 163.

Friedman W. E., *Progr. Cardiovasc. Dis.*, 1972, **15**, 87.

Gansel B. L., Katzmark S. L., Mavzoudis C., *Surg. Forum*, 1985, **36**, 261.

Parisi F., Corno A. *et al.*, *G. Ital. Cardiol.*, 1984, **14**, 586.

DINA COSTA

RIANIMAZIONE CARDIACA (III, 780)

SOMMARIO

Terapia intensiva postoperatoria: trattamento della bassa gittata

Abbiamo già descritto diffusamente i problemi della terapia intensiva postoperatoria in c. mettendo in evidenza come essa si basi sul monitoraggio continuo e sulla frequente valutazione di ogni singolo paziente, poiché il riconoscimento precoce di una complicanza incipiente renderà

più semplice ed efficace il successivo trattamento. Uno degli aspetti più importanti del periodo postoperatorio, che in questi anni è stato oggetto di numerose ricerche, è rappresentato dalla valutazione, e in particolare dal trattamento, della *bassa gittata* postoperatoria dopo interventi in circolazione extracorporea (CEC).

Sintomatologia della bassa gittata

Riassumeremo brevemente gli aspetti più salienti di questa grave complicanza postoperatoria. Una buona pressione arteriosa, un'adeguata produzione di urine in un paziente vigile e con estremità calde e ben irrorate, dopo un intervento in CEC, sono segno di una buona gittata cardiaca. In base all'esperienza, si può affermare che i pazienti che presentano preoperatoriamente una buona gittata cardiaca e in cui la CEC non superi le 2 h, di solito non mostrano problemi di bassa gittata dopo l'intervento. I pazienti che, invece, sono in bassa gittata cardiaca postoperatoria mostrano spesso oliguria, estremità fredde, sovente con assenza dei polsi periferici, acidosi metabolica, ipossiemia, oltre a frequenti alterazioni od obnubilamento della coscienza. Questa situazione rappresenta uno stato abbastanza grave, che, se non viene riconosciuto e trattato adeguatamente e subito, può portare alla creazione di pericolosi circoli viziosi e a danni irreversibili. La bassa gittata *può essere provocata* da un ridotto precarico o da un elevato postcarico, situazioni che possono essere corrette con una certa facilità, oppure da una più o meno grave insufficienza contrattile del miocardio. Le cause più importanti e frequenti sono rappresentate da: 1) alterazioni anatomiche, cioè correzione incompleta o insufficiente del vizio o del difetto congenito; 2) tamponamento cardiaco; 3) insufficienza contrattile del miocardio, con o senza infarto perioperatorio. La riparazione chirurgica incompleta deve essere riconosciuta al più presto e, se si giudica che sia la causa della bassa gittata, necessita di un reintervento precoce. Il tamponamento cardiaco acuto può verificarsi nell'immediato periodo postoperatorio anche se è stata praticata un'emostasi più che accurata. In questo caso sono ugualmente necessari una diagnosi precoce e un immediato reintervento, se l'andamento del drenaggio *pericardico* indica la possibilità di tale complicazione. L'insufficienza ventricolare sinistra può essere messa in rapporto a varie cause, fra cui la più grave è rappresentata dall'infarto perioperatorio, che può essere provocato da una protezione miocardica insufficiente durante l'intervento, da una rivascolarizzazione miocardica inadeguata nei pazienti operati di *bypass* aortocoronarico o da una grave e acuta riduzione postoperatoria dell'apporto di ossigeno al miocardio, dovuta, il più delle volte, a ipotensione arteriosa. In alcuni casi può verificarsi una depressione funzionale temporanea del miocardio senza segni di necrosi anche dopo interventi eseguiti senza particolari problemi. Tale condizione può mantenersi nel periodo postoperatorio per 6-18 h; si ritiene che sia provocata da edema miocardico; non richiede un particolare trattamento e si risolve spontaneamente, di solito 24 h dopo la fine dell'intervento. Abbiamo già parlato diffusamente dei criteri di diagnosi e valutazione della bassa gittata; ci preme comunque mettere in evidenza che, nei pazienti che presentano tale complicanza, è opportuno, se non indispensabile, introdurre nell'arteria polmonare un catetere di Swan Ganz per ottenere i valori della gittata cardiaca con il metodo della termodiluizione.

Trattamento della bassa gittata

L'esperienza ha mostrato che, nei pazienti con una bassa o insufficiente funzionalità cardiaca, non è opportuno iniziare un trattamento postoperatorio aggressivo immediatamente dopo la fine dell'intervento poiché la gittata cardiaca spesso migliora dopo uno o due giorni di un normale *trattamento postoperatorio di base*. Questo trattamento, sempre integrato dalla valutazione delle emogasanalisi, tende a migliorare la gittata cardiaca intervenendo sul precarico, sul postcarico, sulla contrattilità, sulla frequenza cardiaca, sul ritmo, e aumentando il livello di ossigeno tessutale. Nel normale trattamento di base, come prima misura è opportuno *incrementare il precarico* aumentando la volemia, con sangue o plasma in rapporto ai valori dell'Hb, fino a portare il livello pressorio dei due atri intorno ai 15 mmHg. Se il ventricolo sinistro è particolarmente ipertrofico e se la contrattilità e la *compliance* sono ridotte, la pressione nell'atrio sinistro può essere elevata fino a 20 mmHg, mentre se la bassa gittata è in rapporto con un'insufficienza ventricolare destra, la pressione nell'atrio destro può essere portata sui 18 mmHg. Quando la bassa gittata è provocata da una scarsa funzionalità del ventricolo sinistro e la pressione sistemica è superiore del 10% ai valori normali, in rapporto alla vasocostrizione periferica, è opportuno *ridurre il postcarico* del 10% al di sotto della norma impiegando dei *vasodilatatori* rappresentati principalmente dal nitroprussiato di sodio e dalla nitroglicerina.

Il *nitroprussiato di sodio* si somministra per infusione continua e.v. La sua azione si esplica direttamente sulla muscolatura liscia delle arterie, e in tal modo riduce le resistenze vascolari sistemiche e quelle polmonari; la sua azione è immediata, sia all'inizio che alla sospensione della somministrazione. La dose varia da 1-10 μg/kg/min in modo da mantenere la pressione arteriosa media del 10% al di sotto del valore normale per l'età del paziente; non devono essere impiegate concentrazioni maggiori. La pressione arteriosa media può essere portata al di sotto del 20% della norma nei pazienti che presentano un ventricolo sinistro con pareti particolarmente ispessite o che siano affetti da cardiopatia ischemica. Si diluiscono 50 o 100 mg di nitroprussiato in 250 ml di glicoso al 5% in H_2O e la soluzione deve essere somministrata con una pompetta da infusione continua. Il farmaco è metabolizzato a tiocianato, il quale può dare effetti collaterali quando la sua concentrazione supera i 6-10 μg/100 ml; la tossicità si manifesta con riduzione del consumo di ossigeno intracellulare, anoressia, spasmi muscolari, disorientamento e convulsioni. Questa complicanza, che viene trattata con 150 μg/kg di una soluzione al 25% di tiosolfato di sodio somministrata e. v. in 15 min, di solito non si verifica, poiché il nitroprussiato viene impiegato per non più di 24 h e generalmente a dosi inferiori a 6-10 μg/kg/min.

Come vasodilatatore può essere impiegata anche la *nitroglicerina*, che, oltre a ridurre il tono venoso, diminuisce anche le resistenze vascolari coronariche e quindi è molto utile nei casi con ischemia miocardica. Si consigliano dosi di 0,5-3,0 μg/kg/min e si deve tenere presente che è meno attiva del nitroprussiato nel ridurre la pressione arteriosa.

L'aumento marcato della pressione polmonare è raramente causa di bassa gittata nei pazienti affetti da vizio mitralico di lunga durata o da cardiopatie congenite con malattia vascolare polmonare che presentino disfunzione del ventricolo destro. In questi casi si possono talvolta ottenere risultati molto buoni con la riduzione del postcarico per mezzo di vasodilatatori, come il nitroprussiato di sodio.

Nel trattamento di base è previsto anche l'impiego di un *pacemaker* artificiale nei casi in cui sia necessario portare a valori ottimali la frequenza cardiaca, oltre all'uso di opportuni farmaci per controllare eventuali tachiaritmie.

Se le misure relativamente semplici che abbiamo descritto non sono in grado di elevare la gittata cardiaca a livelli adeguati, si deve combattere l'insufficienza contrattile con una *terapia intensiva più aggressiva*, che preveda l'impiego delle *catecolamine* e della *contropulsazione aortica*.

Le *catecolamine* (dopamina, isoproterenolo, dobutamina, adrenalina, noradrenalina) trovano il loro impiego nei neonati, nei bambini e negli adulti senza gravi necrosi miocardiche, con una disfunzione ventricolare modesta o nei casi che presentino una controindicazione alla contropulsazione aortica.

La *dopamina*, che è il farmaco di scelta con cui si inizia di solito il trattamento, deve essere somministrata per infusione continua e.v. tramite un *microdrip* o una pompetta da infusione continua. La quantità dell'infusione si calcola in microgrammi per chilogrammo di peso corporeo al minuto (µg/kg/min). Se si impiega un *microdrip*, il numero delle gocce al minuto deve corrispondere al numero dei millilitri per ora. Per calcolare il dosaggio della dopamina, l'Università dell'Alabama consiglia la seguente formula, in cui i millilitri per ora (ml/h), cioè le gocce al minuto, corrispondono alla frequenza dell'infusione (in µg/kg/min) per il peso corporeo (kg) in rapporto alla concentrazione del farmaco in microgrammi per millilitro (µg/ml):

$$\text{millilitro per ora (goccia al minuto)} = \frac{\text{frequenza infusione } (\mu g/kg/min) \times \text{peso } (kg) \times 60}{\text{concentrazione farmaco } (\mu g/ml)}$$

La dopamina viene diluita in una soluzione di glicoso al 5% in acqua in modo da ottenere una concentrazione tale che la velocità di infusione del *microdrip*, per evitare un eccessivo sovraccarico di acqua, sia compresa fra i 3 e i 25 ml/h negli adulti e sia inferiore ai 10 ml/h nei bambini. Quando la somministrazione viene invece praticata con una pompetta da infusione continua, la quantità somministrata, sempre seguendo gli stessi principi, sarà in rapporto alla calibratura della pompa e alla concentrazione del farmaco. Il dosaggio della dopamina, oltre che dai calcoli suddetti, può essere ricavato più semplicemente da appositi grafici o da tavole. La somministrazione del farmaco varia in rapporto allo stato emodinamico del paziente e alla risposta ottenuta: il dosaggio è compreso fra i 2,5 e i 10 µg/kg/min, che solo in casi eccezionali possono essere aumentati fino a 15 µg/kg/min: non è opportuno somministrare dosaggi superiori. La dopamina, oltre ad aumentare sensibilmente la contrattilità cardiaca, ha il vantaggio di incrementare il flusso ematico renale e provocare solo un modesto aumento della frequenza cardiaca e delle aritmie, comunque inferiore a quello dell'isoproterenolo. Poiché al di sopra dei 6 µg/kg/min, la dopamina ha un'azione α-agonista può essere opportuno somministrare contemporaneamente nitroprussiato quando si desideri somministrare alti dosaggi.

La *dobutamina* (2,5-10 µg/kg/min) possiede un'importante attività inotropa ma non induce, al contrario della dopamina, aumento del flusso renale; la sua azione sui recettori α è più debole di quella dell'isoproterenolo e della dopamina.

L'*adrenalina* e la *noradrenalina* vengono usate di rado a causa della loro potente azione vasocostrittiva periferica e trovano impiego in alcuni casi (100 µg/kg/min) quando la dopamina non si sia mostrata efficace.

L'*isoproterenolo*, che, per alcuni, è il migliore farmaco di attacco, si dimostra senz'altro superiore quando sia presente una disfunzione del ventricolo destro poiché riduce o normalizza la frequenza cardiaca in rapporto alla sua azione sulle resistenze vascolari polmonari. Il farmaco va somministrato in soluzione continua e. v. con un dosaggio non superiore a 0,1 µg/kg/min.

Una volta ottenuta una soddisfacente azione sulla contrattilità ventricolare, con un conseguente aumento della gittata cardiaca, dopo 6-10 h è indispensabile tentare con ogni mezzo di ridurre gradualmente la somministrazione delle catecolamine fino a sospenderla del tutto.

Contropulsazione

Quando non sia possibile ottenere una funzione cardiaca efficace nonostante l'adeguamento del pre- e del postcarico, della frequenza cardiaca, e l'impiego di piccole o medie dosi di catecolamine e, in particolare, se la bassa gittata è legata a una scarsa contrattilità del ventricolo sinistro, si deve impiegare senza indugio la *contropulsazione con pallone intraortico* (IABP: *Intra-aortic Balloon Pumping*). La contropulsazione deve essere considerata il *trattamento iniziale di elezione* al posto delle catecolamine se vi è il fondato sospetto o la certezza di una grave necrosi miocardica, oppure esista una grave instabilità elettrica. Oltre che nella terapia intensiva postoperatoria, la contropulsazione aortica trova una sua importante ed elettiva indicazione direttamente in sala operatoria dopo un intervento in CEC quando non sia possibile discontinuare il *bypass* cardiopolmonare a causa di una contrattilità ventricolare particolarmente scarsa e insufficiente a sostenere il circolo. Tale metodica viene anche impiegata in campo cardiochirurgico in pazienti molto gravi che debbano essere operati d'urgenza e in cui la ridottissima o insufficiente funzione ventricolare sinistra non darebbe altrimenti il tempo di porre una diagnosi precisa né di predisporre la sala operatoria e in cui l'anestesia rappresenterebbe un rischio eccessivo se non si fosse in grado di migliorare il circolo. L'indicazione più classica si pone anche nei pazienti che presentino, in seguito a un infarto miocardico, la rottura di un muscolo papillare o la perforazione del setto interventricolare, o nei casi di infarto molto esteso in evoluzione, con estrema riduzione della contrattilità ventricolare, in cui si decida di praticare una rivascolarizzazione d'urgenza.

La *tecnica* della contropulsazione consiste nell'inserire nell'aorta toracica un pallone che, comandato dall'onda R dell'ECG o dall'incisione dicrota dell'onda sfigmica arteriosa, si gonfia durante la diastole e si rilascia durante la sistole. In questo modo si induce una «contropulsazione diastolica» che, aumentando le resistenze sistemiche (e quindi la pressione arteriosa) durante la diastole e riducendole durante la sistole, provoca un incremento della perfusione coronarica, riduce il postcarico del ventricolo sinistro, favorisce il rapporto tra apporto e consumo di ossigeno del miocardio e provoca un aumento della gittata cardiaca. Nei pazienti che rispondono bene al trattamento si può arrivare a un aumento della gittata cardiaca di circa il 15-20%.

Il pallone intraortico che si impiega negli adulti ha generalmente un diametro di 9,5 F e un volume di 40 ml. Nei pazienti con arterie femorali adeguate si inserisce il pallone direttamente per via percutanea introducendolo nell'arteria femorale comune subito a valle del legamento inguinale. Nei casi in cui tale tecnica non sia possibile, è necessario preparare chirurgicamente l'arteria e apporre sulla sua parete una borsa di tabacco per evitare il sanguinamento lungo il catetere. Nei casi in cui l'impiego si renda necessario in sala operatoria dopo la CEC, e in cui non sia possibile l'inserzione per via femorale per gravi lesioni arteriosclerotiche ostruttive, si può introdurre direttamente il

pallone nell'aorta ascendente e spingerlo nell'aorta toracica; in questi casi, la rimozione del pallone richiederà una seconda sternotomia. Alcuni AA. hanno usato come via d'ingresso l'arteria succlavia.

La contropulsazione inizia con un rapporto di 1:1 con la sistole ventricolare e viene mantenuta fintanto che non si ottenga una stabilità emodinamica. Spesso lo stato emodinamico del paziente migliora rapidamente e si può prendere in considerazione l'opportunità di arrestare gradualmente il trattamento dopo 6-12 h. Se il paziente è anche sotto trattamento con dopamina, questa viene ridotta il più presto possibile a 5 μg/kg/min o meno e, se le condizioni circolatorie restano buone, la contropulsazione viene ridotta progressivamente a un rapporto di 2:1 e poi di 3:1; in un gran numero di pazienti il procedimento può essere sospeso dopo 12-48 h. Il pallone verrà rimosso preferibilmente in sala operatoria con eventuale sutura dell'arteriotomia.

È opportuno controllare costantemente, durante la contropulsazione, l'arto in cui è stato inserito il pallone, in modo da rilevare immediatamente segni di ischemia che impongano la sospensione del trattamento. Se questo non è possibile e si giudica che il paziente possa essere salvato, può essere opportuno inserire un *bypass* femoro-femorale temporaneo o introdurre il pallone dall'aorta ascendente o dalla succlavia.

V. CONTROPULSAZIONE*.

Assistenza ventricolare tramite cuore sinistro artificiale temporaneo

Pazienti che presentano un'insufficienza acuta del ventricolo sinistro potenzialmente reversibile o pazienti che siano candidati al trapianto cardiaco, ma non in grado di sopravvivere altrimenti, sono i candidati all'impiego dell'assistenza ventricolare sinistra per mezzo di un cuore artificiale temporaneo. Questo sistema è stato impiegato anche sporadicamente nel trattamento postoperatorio complicato da gravissimi stati di insufficienza ventricolare sinistra.

Esistono alcuni modelli di cuore sinistro artificiale temporaneo, fra cui quello sviluppato a Houston a opera di Cooley, o quello della Stanford University in associazione con la Novacor. Quest'ultimo sistema è composto da 2 sezioni: una pompa elettromeccanica impiantabile e una parte esterna costituita da una *consolle* computerizzata di controllo e dalla sorgente di energia elettrica. La pompa, assumendosi la funzione del ventricolo sinistro, è in grado di garantire completamente la gittata cardiaca (oltre 8 l/min) e viene impiantata nella parte superiore della parete addominale sinistra. Il sangue viene prelevato dalla punta del ventricolo sinistro e immesso nell'aorta ascendente o addominale. Una complicazione di tale metodo è rappresentata da una grave ipertensione polmonare dovuta a stasi nell'atrio sinistro, che può portare al fallimento dell'assistenza circolatoria.

Un'altra apparecchiatura simile, di recentissimo impiego, è rappresentata dal sistema sviluppato a Sion (Svizzera), che trova la sua applicazione elettiva nella cardiomiopatia dilatativa nei pazienti in attesa di trapianto cardiaco che non sono più in grado di sopravvivere. In questo caso esistono 2 camere ventricolari artificiali, destra e sinistra, collegate, rispettivamente, con l'atrio destro e l'atrio sinistro e che pompano il sangue in arteria polmonare e in aorta.

Nonostante alcuni casi in cui si sono ottenuti buoni risultati, l'impiego di tali sistemi di assistenza circolatoria necessita di ulteriori verifiche strutturali, biologiche e cliniche. Frequenti complicazioni sono rappresentate dalle infezioni, dalle microembolie cerebrali e da alterazioni ematiche. La loro diffusione è ancora limitata, anche se in espansione, e il loro impiego ha creato in numerosi centri cardiochirurgici lo sviluppo di un vastissimo e appassionante campo di ricerca.

V. anche: PROTESI CARDIACHE (XII, 1465).

Bibliografia

Berglund E., *Am. J. Physiol.*, 1954, **178**, 381.
Brewer D. L., Bilbro R. H., Bartel A. G., *Circulation*, 1973, **47**, 58.
Chiarello L., Caretta Q., *La contropulsazione con pallone intraaortico*, 1982, in *Atti IV Conv. Naz. Soc. Ital. Ter. Int.*, Napoli, p. 39.
Cole P., *Anaesthesia*, 1978, **33**, 473.
Cottrell J. E., Casthely P. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1978, **298**, 809.
Dietzman R. H., Ersek R. A. *et al.*, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1969, **57**, 138.
Epstein S. E., Kent D. M. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1974, **292**, 29.
Estafanous F. G., Tarazi R. C., *Am. J. Cardiol.*, 1980, **46**, 685.
Flege J. B. jr., Wright C. B., Reisinger T. J., *Ann. Thorac. Surg.*, 1984, **37**, 167.
Fowler M. B., Alderman E. L. *et al.*, *Circulation*, 1984, **1**, Suppl. 1.
Fremes S. E., Weisel R. D. *et al.*, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1983, **86**, 47.
Gall W. F., Clarke W. R., Doty D. B., *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1982, **83**, 724.
Gottlieb S. O., Brinker J. A. *et al.*, *Am. J. Cardiol.*, 1984, **53**, 1135.
Hollenberg N. K., Adams D. F. *et al.*, *Clin. Sci.*, 1973, **45**, 733.
Kirklin J. W., *System Analysis in Surgical Patients with Particular Attention to the Cardiac and Pulmonary Subsystems*, 1970, *Macewen Memorial Lecture*, Univ. of Glasgow Press, Glasgow.
Kirklin J. W., Archie J. P. jr., *Surg. Gynecol. Obstet.*, 1974, **139**, 17.
Kirklin J. W., Barratt-Boyes B. C., *Cardiac Surgery*, 1986, Wiley, New York.
Kirklin J. K., Daggett W. M. jr., Lappas D. G., *Postoperative Care Following Cardiac Surgery*, in Johnson R. A., Austen W. G. eds., *The Practice of Cardiology*, 1980, Little, Brown & Co., Boston.
Mathur M., Harris E. A. *et al.*, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1976, **72**, 221.
Moran J. M., Opravil M., Gorman A. J. *et al.*, *Ann. Thorac. Surg.*, 1984, **38**, 254.
Palmer R. F., Lasseter K. C., *N. Engl. J. Med.*, 1975, **292**, 294.
Salvi L., Sirillo E. *et al.*, *Arch. Chir. Torac. Cardiovasc.*, 1985, **7**, 103.
Toscano M., Tucci F. *et al.*, *G. Ital. Cardiol.*, 1983, **12**, 833.

PAOLO MICOZZI

CHIRURGIA DELLE CARDIOPATIE CONGENITE (III, 807)

SOMMARIO

Pervietà interventricolare (III, 820)

La pervietà interventricolare è una comunicazione tra i due ventricoli. Durante la vita fetale il setto interventricolare è formato dalla crescita, e successiva fusione, del setto bul-

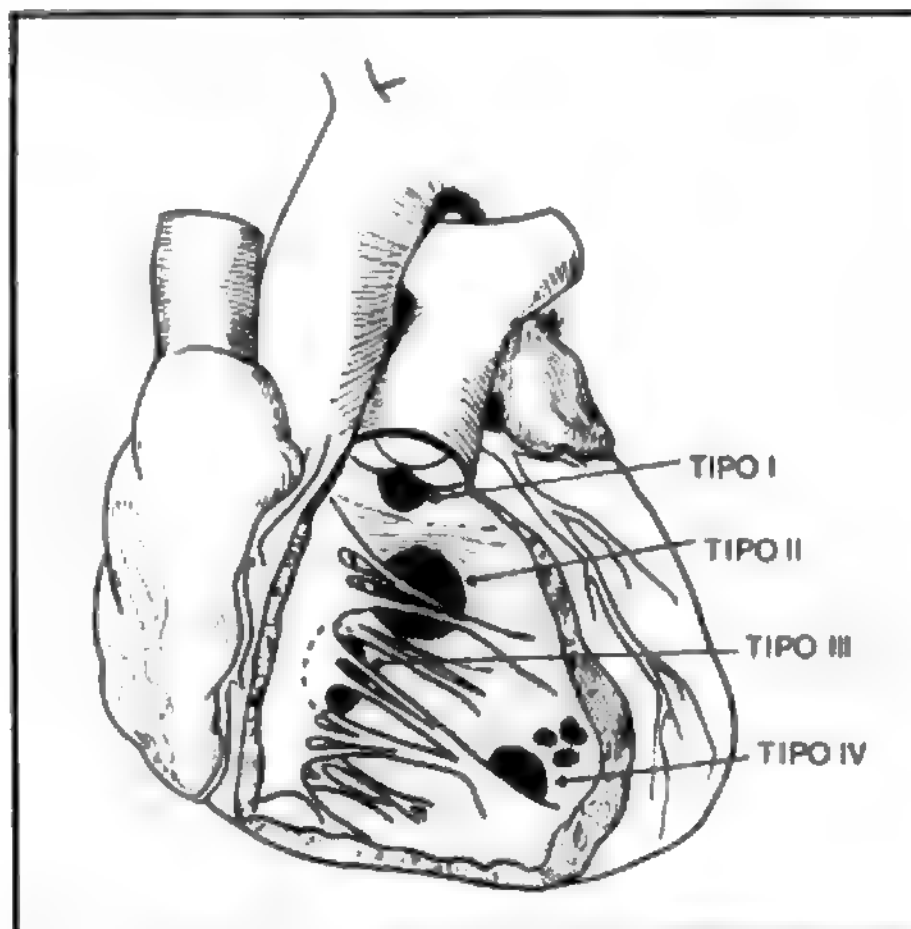



Fig. 1. Classificazione dei difetti interventricolari.

bare e di uno sperone della parete ventricolare. La maggior parte del primitivo forame interventricolare viene chiusa dalla crescita del setto bulbare. Il piccolo difetto che rimane viene obliterato da una proliferazione endocardica che formerà il setto membranoso. La mancata crescita o fusione di uno di questi componenti con le strutture vicine determina un difetto settale. Questo spiega le possibili numerose sedi di questo tipo di difetto, di cui la maggior parte è localizzata a livello del setto membranoso.

Classificazione

I difetti interventricolari sono classificati in base alla loro localizzazione nel setto interventricolare (fig. 1).

Tipo I: il difetto è localizzato al di sopra della cresta sopraventricolare. Questo tipo viene anche chiamato sopracrestale o sottoarterioso.

Tipo II: il difetto è sottocrestale e localizzato nella parte anteriore del setto. Questo è il tipo più comune.

Tipo III: il difetto è sottocrestale e localizzato posteriormente e al di sotto del lembo settale della valvola tricuspide.

Tipo IV: il difetto è localizzato nel setto muscolare vicino all'apice, e può essere multiplo.

I difetti interventricolari possono far parte di anomalie più complesse, come ad es. il difetto dei cuscinetti endocardici e la tetralogia di Fallot (v. sotto). Questo capitolo è riservato al difetto interventricolare isolato che, peraltro, è la più comune malformazione congenita.

Considerazioni emodinamiche

Le alterazioni emodinamiche determinate dal difetto interventricolare dipendono principalmente dalle dimensioni del difetto stesso e dal grado delle alterazioni vascolari polmonari, piuttosto che dalla posizione del difetto.

Se il difetto interventricolare è piccolo, inferiore alla metà del diametro dell'aorta, lo *shunt* è sempre dal ventricolo sinistro al destro. Lo *shunt* viene limitato dalle dimensioni della comunicazione.

Se il difetto è più ampio, la direzione e l'entità dello *shunt* sono determinate dalle resistenze dei due circoli all'efflusso ventricolare. Se le resistenze vascolari polmonari sono basse, lo *shunt* sarà sinistro-destro e molto grande. Tuttavia se le resistenze polmonari sono alte ed eguagliano o superano le resistenze sistemiche, lo *shunt* potrà essere bidirezionale o addirittura destro-sinistro.

La storia naturale dei pazienti con difetti interventricolari ampi è variabile. Alcuni pazienti, con difetti ampi, *shunt* sinistro-destro notevole e resistenze vascolari polmonari modeste andranno incontro a scompenso cardiaco grave entro i primi mesi di vita (10% circa). Dei sopravvissuti, alcuni svilupperanno una grave malattia vascolare polmonare entro i cinque anni di età; altri avranno una crescita stentata. Un ulteriore gruppo andrà incontro a un miglioramento dopo il nono mese di vita.

I neonati con difetti moderati raramente decedono durante l'infanzia, non manifestano sintomi significativi precocemente né sviluppano una malattia vascolare polmonare progressivamente ingravescente. Durante l'infanzia presenteranno *shunts* sinistro-destri ampi e modesta ipertensione polmonare. I sintomi compariranno solo dopo la pubertà o addirittura in età adulta.

Bambini con difetti interventricolari piccoli hanno *shunt* sinistro-destro modesto senza malattia vascolare polmonare. Alcuni difetti si potranno chiudere spontaneamente, per lo più quelli di tipo III per l'opposizione della cuspide settale della tricuspide che è vicina al margine inferiore del difetto.

Indicazioni all'intervento

La sopravvivenza nel primo anno di vita è cruciale. Se un bambino supera questo periodo, una correzione elettiva può essere differita in età prescolare. Se tuttavia dovesse insorgere scompenso cardiaco incontrollabile, l'intervento chirurgico è imperativo durante la prima infanzia.

La chiusura di grossi difetti interventricolari in età infantile è stata sostenuta da Sloan, Kirklin, McGoon e altri utilizzando la circolazione extracorporea convenzionale e, più recentemente, da Barratt-Boyes che suggerisce l'ipotermia profonda con arresto totale di circolo. Questa tecnica permette un campo esangue con un cuore fermo e rilasciato, accorcia il tempo di circolazione extracorporea e abbassa l'incidenza di complicazioni metaboliche e respiratorie.

Il bendaggio (*banding*) dell'arteria polmonare come approccio iniziale è una procedura ancora utilizzata, per lo più nei casi di difetti muscolari multipli, in età infantile. La benda intorno al tronco dell'arteria polmonare diminuisce il volume dello *shunt* sinistro-destro, allevia il sovraccarico di lavoro del ventricolo sinistro e generalmente protegge il polmone da alterazioni vascolari progressive. La correzione completa elettiva del difetto interventricolare con lo «sbendaggio» dell'arteria polmonare sarà eseguita all'età di tre o quattro anni. Un bambino che mostri l'instaurarsi di una malattia vascolare polmonare o un difetto di crescita deve essere corretto senza indugi. Tuttavia, molti bambini con grossi difetti, ma ben tollerati, o quelli con difetti di grandezza moderata, hanno indicazione a essere corretti elettivamente in età prescolare. Bambini o adulti in cui la malattia viene diagnosticata per la prima volta a una maggiore età, con difetti grandi ma ben tollerati o difetti di dimensione moderata, hanno indicazione per una correzione immediata.

Per alcuni pazienti l'indicazione all'intervento e il successo chirurgico dipendono largamente dalla gravità della malattia vascolare polmonare. La valutazione più attendibile è ottenuta mettendo in relazione le resistenze vascolari polmonari (RVP) con le resistenze vascolari sistemiche

(RVS). Il valore normale di questo rapporto RVP/RVS è circa 0,25. La malattia vascolare polmonare è lieve per valori compresi tra 0,25 e 0,45, è moderata per valori tra 0,45 e 0,75 ed è severa per valori superiori a 0,75.

I pazienti con difetti interventricolari grandi e malattia vascolare polmonare lieve hanno indicazione all'intervento perché i risultati sono eccellenti e i rischi bassi. Quelli con malattia vascolare polmonare moderata hanno indicazione chirurgica pur avendo un rischio chirurgico lievemente più alto e la frequente persistenza, anche dopo la correzione, dell'ipertensione polmonare. L'intervento è controindicato per quei pazienti con rapporto resistenze polmonari/sistemiche superiore a 0,9 sia per l'alto rischio operatorio, sia per il poco, o nullo, miglioramento dopo la chirurgia.

Ancora in discussione è l'indicazione all'intervento per i pazienti con difetti piccoli e pressione arteriosa polmonare normale. Lo scompenso cardiaco non si verifica e il pericolo di un'endocardite batterica non è alto ed è simile a quello di un difetto ampio. Poiché questi pazienti sono sottoposti a intervento chirurgico a cuore aperto con bassa morbilità e praticamente senza mortalità, l'intervento dovrebbe essere eseguito in età prescolare. Le informazioni a nostra disposizione indicano una scarsa possibilità alla chiusura spontanea del difetto dopo questa età.

Intervento chirurgico

Attualmente con una impostazione aggressiva, l'intervento correttivo è di chiusura in prima istanza. Tuttavia, poiché il bendaggio dell'arteria polmonare è una tecnica palliativa ancora usata nei neonati con difetti multipli e scompenso cardiaco, quest'ultima tecnica viene qui di seguito descritta.

1. *Correzione palliativa.* – Il *bendaggio dell'arteria polmonare* è eseguito attraverso una toracotomia laterale sinistra a livello del quarto spazio intercostale. Se è presente un dotto di Botallo pervio, il polmone viene prima retratto anteriormente e la pleura mediastinica è incisa posteriormente al nervo frenico. Il dotto viene isolato, legato con un doppio laccio e diviso. Successivamente il polmone è retratto posteriormente e il pericardio è inciso anteriormente e parallelamente al nervo frenico. Inciso il pericardio viscerale, l'aorta e l'arteria polmonare sono separate l'una dall'altra fino a un livello subito sopra la valvola polmonare e l'origine dell'arteria coronaria destra. L'arteria polmonare è circondata con una fettuccia di Teflon® larga circa 5 mm, fatta passare tra l'arteria polmonare e l'aorta con l'aiuto di un *clamp* ad angolo retto. La fettuccia viene poi stretta, in modo da ridurre il lume del vaso, e temporaneamente assicurata con un *clamp* angolato mentre la pressione in arteria polmonare viene misurata distalmente alla benda. Tale pressione dovrebbe essersi ridotta dal 50 al 75% del valore originale. Anche la pressione ventricolare destra andrebbe registrata. Per mantenere il bendaggio desiderato la fettuccia viene fermata con dei punti a materasso e fissata all'avventizia dell'arteria per prevenirne la possibile migrazione distale. È quindi necessario un periodo di osservazione per accertarsi dell'adeguata funzione cardiaca. Il pericardio è accostato lassamente, viene posizionato un drenaggio pleurico e il torace è chiuso a strati.

La mortalità ospedaliera per questa procedura è del 5-6%. Bisogna ricordarsi che il bendaggio dell'arteria polmonare viene eseguito in neonati con scompenso cardiaco grave. Il rischio operatorio è maggiore se vi sono associate altre malformazioni, come il dotto arterioso, etc. Il decorso postoperatorio richiede necessariamente una terapia intensiva specializzata concentrata sul trattamento dello scompenso cardiaco, sull'assistenza ventilatoria, etc.

Il bendaggio dell'arteria polmonare eseguito con successo permette al paziente di migliorare clinicamente e di attendere un'età e delle condizioni migliori per affrontare la correzione definitiva. La chiusura elettiva del difetto dovrebbe essere eseguita all'età di 3-4 anni.

2. *Intervento definitivo.* – L'*approccio tradizionale* per la chiusura del difetto interventricolare è attraverso una sternotomia mediana longitudinale. Vengono incannulate l'aorta ascendente e le vene cave ed è iniziata la circolazione extracorporea. Vengono utilizzate l'emodiluizione e la normotermia o una lieve ipotermia, a 28 °C. Un aspiratore, passato attraverso il forame ovale, è posto in atrio sinistro per assicurare un campo esangue. L'aorta viene clampata per facilitare ulteriormente un campo operatorio esangue; viene quindi somministrata la soluzione cardioplegica.

Punti importanti che il chirurgo deve considerare sono, la posizione, le dimensioni del difetto e le relazioni con il tessuto di conduzione.

Tradizionalmente, nella maggior parte dei casi, la migliore esposizione si ottiene con un'incisione obliqua nel tratto di efflusso del ventricolo destro. Tuttavia, più recentemente l'approccio transatriale destro è divenuto il preferito.

I *difetti tipo I* vengono chiusi con *patch* in Dacron®, senza rischi di danneggiare il fascio di conduzione. Tuttavia deve essere posta attenzione lungo il bordo superiore del difetto per evitare di danneggiare la valvola aortica. La chiusura mediante *patch* protesico permette di rispettare meglio i normali rapporti anatomici delle vicine valvole aortica e polmonare.

I *difetti tipo II*, i più frequenti, sono generalmente chiusi con un *patch* protesico. Il fascio di conduzione corre lungo il bordo posteroinferiore del difetto: il *patch* viene attaccato prima a questo margine con punti staccati passati da 3 a 5 mm di distanza dal bordo del difetto per evitare il fascio. Preferibilmente questi punti sono posti alla base della cuspide settale della valvola tricuspide e, per evitare lacerazioni, sono rinforzati con una striscia di Teflon® (fig. 2). Il *patch* di Dacron® è quindi fatto scivolare in posizione e fermato definitivamente. Il resto del *patch* è suturato in maniera tradizionale, con una sutura continua in monofilamento 4-0 che è a tratti interrotta. Recentemente abbiamo utilizzato un'unica sutura continua. Qualsiasi punto produca un'alterazione del battito cardiaco è rimosso e riposizionato. La cuspide destra della valvola aortica è vicina al margine superiore del difetto e quindi si deve fare attenzione a non arrecarle danno.

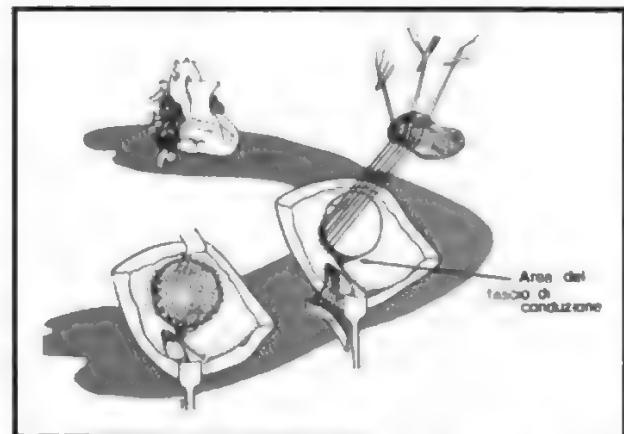



Fig. 2. Chiusura di un difetto interventricolare con un *patch*. Notare la vicinanza del fascio di conduzione. Cfr. testo per la tecnica.

I *difetti tipo III* hanno una forma più triangolare e inevitabilmente si deve ricorrere a un *patch* protesico per la loro chiusura. Poiché il difetto è localizzato più posteriormente ed è parzialmente coperto dalla cuspide settale della valvola tricuspide, l'esposizione può risultare difficile. Il fascio di conduzione decorre lungo il suo margine posteroinferiore. Il difetto viene chiuso con la stessa tecnica e i medesimi accorgimenti usati per correggere i difetti tipo II.

I *difetti tipo IV* sono spesso multipli e difficili da individuare per le sovrastanti trabecole muscolari. La chiusura è meglio eseguita passando profondi punti a materasso dall'interno del ventricolo destro al lato opposto del difetto. Questi punti sono poi stretti su strisce di Teflon® sulla superficie epicardica del cuore.

Indipendentemente dal tipo di difetto, il margine superiore deve essere suturato per ultimo. Prima che questi ultimi punti vengano stretti, si deve eliminare l'aria dal ventricolo sinistro. Ciò viene fatto chiudendo il tubo di aspirazione nel ventricolo sinistro permettendo così alla cavità cardiaca di riempirsi di sangue. Un *clamp* ad angolo retto è fatto passare, dal ventricolo destro, attraverso la parte di difetto rimasta aperta, in aorta. Tale pinza viene poi aperta a comprimere la cuspide coronarica destra contro la parete dell'aorta, contemporaneamente al declampaggio dell'aorta. Con questa manovra il flusso di sangue proveniente dall'aorta sospinge l'aria nel ventricolo destro. La sutura viene quindi stretta e osservata attentamente, a cuore battente, per valutare la presenza di perdite. Possono essere necessari altri punti per completare la chiusura.

Se il paziente è stato sottoposto a un precedente bendaggio dell'arteria polmonare, l'attenzione è ora rivolta verso il tronco della polmonare che viene liberato dal tessuto circostante per esporre la benda. Quest'ultima viene tagliata e rimossa dall'arteria. La rimozione può non essere possibile o desiderabile, se la benda è stata in posizione per diversi anni ed è conglobata nel tessuto fibroso attorno all'arteria polmonare. Se è necessario allargare il tronco della polmonare, viene impiegato un *patch* ellittico di pericardio per chiudere una incisione longitudinale sull'arteria polmonare con una sutura continua in monofilamento di 4-0 o 5-0: talvolta è preferibile l'escissione del segmento bendato ed eseguire un'anastomosi terminoterminale dei due monconi dell'arteria polmonare.

La ventricolotomia destra è chiusa con una sutura continua di monofilamento 4-0. Il ventricolo è riempito di sangue rilasciando i *tourniquets* posti sulle cave e si procede all'eliminazione dell'aria dalla cavità destra prima di ultimare la sutura. Per essere sicuri della completa rimozione dell'aria si solleva la punta del cuore e il ventricolo sinistro è punto con un piccolo ago. La circolazione extracorporea viene sospesa gradualmente, permettendo al cuore di sostenere progressivamente il circolo. L'eparina viene neutralizzata. Gli elettrodi stimolanti vengono di routine fissati all'atrio e al ventricolo destro; viene posizionato un drenaggio e il torace è richiuso a strati.

L'*approccio transatriale destro* per la chiusura del difetto interventricolare, che inizialmente era consigliato per i difetti interventricolari alti in presenza di una malattia vascolare polmonare moderatamente severa, al fine di evitare una malfunzione del ventricolo destro, è ora la procedura di scelta per la chiusura dei difetti di tipo II e tipo III, e per la maggior parte di quelli di tipo IV. Attualmente chiudiamo i difetti interventricolari isolati in maniera simile a quella usata nella correzione della tetralogia di Fallot.

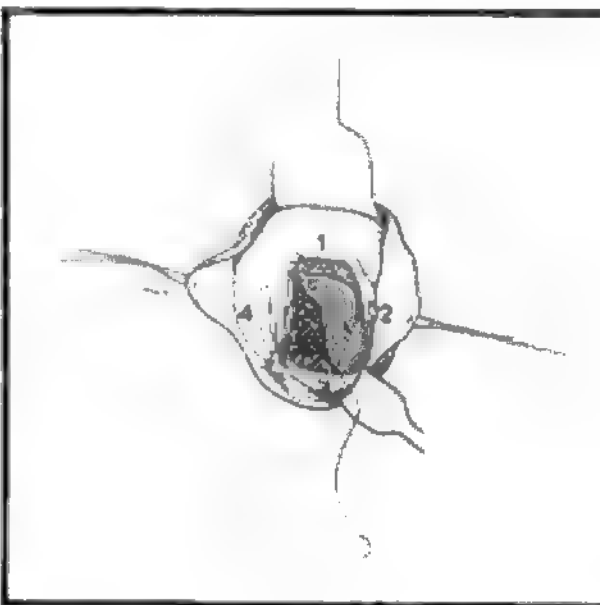
Viene qui di seguito schematizzato l'approccio chirurgico per la chiusura di un difetto interventricolare attraverso l'atrio destro.

Si esegue una sternotomia mediana longitudinale e quindi si procede all'eparinizzazione sistemica, cui fa seguito l'incannulazione dell'aorta ascendente e delle vene cave; il *bypass* aortopolmonare è iniziato a un flusso di 2,2 $l/m^2/$min, abbassando la temperatura corporea del paziente a 28 °C.

Fig. 3. Approccio transatriale destro per la correzione dei difetti interventricolari (DIV). Attraverso una atriotomia obliqua destra vengono retratti i lembi della valvola tricuspide (*freccia*) esponendo il DIV.

Dopo aver chiuso le vene cave, l'atrio destro è aperto con una incisura obliqua dall'auricola destra direttamente alla vena cava inferiore (fig. 3). L'aorta ascendente viene clampata e la soluzione cardioplegica viene infusa in radice aortica. Nel sacco pericardico viene fatta circolare soluzione salina fredda per il raffreddamento topico dell'organo. Con una sonda termometrica, posizionata nell'apice del ventricolo sinistro in vicinanza del setto, si monitorizza la temperatura miocardica, considerando ottimali valori di 10 °C. Una linea di aspirazione, posta nell'atrio sinistro, attraverso il forame ovale, evita la distensione del ventricolo sinistro. L'esposizione del difetto è facilitata mediante punti di trazione in seta, posti sulla parete dell'atrio destro e sulla valvola tricuspide. Esposto il difetto interventricolare, l'anatomia viene accuratamente studiata. Viene quindi ritagliato un *patch* di Dacron® usualmente poco più grande del difetto stesso. La sutura utilizzata deve essere un monofilamento 4-0 con doppio ago, passando il primo punto profondamente nella trabecola settomarginale, «alle ore 11» (fig. 4); altri punti sono passati tra il *patch* di Dacron® e la trabecola; questi punti posti in tensione permettono una migliore esposizione del margine più alto del difetto. Dopo 4-5 passaggi il *patch* è abbassato in posizione eseguendo una trazione su entrambe le estremità della sutura e tenendo il *patch* con una lieve tensione.

Quando il *patch* è in posizione e i punti sono stati ben tirati, viene eseguita una sutura dalla piega ventricoloinfundibolare verso il corpo fibroso centrale. A questo punto la sutura è passata attraverso la cuspide settale della valvola

Fig. 4. Il DIV viene chiuso incorporando un *patch* di Dacron®. La linea di sutura è tracciata, progredendo in senso orario dal quadrante 1 al 2, poi al 3 e al 4. La sutura passa da 0,5 a 1 cm sotto il margine nel quadrante 3 per evitare di danneggiare il sistema di conduzione.

tricuspide e tenuta in tensione con un «mosquito» rivestito di gomma. La seconda parte della sutura è eseguita partendo dalla parte caudale del *patch*, con passaggi relativamente superficiali e a circa un centimetro dal margine del difetto, per evitare danni al fascio di conduzione. Quando la sutura ha raggiunto la base della valvola tricuspide i punti sono fatti passare attraverso la base del lembo, dal *patch* al lembo e viceversa, finché la linea di sutura non raggiunge la prima metà della sutura stessa. A questo punto l'aria viene eliminata dal ventricolo sinistro e la sutura è annodata su un piccolo *pledget*, di pericardio in bambini piccoli e di Teflon® nei più grandicelli. Il declampaggio aortico e la eliminazione dell'aria sono condotti come di routine. L'atriotomia destra è chiusa e l'intervento prosegue come già sopra descritto.

Situazioni particolari

1. *Difetto interventricolare con insufficienza valvolare aortica associata.* – Un difetto interventricolare localizzato nella parte alta del setto può lasciare la cuspide aortica destra senza appoggio. L'insufficienza aortica da prolasso della cuspide coronarica destra non si manifesta prima dei 3-10 anni, è praticamente sempre progressiva, divenendo talvolta la lesione più importante. L'associazione di queste due lesioni modifica la procedura chirurgica; quest'ultima è eseguita tramite una incisione obliqua nell'aorta ascendente, prolungata verso il basso fino al centro del seno aortico non coronarico. Si somministra soluzione cardioplegica direttamente negli osti coronarici. La plastica o la sostituzione della singola cuspide prolassata si è dimostrata tecnicamente difficile e la funzione valvolare aortica a lungo termine si è mostrata insoddisfacente. Quindi, per assicurare una correzione duratura, è necessaria la sostituzione valvolare aortica e la chiusura del difetto settale. Il difetto interventricolare, localizzato nella parte alta del setto al di sotto della cuspide prolassata, può essere chiuso attraverso l'incisione aortica mediante una sutura diretta o un *patch*. Alternativamente la cuspide prolassante può essere ribaltata in basso come un *flap* e suturata sul difetto. Per riparare la valvola aortica malformata viene utilizzato un omotrapianto di valvola aortica impiantato mediante due linee di sutura. Quest'ultimo metodo è stato usato da uno degli autori (Gonzalez-Lavin) con ottimi risultati a lungo termine.

2. *Shunt ventricolo sinistro-atrio destro.* – Osservando il cuore sul suo piano sagittale, l'impianto sul setto atrioventricolare dell'anello della valvola tricuspide è posto più in basso rispetto all'anello mitralico; per tale motivo un difetto localizzato nella parte più alta del setto interventricolare determina una via di comunicazione tra il ventricolo sinistro e l'atrio destro, al di sopra della linea di inserzione del lembo settale della valvola tricuspide. I bambini con questa inusuale malformazione presentano un quadro clinico non distinguibile da quello di un difetto interventricolare piccolo o moderato. Indizi per la diagnosi sono l'ingrandimento dell'atrio destro alla radiografia del torace e un blocco di primo grado sull'ECG. Il cateterismo cardiaco e l'aortografia consentono la diagnosi. La correzione è eseguita attraverso l'atrio destro; qualche volta, per la chiusura di questo difetto, è necessario ricorrere a un *patch*.

Risultati e complicazioni

La mortalità ospedaliera per i pazienti sottoposti a chiusura elettiva di un difetto interventricolare isolato è direttamente correlata al grado di malattia vascolare polmonare. Per i pazienti con malattia vascolare polmonare assente o lieve la mortalità operatoria è circa del 2%. La mortalità sale al 5% nei pazienti con malattia vascolare polmonare moderata e al 10% in quelli con malattia polmonare severa. Un pregresso bendaggio dell'arteria polmonare è predittivo di una procedura più difficile e può gravare sulla mortalità.

La mortalità nei bambini piccoli e in condizioni cliniche critiche sottoposti a correzione primaria si distribuisce tra il 2 e il 6%. Essi, necessariamente, richiedono una terapia postoperatoria specializzata per il trattamento intensivo dello scompenso cardiaco e dell'insufficienza ventilatoria, etc.

Durante la convalescenza ospedaliera possono manifestarsi aritmie e blocchi cardiaci transitori quasi sempre controllati con elettrostimolazione artificiale attraverso gli elettrodi impiantati per precauzione durante l'intervento. L'incidenza di blocco cardiaco permanente, che richieda l'impianto di un *pacemaker* definitivo, è dell'1-2%.

Qualsiasi difetto interventricolare residuo o ricorrente è di solito diagnosticato durante il decorso postoperatorio e avviene in meno dell'1-3% dei pazienti. Le indicazioni al reintervento sono le medesime applicate per la correzione primaria. Questi pazienti sono maggiormente soggetti a episodi di endocardite batterica.

I pazienti con correzione completa possono condurre una vita normale, in particolar modo se, preoperatoriamente, la malattia vascolare polmonare era assente o lieve. Quelli con malattia polmonare moderata migliorano, ma possono presentare un test da sforzo patologico. La malattia vascolare polmonare, se severa, può non regredire dopo l'intervento, e può addirittura peggiorare. La valutazione dell'utilità dell'intervento in questi pazienti è tuttora molto discussa.

Canale atrioventricolare comune (III, 828)

Classificazione

Le malformazioni del gruppo del canale atrioventricolare comune andrebbero più precisamente classificate come difetti di sviluppo dei cuscinetti endocardici o difetti del setto atrioventricolare. Esse hanno delle caratteristiche in comune sia con il difetto interatriale sia con il difetto interventricolare, ma vengono considerate come entità clinicamente a se stanti e suddivise in due forme: parziali e complete.

Nella *forma parziale* (o *ostium primum*) i sintomi compaiono in una età precoce e sono più marcati rispetto al difetto interatriale tipo *ostium secundum*. L'esame clinico può essere identico a quello di un difetto tipo *ostium secundum*, incluso l'ampio sdoppiamento del II tono. Alternativamente, per la presenza di una insufficienza mitralica, può essere chiaramente udibile un soffio pansistolico apicale. Occasionalmente l'insufficienza della valvola mitralica può essere severa e il paziente avrà sintomi importanti entro i primi due decenni di vita. Il paziente con insufficienza mitralica lieve o moderata rimane asintomatico per un periodo più lungo. Quando compaiono i sintomi, è presente scompenso congestizio e si sviluppa una malattia vascolare polmonare.

La radiografia del torace mostra i tipici aspetti dello *shunt* sinistro-destro con cuore ingrandito, potendo però essere indistinguibile da altri tipi di difetto interventricolare. L'ECG è spesso patognomonico, con deviazione a sinistra dell'asse elettrico, onda R positiva in DI e una profonda onda S in DIII. Altre caratteristiche, che sono state descritte, sono la P mitralica, il prolungato intervallo P-R e una profonda e bifida onda S in DII. L'ecocardiogramma bidimensionale è diagnostico.

I pazienti con la *forma completa* del canale atrioventricolare comune hanno precocemente segni di una grave ipertensione polmonare e una sintomatologia importante. Se non trattati chirurgicamente questi bambini spesso muoiono per insufficienza cardiaca durante il periodo neonatale o la prima infanzia. L'ipertensione polmonare è la regola e la malattia vascolare polmonare progredisce fino a gradi estremi.

La diagnosi clinica di forma parziale o completa è confermata con l'ecocardiografia bidimensionale e con l'angiografia. La visualizzazione del tratto di efflusso ventricolare sinistro a «collo d'oca» è tipica.

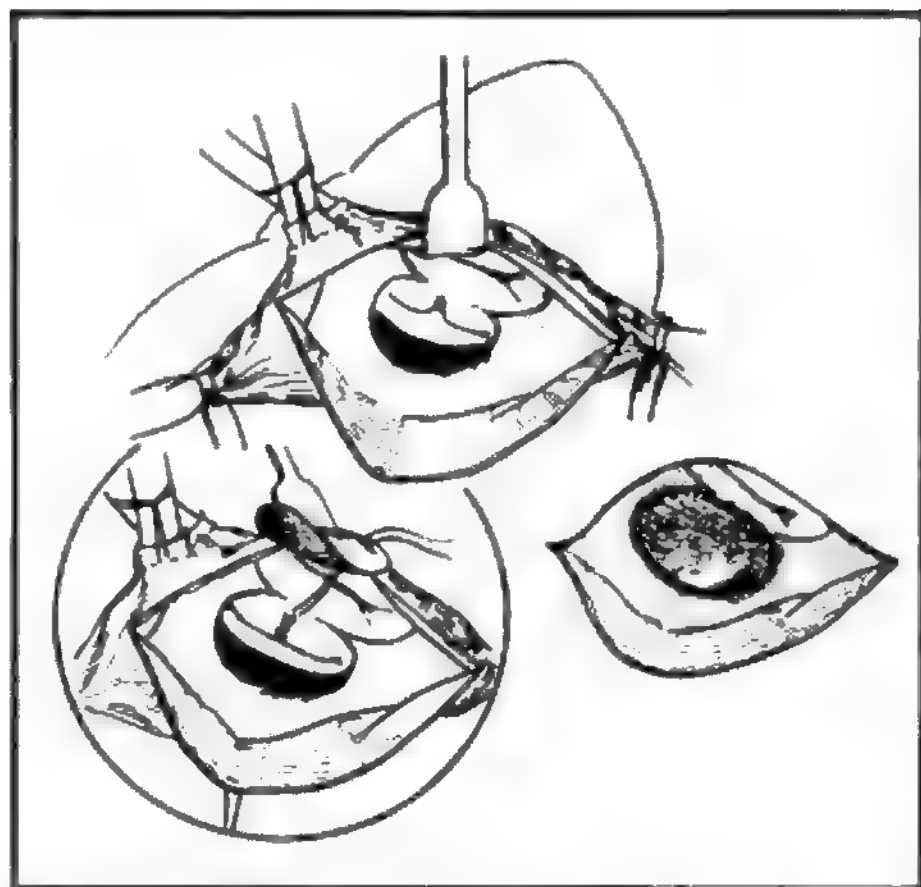



Fig. 5. Canale atrioventricolare parziale e sua correzione.

Indicazioni all'intervento
In considerazione della storia naturale dei pazienti senza trattamento chirurgico e dei risultati incoraggianti dopo correzione chirurgica, l'intervento è indicato per tutti i pazienti con la forma parziale di canale atrioventricolare comune (associato o meno con insufficienza mitralica). L'età ideale per l'intervento è tra i 3 e i 6 mesi.

I pazienti con la forma completa di canale atrioventricolare comune e un rapporto resistenze polmonari/resistenze sistemiche inferiore a 0,9 dovrebbero essere avviati alla correzione chirurgica. Sebbene il rischio operatorio sia più alto che per le forme parziali, i risultati dell'intervento sorpassano di molto la sopravvivenza dei pazienti non operati.

Trattamento chirurgico (forma parziale)
La circolazione extracorporea è preparata con l'incannulazione dell'aorta ascendente e di entrambe le vene cave. Il difetto è chiuso usando un *patch*; il pericardio si è dimostrato per questo fine il materiale di scelta. Prima di chiudere il difetto, viene ispezionata la valvola mitrale e si suturano i margini liberi del lembo settale e anteriore in caso di *cleft* con più punti staccati di monofilamento 4-0. L'ultimo punto alla base della valvola ancora anche il *patch* (fig. 5). Nella chiusura del difetto interatriale tipo *ostium primum* viene usata molta cura nell'evitare di includere nella sutura il fascio di His. Per il terzo anteriore della base della cuspide settale della valvola tricuspide non vi sono pericoli. Nei due terzi posteriori le suture sono passate a punti staccati a materasso, verticalmente mantenendosi vicini alla valvola mitrale. Nella metà superiore del difetto il *patch* di pericardio è suturato in continuo con un monofilamento 4-0. L'aria viene evacuata con cura dalla metà sinistra del cuore; il *bypass* cardiopolmonare è gradualmente sospeso, permettendo al cuore di inserirsi gradualmente nel circolo. In tutti i casi vengono posizionati i fili degli elettrodi stimolanti in maniera usuale.

Trattamento chirurgico (forma completa)
La descrizione da parte di Rastelli delle tre forme di canale atrioventricolare completo ha consentito una miglior conoscenza del trattamento chirurgico di questa malformazione. La parte ventricolare del difetto è chiusa con un *patch* di Dacron®; la parte atriale è chiusa con un *patch* di pericardio. Il punto essenziale del trattamento chirurgico della forma completa consiste nel suturare il *patch* atriale al margine più basso del difetto senza alterare le posizioni delle valvole atrioventricolari. In alcune varietà, come la III, il lembo anteriore comune andrebbe diviso e poi suturato al *patch* di pericardio, per evitare stiramenti in basso delle cuspidi.

Complicazioni
Attualmente, essendo l'anatomia e le tecniche operatorie ben stabilite, il blocco cardiaco, la bassa portata e l'insufficienza respiratoria sono complicanze rare dopo la chirurgia. Tutti i sopravvissuti hanno una insufficienza minima delle valvole atrioventricolari, ma nella maggior parte dei casi il risultato è buono.

Coartazione aortica (III, 849)
La coartazione dell'aorta è una condizione in cui vi è un'area di restringimento od occlusione del lume aortico, di solito posta appena distalmente all'arteria succlavia sinistra, nella regione del legamento arterioso (chiamata anche iuxtaduttale) (fig. 6). La stenosi è più spesso localizzata, ma talvolta interessa invece un lungo segmento dell'aorta. Raramente, può essere prossimale all'arteria succlavia o più distale, come a livello del diaframma.

Associate alla coartazione possono esservi lesioni congenite della valvola aortica. Possono coesistere aneurismi del quadrilatero di Willis che possono essere responsabili di emorragie intracraniche.

In alcuni casi, particolarmente nei neonati, la circolazione della parte distale del corpo è sopperita da un dotto arterioso ad alta pressione. In questo tipo di coartazione denominato preduttale, la metà inferiore del corpo ha una saturazione del sangue arterioso lievemente ridotta.

Gli elementi fondamentali per la diagnosi clinica di coartazione dell'aorta sono rappresentati, nei pazienti giovani, dall'assenza o dalla marcata riduzione dei polsi femorali, con o senza ipertensione arteriosa. Confermano la diagnosi l'ipertensione arteriosa agli arti superiori e l'evidenza di un

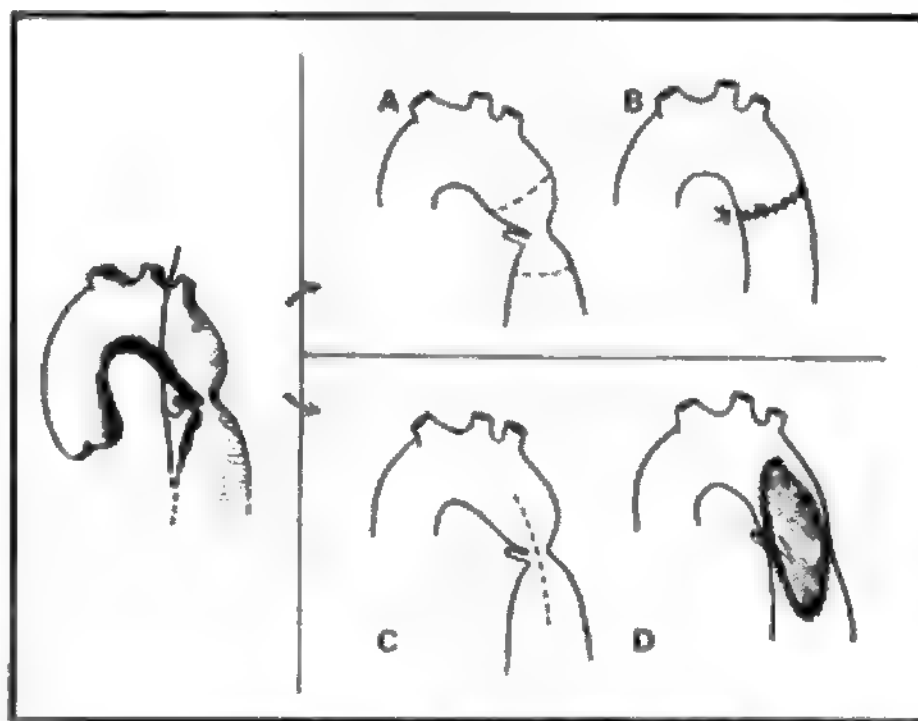



Fig. 6. *A sinistra*: classica localizzazione della coartazione aortica. Notare la vicinanza dei nervi vago e laringeo ricorrente. *A* e *B*) resezione e chiusura con sutura diretta; *C* e *D*) interposizione di un *patch* per la correzione chirurgica.

circolo collaterale all'esame obiettivo o radiografico del torace. Il tipico segno dell'incisione costale da arterie intercostali dilatate non compare prima degli 8-10 anni. Quando la diagnosi è dubbia sono indicate la T.A.C. e l'aortografia.

Indicazioni all'intervento

Le indicazioni alla correzione per i pazienti con coartazione aortica possono essere suddivise in tre gruppi:

a) neonati che sviluppano una insufficienza cardiaca refrattaria al trattamento medico. L'intervento deve venir eseguito d'urgenza;

b) pazienti che sviluppano ipertensione severa e ipertrofia ventricolare sinistra ingravescente nella prima infanzia. L'intervento andrebbe eseguito tra i 4 e i 6 anni per proteggere il ventricolo sinistro;

c) pazienti con coartazione asintomatici.

Nei neonati e nei bambini piccoli con scompenso cardiaco, la correzione della coartazione deve essere intrapresa senza indugio. Il *flap* di succlavia è la procedura di scelta. La correzione elettiva è indicata nei bambini più grandi e nei giovani con età compresa tra gli 8 e i 12 anni, quando l'aorta ha raggiunto uno sviluppo accettabile, per cui i risultati a lungo termine sono migliori.

Tecnica operatoria

L'intervento viene eseguito attraverso il IV spazio intercostale sinistro. Tutti i vasi recisi durante la toracotomia sono legati con suture non riassorbibili. Il polmone è retratto anteriormente e inferiormente con tamponi umidi. La pleura mediastinica è incisa longitudinalmente, al di sopra dell'aorta discendente, dall'origine della succlavia ad alcuni centimetri al di sotto della coartazione. Durante questa fase si lega e si seziona la vena intercostale superiore.

La dissezione si inizia in vicinanza della coartazione; l'aorta viene liberata dai tessuti circostanti lungo tutta la sua circonferenza per un tratto compreso tra l'arteria succlavia superiormente e il secondo paio di arterie intercostali inferiormente. Il legamento arterioso è legato e diviso. L'aorta viene circondata con fettucce ombelicali e, dopo aver ben mobilizzato tutto il tratto coartato, si applicano dei *clamps* vascolari prossimalmente e distalmente alla coartazione.

La *procedura classica* consiste nell'escissione del tratto coartato con anastomosi terminoterminale dei due monconi aortici (fig. 6, *A*, *B*). Ciò è ottenuto mediante l'accostamento delle due estremità sezionate dell'aorta. L'anastomosi è eseguita con una sutura continua in monofilamento 4-0 sulla parete posteriore e a punti staccati e a «figura di 8» su quella anteriore. Dopo completamento dell'anastomosi, si apre l'angiostato distalmente e, se presenti sanguinamenti attivi, vengono applicati altri punti di sutura.

Recentemente questa tecnica è stata modificata. Dopo mobilizzazione dell'aorta e applicazione dei *clamps* vascolari, il dotto è legato e sezionato. Viene fatta una incisione longitudinale da 3 a 5 cm in lunghezza, in relazione alle dimensioni del vaso e all'estensione della coartazione. Il diaframma della coartazione è escisso. Per allargare il lume sufficientemente sì da evitare un gradiente residuo, è interposta nell'incisione un losanga in Goretex® di 5×3 cm, fissata con una sutura continua in monofilamento 4-0 (fig. 6, *C*, *D*). Noi consideriamo questo approccio più semplice e facile da eseguire. È raccomandato in molti casi, ma in particolare nei bambini con coartazioni lunghe quando un eventuale *flap* di succlavia non basterebbe per coprire l'intera lunghezza della coartazione.

L'*aortoplastica con flap di succlavia* è eseguita attraverso una toracotomia sinistra al IV spazio intercostale. Il polmone sinistro è retratto anteriormente: viene eseguita una incisione longitudinale nella fascia toracica destra al di sopra dell'aorta ed estesa in alto sopra l'arteria succlavia fino all'arteria vertebrale e in basso 3-4 cm caudalmente al dotto arterioso. La pleura mediastinica è incisa e l'aorta viene mobilizzata. Il dotto arterioso viene legato. L'arteria succlavia è doppiamente legata a livello dell'origine dell'arteria vertebrale. L'aorta viene clampata con angiostati nel tratto dell'arco, tra l'origine dell'arteria carotide sinistra e dell'arteria succlavia sinistra. L'aorta discendente è clampata con *clamps* angolati in modo da occludere anche le arterie intercostali che originano in vicinanza della coartazione. L'aorta viene incisa con una lama n. 11 cominciando dal basso, iniziando su di un tratto di aorta sano ed evitando così la possibilità di stenosi residue. L'incisione è estesa in alto attraverso il segmento coartato, attraverso l'istmo e lungo il bordo laterale dell'arteria succlavia che viene poi sezionata al livello della legatura (fig. 7). Se al livello della coartazione è presente uno sperone di proliferazione intimale questo è completamente asportato. La estremità distale dell'arteria succlavia sezionata è ribaltata verso il basso a coprire l'incisione aortica. Per ancorare il *flap* di succlavia all'estremità più distale dell'incisione aortica vengono usati dei punti di repere in monofilamento sottile. Vengono quindi eseguite due suture partendo prossimalmente e proseguendo su entrambi i lati del *flap* verso il basso fino a incontrare i punti di repere precedentemente passati. La sutura viene fatta utilizzando Prolene® 6-0 o 7-0, a seconda dell'età del bambino. Dopo il completamento dell'aortoplastica, il *clamp* aortico distale viene rilasciato per primo così da spurgare l'aria che passa facilmente attraverso la rima di sutura. Prima di declampare l'aorta prossimale, se necessario, sono passati ulteriori punti staccati.

L'attento monitoraggio della pressione sistemica è sempre indicato; se è presente un punto di sanguinamento o si manifesta ipotensione arteriosa può essere necessario riclampare l'aorta prossimale. Dopo aver assicurato l'emostasi, sono strettamente riaccostate la pleura mediastinica e la fascia endotoracica. Un drenaggio pleurico viene posizionato prima della chiusura del torace.

In quei casi con segmenti dell'aorta discendente atresici, può essere necessaria una protesi tubolare di Dacron® o Teflon®.

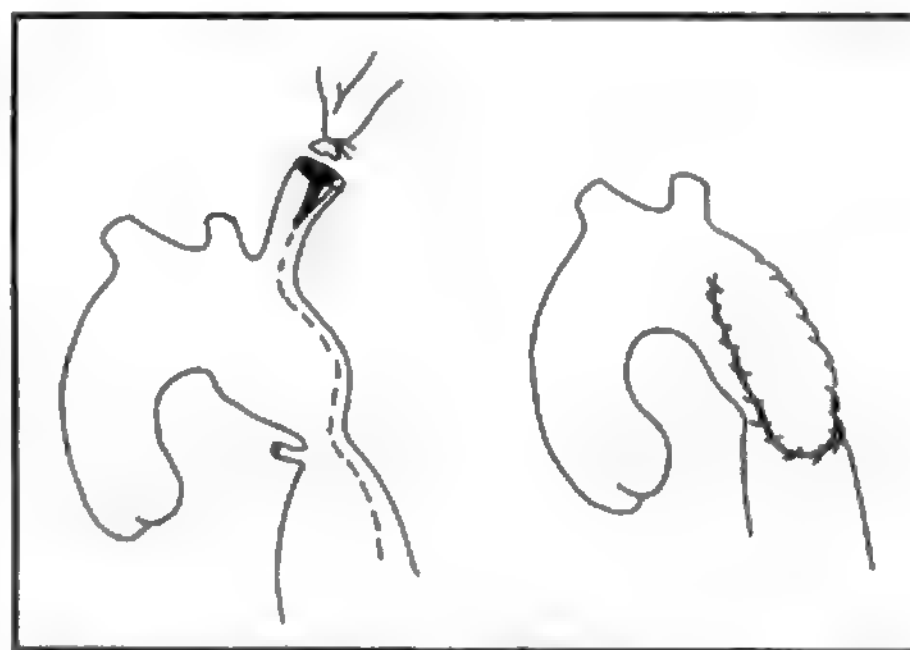



Fig. 7. *Flap* di succlavia per correzione della coartazione aortica. L'arteria succlavia è legata dopo controllo prossimale e distale della coartazione aortica. L'aorta è incisa e il diaframma fibroso è rimosso. L'arteria succlavia è portata in basso e suturata all'aortotomia come un *patch*.

Complicazioni

Oggi il sanguinamento postoperatorio è evenienza rara e, nella maggior parte dei casi, è dovuto a lesione di un ramo di un vaso intercostale, attraverso i punti per la chiusura del torace. L'ileo postoperatorio è frequente e dovrebbe essere trattato attentamente perché può determinare un'arterite necrotizzante con gangrena dell'intestino tenue.

Stenosi valvolare polmonare (III, 853)

Recentemente la dilatazione della valvola polmonare mediante valvuloplastica con palloncino è stata realizzata con successo, ma tale tecnica deve essere impiegata in forme lievi di stenosi (v. ANGIOPLASTICA TRANSLUMINALE PERCUTANEA*).

Stenosi aortica congenita (III, 856)

Ostruzioni dell'efflusso ventricolare sinistro possono essere presenti a livello valvolare, sottovalvolare o sopravalvolare e, conseguentemente, si parla di stenosi valvolari, sottovalvolari o sopravalvolari.

Non vi sono cambiamenti sostanziali, sia per quanto concerne la patologia, la diagnosi e le indicazioni all'intervento, rispetto a quanto detto nella stesura della II edizione di questa Enciclopedia (v. CARDIOCHIRURGIA, III, 856). Richiamiamo solo l'attenzione sull'impiego dell'ecocardiografia bidimensionale e sulla tecnica di Doty per la correzione delle stenosi sopravalvolari.

Attualmente infatti, nel caso di *stenosi sopravalvolari*, noi utilizziamo la tecnica di Doty nella quale l'incisione sull'aorta ha forma di una Y rovesciata: un braccio si estende nel seno non coronarico, l'altro verso il seno coronarico destro. Un ampio *patch* in Dacron® tagliato in modo particolare viene suturato nelle due incisioni in modo da allargare la totalità della circonferenza aortica.

Tetralogia di Fallot

Come è noto la tetralogia di Fallot è caratterizzata dall'ampia pervietà interventricolare e dalla stenosi polmonare (figg. 8 e 9).

Per la descrizione delle caratteristiche anatomopatologiche e per l'emodinamica, rinviamo al testo stampato nella II edizione (v. CARDIOCHIRURGIA, III, 832).

Indicazioni all'intervento

In considerazione della storia naturale e della durata della vita nei pazienti con tetralogia di Fallot, l'intervento chirurgico dovrebbe essere eseguito in tutti i pazienti, indipendentemente dalla sintomatologia.

La correzione definitiva intracardiaca, utilizzando la circolazione extracorporea convenzionale, è raccomandata all'età di due anni se le condizioni cliniche del paziente permettono un intervento elettivo. Pazienti giunti all'osservazione per la prima volta a una età maggiore andrebbero indirizzati verso una correzione definitiva.

Un intervento palliativo di *shunt* può essere necessario come primo passo, prima di prendere in considerazione una correzione completa in pazienti con arterie polmonari piuttosto piccole o ipoplasiche. Lo *shunt* contribuisce allo sviluppo dei vasi polmonari e del ventricolo sinistro e ciò permette una correzione definitiva con migliori risultati dopo sei mesi-un anno.

L'ipotermia profonda indotta superficialmente (tecnica di Kyoto) e modificata da Barratt-Boyes facilita la correzione primaria definitiva durante l'infanzia in tutti i difetti intracardiaci correggibili, dando luogo a ottimi risultati. Il raffreddamento di superficie a 24 °C e un breve periodo di «core cooling» a 20 °C con arresto di circolo fino a 60 min

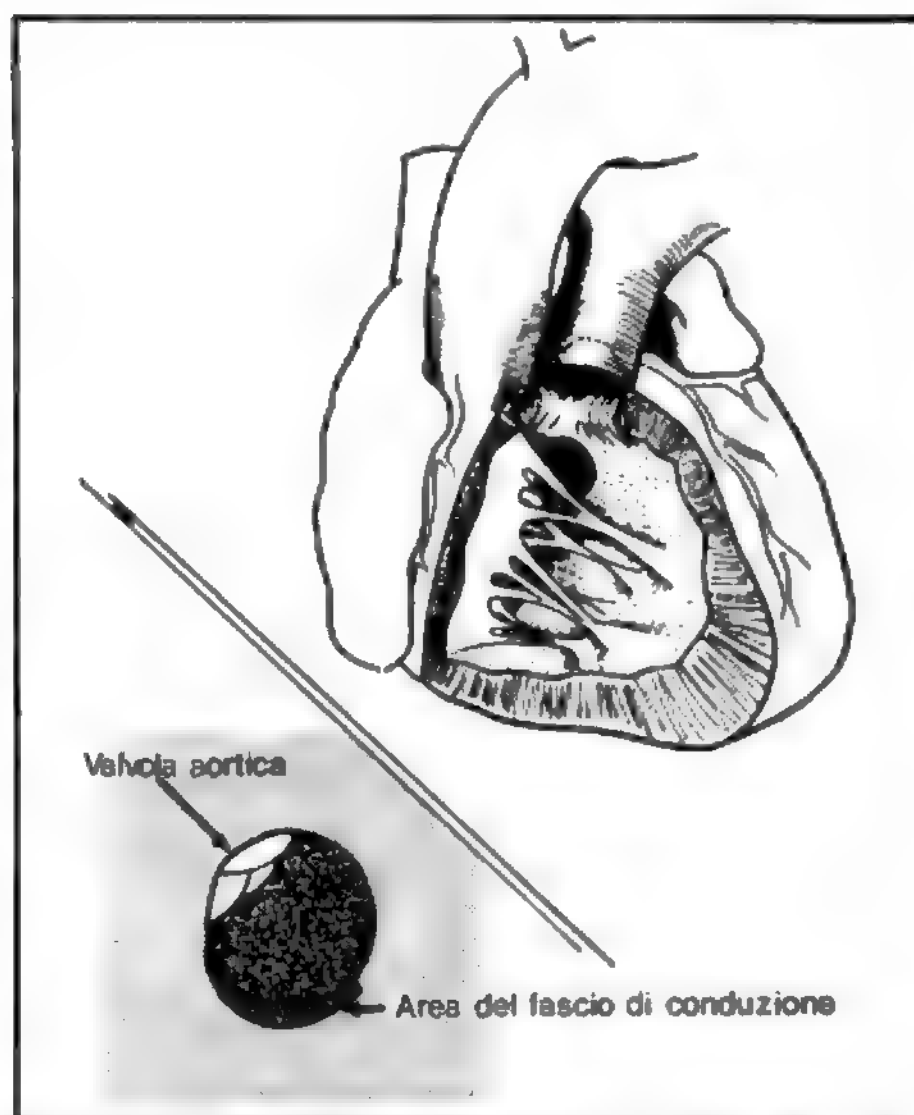



Fig. 8. Anatomia patologica della tetralogia di Fallot. Nel particolare: per la corretta chiusura del difetto interventricolare, sono importanti le relazioni del DIV con la valvola aortica e il tessuto di conduzione.

vengono utilizzati di routine (il «core cooling» è il raffreddamento corporeo eseguito in circolazione extracorporea). Il riscaldamento viene eseguito con la circolazione extracorporea. I vantaggi di questa tecnica comprendono un cuore esangue, rilassato e fermo durante tutto il periodo dell'arresto di circolo, facilitando una correzione accurata e precisa dei difetti intracardiaci nei bambini più piccoli. Oggi la maggior parte dei centri cardiochirurgici utilizza il

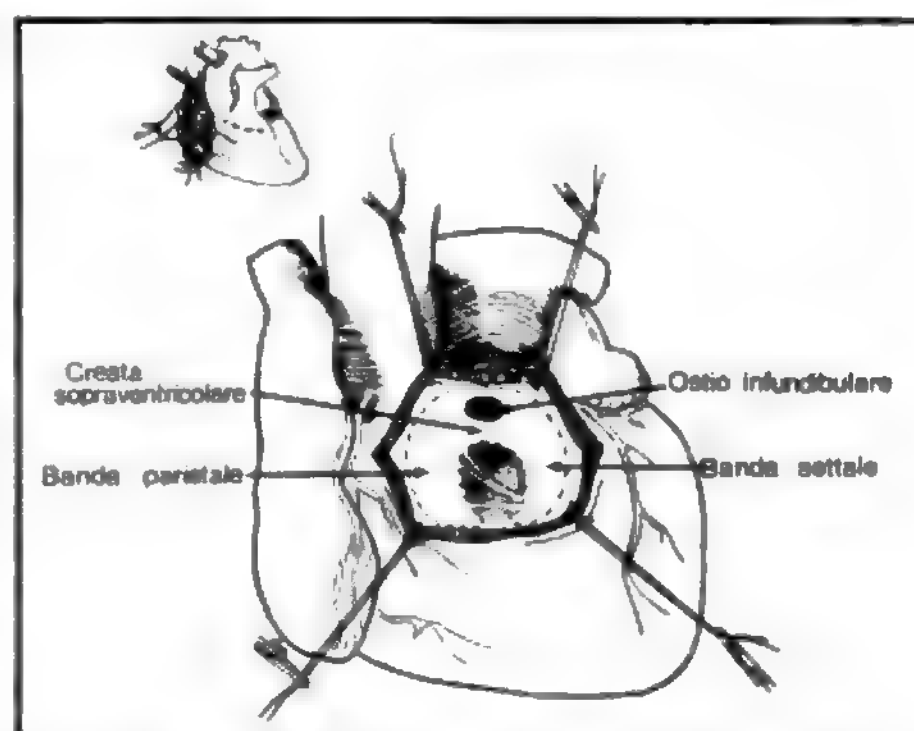



Fig. 9. Riscontro tipico di tessuto muscolare infundibulare e fibroso ostruente nella stenosi muscolare infundibulare. Cfr. testo.

«core cooling» e l'arresto di circolo intermittente quando è necessario. Barratt-Boyes in Nuova Zelanda e Casteneda a Boston utilizzano la tecnica di Kyoto con ottimi risultati.

Interventi palliativi

1. *Scelta della metodica.* – La classica operazione di Blalock-Taussig rimane la metodica di scelta per neonati e bambini che necessitano di un intervento palliativo. Lo *shunt* di Waterston non viene più utilizzato per le alte resistenze polmonari che si sviluppano dopo l'intervento. L'anastomosi di Potts non è più popolare per la difficoltà nel creare uno *shunt* di esatte dimensioni, l'alta incidenza di malattia vascolare polmonare ipertensiva dopo questo *shunt* e la riconosciuta difficoltà nel chiudere lo *shunt* al momento del reintervento.

2. *Tecniche operatorie.* – L'intervento di Blalock-Taussig consiste in una anastomosi, terminolaterale, tra l'arteria succlavia e le arterie polmonari. I vasi da anastomizzare sono raggiunti attraverso una toracotomia posterolaterale, il cui lato dipende dalla posizione dell'arco aortico; ad es., quando l'arco è posto a sinistra viene eseguita una toracotomia destra per l'esecuzione di una anastomosi tra l'arteria succlavia destra e l'arteria polmonare destra. La toracotomia si esegue a livello del letto della IV costa che non viene recisa. Dopo aver aperto la cavità pleurica, il polmone viene retratto inferiormente con delle garze umide e la pleura mediastinica è incisa longitudinalmente al di sopra dell'arteria succlavia destra. L'arteria succlavia è isolata e circondata con un laccio di seta 2-0 che sarà usato per trazione: la dissezione è estesa cranialmente lungo il decorso della succlavia. Quando le prime collaterali dell'arteria vengono identificate, queste sono legate con un monofilamento 3-0 o 4-0 e divise tra le legature; le arterie tireocervicale, costocervicale, mammaria interna e vertebrale sono sezionate in questa maniera, come lo sono anche i rami minori. Si deve fare attenzione a identificare e preservare il nervo vago e il laringeo ricorrente (se viene dissecata la succlavia destra). Prima di sezionare l'arteria succlavia all'estremità distale, l'arteria polmonare viene liberata dal tessuto circostante e isolata nell'estremità superiore e inferiore. Si circonda il vaso con un laccio di seta n. 0 distalmente e prossimalmente per controllare il vaso stesso.

L'arteria succlavia viene clampata vicino alla sua origine e sezionata distalmente all'angiostato. Il moncone distale viene suturato e legato. L'arteria succlavia liberata è portata verso il basso e posizionata con lieve tensione nella posizione in cui si vuole eseguire l'anastomosi con l'arteria polmonare. Si pone un *clamp* vascolare atraumatico, più centralmente possibile, sull'arteria polmonare e questa viene incisa trasversalmente. L'anastomosi tra i due vasi è eseguita a punti staccati con monofilamento 6-0, impiegando tecniche convenzionali di chirurgia vascolare. I *clamps* vascolari e le legature vengono successivamente rilasciati.

Uno *shunt* ben funzionante produce un buon fremito e i vasi polmonari del corrispettivo polmone sono generalmente ben irrorati. La pleura mediastinica viene accostata senza trazione; il torace viene chiuso a strati dopo posizionamento di un drenaggio pleurico.

Qualche volta nei neonati si manifesta la mano fredda dal lato dell'intervento, ma la circolazione collaterale è generalmente buona e le condizioni circolatorie dell'arto migliorano nel giro di due o tre giorni. Nel 10% dei pazienti con uno *shunt* di Blalock si sviluppa una sindrome di Horner.

Una anastomosi funzionante produce un drammatico miglioramento del quadro clinico con aumento della resistenza allo sforzo, riduzione o scomparsa della cianosi e riduzione della policitemia. Tuttavia i segni e i sintomi ritornano dopo un periodo che varia da 3 a 10 anni; ne consegue che la correzione definitiva andrebbe eseguita all'età di 5 anni.

Correzione definitiva

La correzione definitiva della tetralogia di Fallot consiste essenzialmente nella chiusura del difetto interventricolare e nel rimuovere la stenosi polmonare. Precedenti *shunts* palliativi devono essere chiusi al momento della correzione definitiva.

L'operazione viene eseguita attraverso una incisione sternotomica longitudinale mediana. Durante la circolazione extracorporea vengono utilizzate l'emodiluizione e la normotermia o una lieve ipotermia a 28 °C. Poiché alcuni pazienti possono avere ancora degli *shunts* di Potts o Waterston funzionanti, la procedura per chiudere questi *shunts* verrà descritta di seguito.

1. *Chiusura di uno shunt palliativo funzionante.* – Prima di iniziare la circolazione extracorporea, se è presente uno *shunt di Blalock-Taussig destro*, esso viene palpato appena medialmente alla cava superiore dall'interno del sacco pericardico. Dopo aver esposto medialmente l'aorta ascendente e la vena cava superiore, s'incide il pericardio posteriore subito al di sopra dell'arteria polmonare destra. Si libera l'arteria succlavia destra dal tessuto circostante per alcuni centimetri al di sopra della precedente anastomosi, permettendo di circondarla a questo livello con un doppio laccio. Dopo l'inizio della circolazione extracorporea, questi lacci vengono stretti. Quindi si procede con la correzione intracardiaca.

Uno *shunt di Blalock-Taussig sinistro* deve essere legato per via extrapericardica. Si disseca un tunnel, passando sopra l'arteria polmonare sinistra sino ad arrivare all'arteria succlavia. Un tratto dell'arteria succlavia viene liberato dal tessuto circostante e circondato con due lacci di seta, che sono serrati dopo l'avvio della circolazione extracorporea.

Una *anastomosi di Waterston* funzionante, qualora presente, viene chiusa durante la correzione definitiva. Si instaura una circolazione extracorporea di routine, l'aorta ascendente viene clampata prossimalmente all'arteria anonima e l'aorta è incisa al di sopra dello *shunt* aorta-arteria polmonare destra. La comunicazione viene chiusa dall'interno dell'aorta con una sutura continua. L'aortotomia viene quindi chiusa, l'aria è aspirata dall'aorta e l'angiostato rimosso. Si procede quindi alla correzione definitiva.

La chiusura di una *anastomosi di Potts* funzionante, eventualmente presente, è una procedura più complessa. La preparazione al *bypass* cardiopolmonare viene eseguita nella solita maniera con l'eccezione che la incannulazione arteriosa deve essere fatta nell'arteria femorale. Si isolano dal tessuto circostante le arterie anonima e carotide sinistra, vicino alla loro origine, così come un tratto dell'aorta per facilitare il successivo clampaggio dei due predetti vasi. L'arteria polmonare sinistra viene quindi esposta dall'interno del sacco pericardico. Quando il fremito prodotto dallo *shunt* è palpabile esso rappresenta una guida per la successiva individuazione e obliterazione, tramite pressione digitale, della fistola. Se ciò non è possibile, è necessaria una ulteriore dissezione laterale posteriore dell'arteria polmonare, facendo attenzione a non ledere il nervo frenico. Una volta individuato lo *shunt* il suo temporaneo controllo può essere ottenuto comprimendo la parete dell'arteria polmonare sovrastante contro di esso; successivamente l'arteria polmonare sarà incisa in questo punto. Si parte quindi in circolazione extracorporea, l'anastomosi di Potts è occlusa comprimendo il vaso intatto nel punto precedentemente scelto; la temperatura del paziente è abbassata a 24 °C. Un *clamp* viene stretto alla base delle arterie anonima e carotide sinistra, e si esegue l'arresto della macchina cuore-polmoni. Un arresto di circolo in ipotermia profonda a 20 °C può essere usato con sicurezza, cioè senza danni cerebrali, fino a 30 min. L'arteria polmonare sinistra è incisa longitudinalmente al di sopra dello stoma dello *shunt* di

Potts, l'orifizio dello *shunt* è identificato e chiuso con una sutura monofilamento 4-0. L'arteria polmonare sinistra è quindi richiusa; tuttavia prima di riprendere la circolazione extracorporea, l'aria deve essere rimossa dal circolo arterioso. A questo scopo il tubo di aspirazione ventricolare sinistro è avanzato sino al bulbo dell'aorta e si riprende lentamente la circolazione extracorporea applicando una lieve aspirazione al tubo. La pressione di perfusione viene gradualmente aumentata e il tubo è lentamente ritirato nel ventricolo sinistro. Questa manovra permette una buona eliminazione dell'aria poiché il flusso di sangue attraverso l'arteria femorale spinge l'aria nel bulbo aortico permettendone l'aspirazione dal tubo. Le arterie anonima e carotide sinistra sono declampate e il cuore è defibrillato elettricamente. Quindi si procede con la correzione definitiva.

2. *Correzione tradizionale.* – Dopo l'inizio della circolazione extracorporea il ventricolo destro viene inciso obliquamente, subito prossimalmente al livello della porzione caudale del bulbo aortico. I margini dell'incisione vengono divaricati verso l'alto e verso l'esterno con dei punti di trazione. Le bande settale e parietale (fig. 9) vengono separate dalla parete ventricolare e incise, dividendole. Bisogna fare attenzione a non perforare il setto interventricolare quando si lavora sulla banda settale. In questa maniera si riesce a togliere l'ostruzione sul tratto di efflusso del ventricolo destro, nella maggior parte dei casi. Si asportano con molta attenzione sottili strisce di muscolo dalla cresta sopraventricolare, assottigliandola.

Se è presente una stenosi valvolare polmonare, la valvola può facilmente essere esposta dal ventricolo destro aperto, permettendo la divisione delle commissure.

L'attenzione viene poi rivolta al difetto interventricolare. L'esposizione chirurgica è migliore se si retrae verso sinistra con un piccolo divaricatore il bordo dell'incisione ventricolare. Il difetto è sempre chiuso con *patch* di Dacron®, tagliato nella misura e nella forma del difetto. Il *patch* viene attaccato prima al margine posteroinferiore del difetto con punti staccati a materasso in monofilamento 3-0 o 4-0 posti a 3-5 mm dal margine del difetto, per evitare di danneggiare il sistema di conduzione. Noi preferiamo passarli nella base della cuspide settale della tricuspide incorporando nella sutura una striscia di Teflon®, prevenendo così possibili lacerazioni. Per il resto della circonferenza viene usata una sutura continua in monofilamento 3-0, tenendosi ben lontani dal margine del difetto nella zona di decorso del fascio di His. A ogni passaggio del filo di sutura si deve porre attenzione all'ECG; se si manifesta una qualsiasi alterazione nel passare o tirare un particolare punto, questo deve venir rimosso e posto in una zona diversa.

La parte più alta della pervietà è chiusa facendo attenzione a non danneggiare la valvola aortica. Prima di tirare l'ultimo punto, l'aria è spurgata dal ventricolo sinistro che viene riempito di sangue. Un *clamp* ad angolo retto viene fatto passare, dal ventricolo destro ancora aperto, attraverso il difetto, nell'aorta e aperto in modo da comprimere la cuspide coronarica destra contro la parete aortica. Contemporaneamente, l'aorta viene declampata, in modo da spingere il sangue e l'aria nel ventricolo destro. Il difetto viene definitivamente chiuso controllando che non vi siano gemizi di sangue attraverso la sutura. Possono essere necessari punti aggiuntivi per ottenere la chiusura completa del difetto.

Il ventricolo destro viene chiuso con una sutura continua, curando l'eliminazione dell'aria prima della chiusura completa. La circolazione extracorporea viene interrotta gradualmente, permettendo al cuore di sostenere il circolo. L'azione dell'eparina verrà neutralizzata se le pressioni intracavitarie sono soddisfacenti. Vengono posizionati i fili degli elettrodi stimolatori atriali e ventricolari e il torace è chiuso inserendo un drenaggio nel cavo pleurico.

La correzione si ritiene ottimale se, alla fine della circolazione extracorporea, la pressione sistolica di picco del ventricolo destro è meno del 60% di quella del ventricolo sinistro e la pressione in atrio sinistro è più alta di quella in atrio destro.

Situazioni particolari

1. *Stenosi polmonari residue.* – La misurazione delle pressioni intracavitarie alla fine della circolazione extracorporea può indicare la necessità di misure addizionali atte a ridurre la pressione sistolica del ventricolo destro. Se l'intervento è stato eseguito in maniera perfetta, la stenosi residua sarà localizzata subito prossimalmente all'anello della valvola polmonare, e sarà possibile allargare il tratto di efflusso del ventricolo destro inserendo un *patch* di pericardio.

Si esegue una incisione verticale iniziando dall'infundibolo del ventricolo destro e, attraversando l'anello valvolare, l'incisione si prolunga in alto nel tronco della polmonare. La lunghezza dell'incisione varia in accordo alla gravità della patologia. Un *patch* di pericardio viene tagliato in forma ovoidale e di dimensioni tali da allargare il tratto di efflusso del ventricolo destro, senza però renderlo aneurismatico. La larghezza media del *patch* nel punto più largo è di 2-3 cm. La superficie liscia del pericardio deve essere rivolta verso l'interno del tratto di efflusso. Il *patch* è tenuto in posizione con dei punti di ancoraggio a ogni angolo facendo in modo che la parte più larga del *patch* sia a livello della congiunzione tra ventricolo destro e arteria polmo-

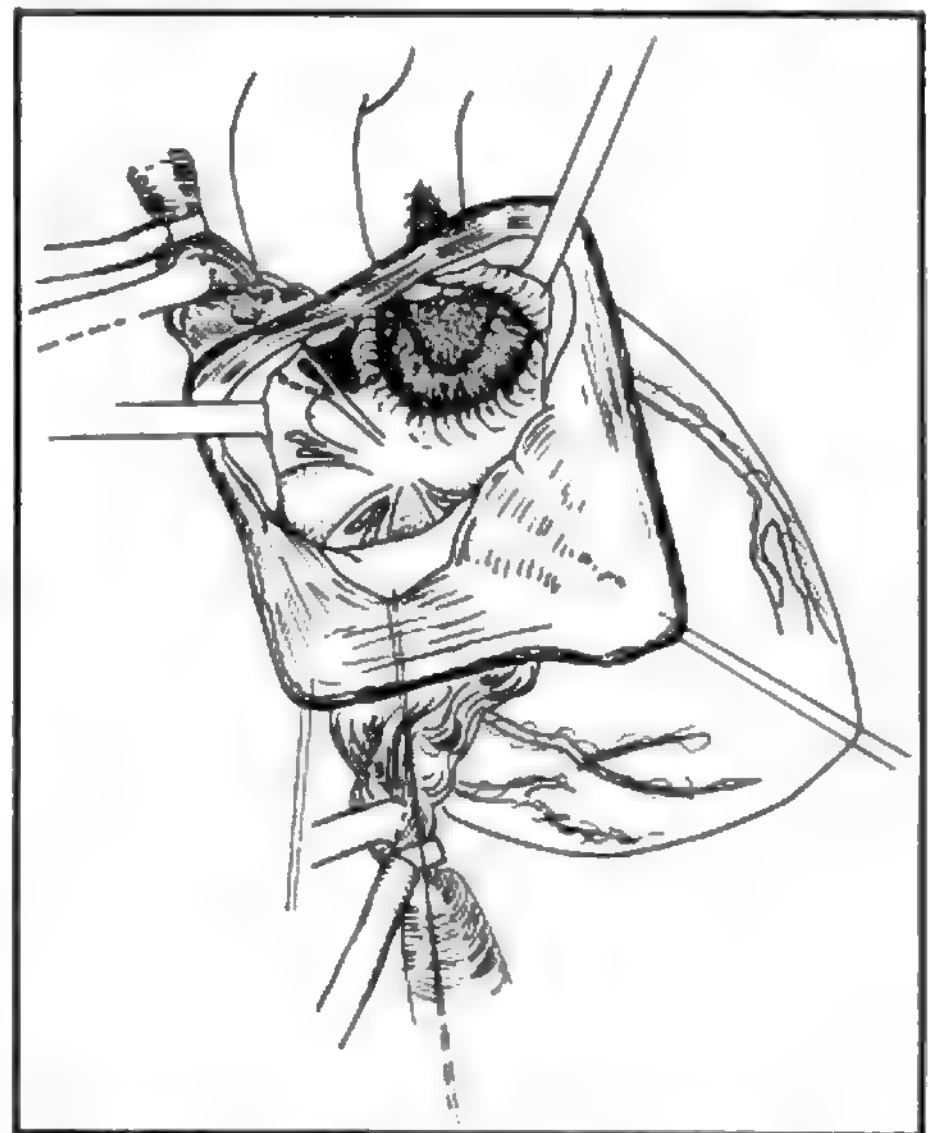



Fig. 10. Correzione della tetralogia di Fallot con approccio transatriale destro. Notare che la valvulotomia polmonare e la resezione infundibolare sono state eseguite attraverso l'arteria polmonare ed è stato utilizzato un *patch* di pericardio per allargare l'*anulus* dell'arteria polmonare. Viene eseguita una atriotomia destra, la valvola tricuspide viene retratta esponendo il difetto interventricolare e le bande parietale e settale ipertrofiche.

nare. La sutura con un filo a doppio ago viene iniziata all'angolo distale e proseguita su entrambi i lati del *patch*, fino a congiungersi.

La procedura dell'allargamento del tratto di efflusso con un *patch* di pericardio provoca una insufficienza valvolare polmonare. Poiché una valvola polmonare competente produce un migliore risultato a distanza, quando c'è indicazione ad allargare il tratto di efflusso del ventricolo destro preferiamo sostituire la valvola polmonare e un tratto di arteria polmonare con un *omotrapianto di valvola aortica* il quale comprenda un tratto di aorta ascendente e la cuspide anteriore della valvola mitrale.

2. *Approccio transatriale destro.* – L'approccio tradizionale per la correzione della tetralogia di Fallot può causare a distanza delle aritmie ventricolari e una disfunzione del ventricolo destro, alterazioni messe in relazione con la ventricolotomia destra. Al fine di prevenire tali danni è stata raccomandata da Binet e da altri AA. una correzione della tetralogia di Fallot *senza* ventricolotomia destra. Una incisione atriale destra con o senza una minima ventricolotomia attraverso l'arteria polmonare è l'approccio più frequente nei centri cardiochirurgici americani e francesi. Il cuore è esposto con una sternotomia mediana. Il tronco della arteria polmonare viene separato dall'aorta. Si isola quindi lo *shunt* sistemico-polmonare. Dopo eparinizzazione sistemica e incannulazione dell'aorta ascendente e delle vene cave si parte in circolazione extracorporea con flussi pari a 2,2 l/min/m^2. Si inizia a raffreddare e si chiudono le vene cave. L'atrio viene inciso obliquamente. Creando una comunicazione interatriale attraverso il forame ovale, si posiziona in atrio sinistro un tubo per la decompressione del cuore. L'aorta ascendente viene clampata e la cardioplegia fredda con sangue è infusa nel bulbo aortico. Una soluzione salina fredda e ghiaccio sono usati topicamente per il mantenimento di una temperatura miocardica di 10 °C. Una sonda termometrica posta nell'apice del ventricolo sinistro, vicino al setto, monitorizza la temperatura per una ottimale protezione miocardica. La soluzione cardioplegica viene reinfusa ogni 30 min o quando la temperatura miocardica raggiunge i 18 °C.

L'arteria polmonare viene incisa longitudinalmente fino a raggiungere l'*anulus*. Dopo aver aperto la valvola polmonare stenotica, si cerca di esporre le bande muscolari che ostruiscono il tratto di efflusso. L'*anulus* polmonare viene misurato con dei dilatatori di Hegar e, se ristretto, si prolunga l'incisione al tratto di efflusso del ventricolo destro, al massimo per 1 o 2 cm. Si esegue poi la sezione delle bande settale e parietale. L'esposizione è inizialmente facilitata con divaricatori delicati, quali quelli da chirurgia palpebrale. La resezione muscolare nell'infundibolo è eseguita con una lama n. 15 ed è iniziata nella zona anteriore, la più sicura. La resezione procede inizialmente verso sinistra, terminando all'attacco del setto interventricolare, e poi verso destra; si divide anche l'inserzione parietale del setto infundibolare alla parete libera del ventricolo destro. Una volta ottenuta tutta la possibile resezione attraverso l'arteria polmonare, una ulteriore liberazione della via di efflusso del ventricolo destro è ottenuta attraverso l'atrio destro e la valvola tricuspide (fig. 10). Alcuni punti di repere sono posti sulla parete dell'atrio destro e sulle cuspidi della valvola tricuspide. Questa manovra permette di esporre il resto dell'estremità parietale dell'infundibolo. Viene rimosso ciò che rimane delle bande settale e parietale e anche una larga parte della banda moderatrice ipertrofica. La valutazione del trattamento sul tratto di efflusso viene eseguita mediante dei dilatatori di Hegar, facendo riferimento alla tavola di Rowlatt.

Quindi viene chiuso il difetto interventricolare con un

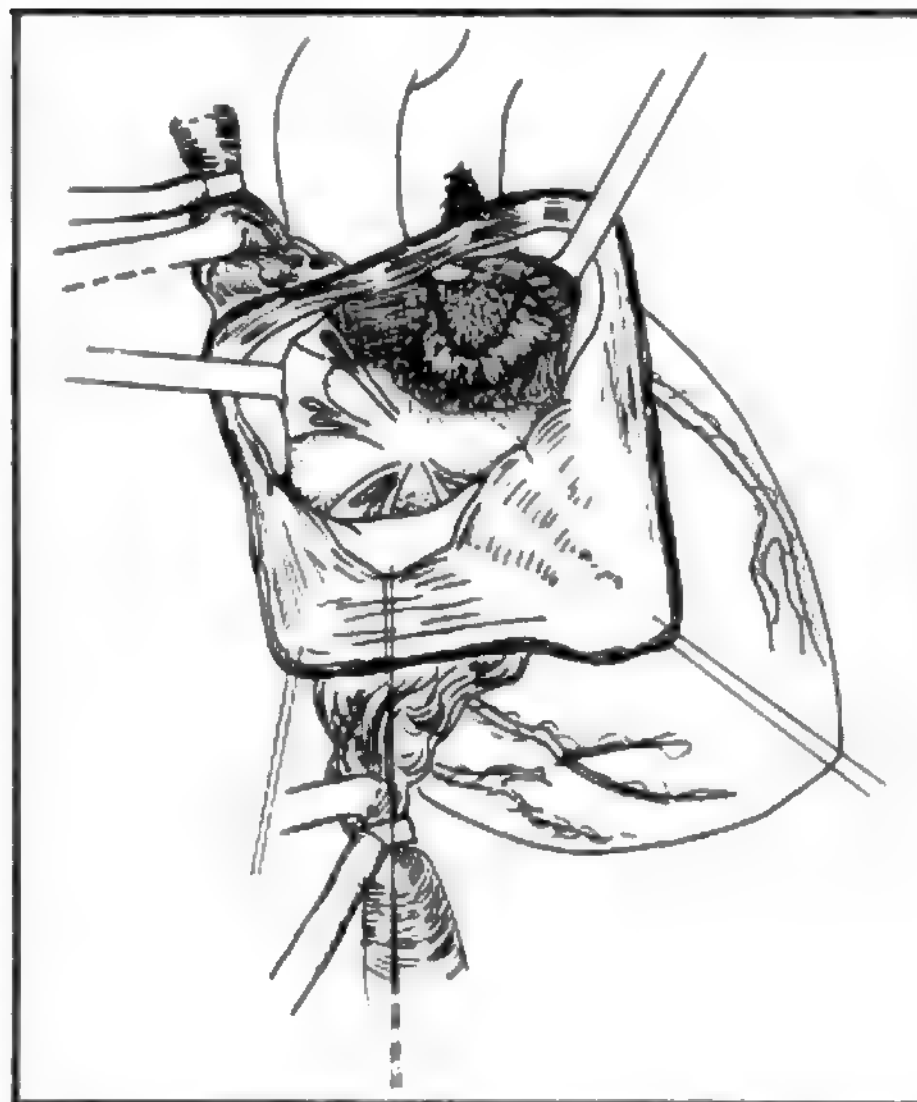



Fig. 11. Le bande settale e parietale ostruenti sono state rimosse, aprendo l'infundibolo. Il DIV verrà chiuso con un *patch* di Dacron®.

patch di Dacron® e una sutura continua in monofilamento 4-0 (fig. 11). La sutura viene iniziata sul setto infundibolare e condotta verso sinistra anteriormente all'*anulus* della valvola aortica. Quando si raggiunge l'area della piega ventricoloinfundibolare, la sutura è fatta uscire attraverso la base della cuspide anteriore della valvola tricuspide. L'altro braccio della sutura serve per attaccare il *patch* di Dacron® al setto trabecolato del ventricolo destro. Si deve far passare la sutura ad almeno 1 cm dal margine posteroinferiore del difetto interventricolare, al fine di evitare danni al sistema di conduzione.

Il riscaldamento del paziente è iniziato appena il difetto è chiuso. Successivamente viene chiusa la comunicazione interatriale. Si esegue una forte aspirazione sull'ago per la cardioplegia, posto sul bulbo aortico e quindi viene declampata l'aorta. L'arteriotomia polmonare viene poi chiusa o con sutura diretta o, se l'*anulus* della polmonare è piccolo (in base alla tavola di Rowlatt), con l'interposizione di un *patch* di pericardio. L'atrio destro è chiuso con monofilamento in sutura continua e le cave sono aperte. Quando riprende l'attività cardiaca, il cuore viene spurgato dall'aria e il paziente è «svezzato» dalla circolazione extracorporea, generalmente con un supporto di un farmaco inotropo. Viene misurata la pressione ventricolare destra: se il rapporto tra pressione ventricolare destra e pressione ventricolare sinistra è inferiore a 0,7, la correzione è considerata adeguata. Fili elettrostimolatori atriale e ventricolare destro sono posizionati routinariamente e, dopo l'emostasi, il torace viene chiuso come di routine.

Complicazioni

Il sanguinamento postoperatorio si verifica con maggior frequenza nei pazienti severamente cianotici. Il reintervento è indicato nel sospetto di un tamponamento pericar-

dico o in presenza di un continuo ed eccessivo sanguinamento dai drenaggi toracici.

Attualmente si verifica di rado una dissociazione atrioventricolare postchirurgica. Se ciò si verificasse, il paziente verrà stimolato tramite i fili elettrostimolatori percutanei. Il ripristino del ritmo sinusale avviene generalmente durante il decorso postoperatorio e solo raramente è necessario l'impianto di un *pacemaker* definitivo.

L'incidenza di un difetto interventricolare residuo è di circa il 2%.

Risultati

La mortalità ospedaliera è oggi bassa grazie alle moderne tecniche di circolazione extracorporea, alla protezione miocardica, alle maggiori conoscenze dei chirurghi e alla terapia intensiva postoperatoria: in media essa è inferiore al 5%. La mortalità è correlata alla severità della lesione prima della correzione completa; dopo l'intervento quasi tutti i pazienti sono asintomatici e conducono una vita normale.

Bibliografia

OPERE GENERALI

Cooley D. A., *Techniques in Cardiac Surgery*, 1984, Saunders, Philadelphia.
Doty D. G., *Cardiac Surgery*, 1985, Year Book, Chicago.
Kirklin J. W., Barratt-Boyes B. G., *Cardiac Surgery*, 1986, Wiley, New York.
Stark J., deLeval M. eds., *Surgery for Congenital Heart Defects*, 1983, Grune and Stratton, London.

PERVIETÀ INTERVENTRICOLARE

Arciniegas E., Farooki Z. Q., Hakimi M. *et al.*, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1980, **80**, 921.
Stark J., *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1989, **97**, 1.
Yeager S. B., Freed M. D., Keane J. F. *et al.*, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1984, **3**, 1269.
Wells J. W., Lindesmith G. G., *Ventricular Septal Defect*, in Arciniegas E. ed., *Pediatric Cardiac Surgery*. 1980, Year Book, Chicago, pp. 146, 150.diol., 1984, **3**, 1269.

COARTAZIONE AORTICA

Clarkson P. P., Nicholson M. R., Barratt-Boyes B. G. *et al.*, *Am. J. Cardiol.*, 1983, **51**, 1481.
Cobanoglu A., Teply J. F., Grunkenmeier G. L. *et al.*, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1985, **89**, 128.
Harlan J. L., Doty D. B., Brandt B., Ehrenhaft J. L., *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1984, **88**, 1012.
Hart J. L., Waldhausen J. A., *Ann. Thorac. Surg.*, 1983, **36**, 715.
Kopf G. S., Hillenbrand W., Kleinman C. *et al.*, *Ann. Thorac. Surg.*, 1986, **41**, 425.
Korfler R., Meyer H., Kleikamp G., Birks W., *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1985, **89**, 616.
Metzdorff M. T., Cobanoglu A., Grunkenmeier G. L. *et al.*, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1985, **89**, 235.
Vouhe P. R., Trinquet F., LeCompte Y. *et al.*, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1988, **96**, 557.
Zilmer G., Jones R. A., Peery S. B. *et al.*, *Circulation*, 1986, **74** (II), 125.

TETRALOGIA DI FALLOT

Dielt C., Torres A. R., Cazzaniga M. E., Favaloro R. G., *Ann. Thorac. Surg.*, 1989, **47**, 546.
Gustafson R. A., Murray G. F., Warden H. E. *et al.*, *Ann. Thorac. Surg.*, 1988, **45**, 235.
Hammond J. W. jr., Henry C. L. jr., Merril W. H. *et al.*, *Ann. Thorac. Surg.*, 1985, **40**, 280.
Kirklin J. W., Blackstone E. H., Colvin E. V., McConnel M. E., *Ann. Thorac. Surg.*, 1988, **45**, 2313.
Kirklin J. W., Blackstone E. H., Shimazaki Y. *et al.*, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1988, **96**, 102.
McGrath L. B., Gonzalez-Lavin L., *J. Cardiac Surg.*, 1987, **2**, 37.
McGrath L. B., Gonzalez-Lavin L., *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1988, **96**, 947
Pacifico A. D., Sand M. E., Bargeron L. M., Colvin E. C., *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1987, **93**, 919.

LORENZO GONZALEZ-LAVIN E DONALD N. ROSS

Atresia della tricuspide

Introduzione

L'atresia della tricuspide rappresenta circa il 2% delle cardiopatie congenite ed è caratterizzata dalla mancanza della connessione atrioventricolare destra per atresia o assenza della valvola tricuspide. L'unica via di uscita dell'atrio destro è rappresentata da un difetto interatriale tipo fossa ovale, solitamente ampio, che comunica con l'atrio sinistro e quindi, attraverso la valvola mitrale, con il ventricolo sinistro sottostante. Il ventricolo destro è solitamente ipoplasico, anche se in misura variabile, e ha come unica via di ingresso un difetto interventricolare muscolare che lo connette al ventricolo sinistro. Per quanto riguarda la connessione ventricoloarteriosa esistono due varianti anatomiche a seconda che essa sia concordante o discordante.

a) *Concordanza ventricoloarteriosa*: l'arteria polmonare nasce dal ventricolo destro e l'aorta dal ventricolo sinistro. Comprende circa il 70% dei casi di atresia della tricuspide e di questi il 75% è caratterizzato da un flusso polmonare ridotto per stenosi polmonare valvolare (raramente) o sottovalvolare a livello dell'infundibolo o del difetto interventricolare. Nel 10% dei casi è presente atresia della valvola polmonare con il flusso polmonare dipendente dal dotto arterioso di Botallo o da arterie collaterali maggiori aortopolmonari. Nel rimanente 15% dei casi il flusso polmonare è normale o aumentato.

b) *Discordanza ventricoloarteriosa*: i vasi sono trasposti con l'aorta, solitamente destra, che nasce dal ventricolo destro e l'arteria polmonare dal ventricolo sinistro. La maggior parte di questi casi (65%) non presenta stenosi polmonare valvolare o sottovalvolare a livello del tratto di efflusso ventricolare sinistro mentre può esserci ostruzione sulla via sistemica sotto forma di coartazione aortica (30% dei casi) (Anderson *et al.*, 1977).

La dimostrazione di una potenziale connessione tra atrio destro e ventricolo sinistro sta alla base della disputa tuttora esistente se l'atresia della tricuspide debba essere considerata una variante di cuore univentricolare: se così fosse, il ventricolo sinistro dovrebbe essere chiamato camera principale, il ventricolo destro camera accessoria e il difetto interventricolare forame bulboventricolare (Rosenquist, 1970).

Storia naturale

La storia naturale dei bambini affetti da atresia della tricuspide dipende principalmente dal grado di ostruzione al flusso polmonare. Come abbiamo detto, raramente l'ostruzione è fissa, a livello della valvola polmonare, mentre più spesso è a carico del difetto interventricolare e dell'infundibolo ventricolare destro. In entrambi i casi l'ostruzione è destinata a peggiorare dal momento che il difetto tende alla chiusura spontanea, come è caratteristica dei difetti muscolari, e l'ostruzione infundibolare progredisce col tempo (Rao, 1973).

Ne deriva che i bambini con atresia polmonare e circolazione polmonare dipendente dal dotto arterioso muoiono nelle prime settimane di vita in coincidenza con la chiusura spontanea del dotto arterioso.

I pazienti con flusso polmonare ridotto e vasi normocorrelati sono sintomatici per cianosi dalla nascita e la sintomatologia diviene ingravescente, per i fattori su esposti, per cui il 90% di questi bambini muore entro il 1° anno di vita.

Nei pochi casi in cui il flusso polmonare ridotto è associato a trasposizione delle grandi arterie la prognosi è migliore dal momento che il 50% sopravvive all'età infantile ma comunque il 90% decede entro il 1° decennio di vita. I

bambini con flusso polmonare non ostruito e vasi normocorrelati sono sintomatici nei primi anni di vita per scompenso ma la tendenza alla chiusura del difetto interventricolare e alla stenosi infundibolare produce una palliazione naturale della cardiopatia migliorando la situazione di compenso a spese di una cianosi moderata. Solo il 10% di questi bambini vive oltre il 1° decennio di vita.

Infine i bambini con flusso polmonare non ostruito e trasposizione delle grandi arterie sono gravemente sintomatici per scompenso nei primi mesi di vita e la tendenza alla chiusura spontanea del difetto interventricolare aumenta l'iperafflusso polmonare e riduce la portata sistemica per cui la maggior parte di questi pazienti non supera il 1° anno di vita.

I pochissimi pazienti con storia naturale favorevole che superano il 1° decennio di vita vanno incontro a un graduale deterioramento della funzione ventricolare sinistra da ipossia e sovraccarico di volume cronico. Si instaura infine una vera e propria cardiomiopatia con insufficienza mitralica secondaria e morte entro il 3°-4° decennio di vita (La Corte *et al.*, 1975).

Trattamento chirurgico

Gli interventi chirurgici palliativi hanno lo scopo di modulare il flusso polmonare per consentire la sopravvivenza del bambino fino a un'età in cui l'intervento correttivo sia possibile a rischio minimo.

L'incremento del flusso polmonare viene realizzato creando una anastomosi succlaviopolmonare diretta, secondo Blalock-Taussig, o mediante interposizione di protesi tubulare (Blalock e Taussig, 1945).

In pazienti al di sopra di un anno di vita è preferibile un intervento di derivazione cavopolmonare terminolaterale tra vena cava superiore e arteria polmonare destra (intervento di Glenn modificato) senza interrompere la continuità delle due arterie polmonari (Hopkins, 1985).

Il vantaggio di questa procedura rispetto alla precedente è che tutto il ritorno cavale superiore va a costituire flusso polmonare effettivo perché completamente desaturato; il flusso di sangue sostenuto da una derivazione aortopolmonare è invece parzialmente desaturato e quindi va a incrementare il flusso polmonare totale più che il flusso polmonare effettivo. L'intervento di Glenn modificato non dà sovraccarico di volume ventricolare sinistro dal momento che la quantità di sangue che attraversa la mitrale non aumenta dopo l'intervento, come accade invece nelle derivazioni aortopolmonari.

La riduzione del flusso polmonare viene realizzata mediante il bendaggio dell'arteria polmonare. Nella maggior parte dei casi si tratta di atresia della tricuspide con trasposizione delle grandi arterie.

Una temibile complicanza di questo intervento è la comparsa di ostruzione sottoaortica da chiusura del difetto interventricolare o da restringimento dell'infundibolo. All'intervento correttivo, l'ostruzione sottoaortica va risolta o direttamente, mediante resezione muscolare per ampliare il difetto interventricolare o l'infundibolo, o indirettamente con la creazione di una doppia uscita sistemica dal cuore abboccando il moncone prossimale dell'arteria polmonare sezionata alla radice aortica (Freedom *et al.*, 1977; Penkoske, 1984).

La correzione chirurgica dell'atresia della tricuspide è stata ideata e realizzata da Fontan nel 1969 e si basa sul concetto della correzione monoventricolare secondo il quale l'unica camera pompante è quella sistemica e il flusso polmonare è sostenuto dal gradiente pressorio esistente tra pressione venosa centrale e pressione telediastolica ventricolare sinistra (Fontan e Baudet, 1971).

In realtà i primi a dimostrare sperimentalmente che la pressione venosa centrale era sufficiente a perfondere il letto polmonare erano stati Carlon, Mondini e de Marchi nel 1951 (Carlon *et al.*, 1951). In seguito tale principio era stato applicato clinicamente da Glenn nel 1954: egli aveva realizzato l'anastomosi terminoterminale tra vena cava superiore e arteria polmonare destra come intervento palliativo per cardiopatie cianotiche.

L'intervento di Fontan così come era stato inizialmente descritto prevedeva una derivazione cavopolmonare destra terminoterminale (intervento di Glenn), la connessione mediante condotto valvolato con omoinnesto aortico tra atrio destro e arteria polmonare, la chiusura del forame ovale, il posizionamento di un secondo omoinnesto valvolato allo sbocco della vena cava inferiore e la divisione o legatura del tronco polmonare.

Nel tempo, poi, l'intervento originale è stato notevolmente modificato sia dallo stesso Fontan che da altri AA. Non viene più usata la valvola per la vena cava inferiore, la connessione atriopolmonare viene fatta senza l'uso di omoinnesto aortico, non viene più fatta l'anastomosi cavopolmonare terminoterminale ma semmai quella terminolaterale senza interrompere la continuità delle arterie polmonari (operazione di Glenn modificata). Altra modifica importante è stata quella di utilizzare il ventricolo destro mediante connessione atrioventricolare destra diretta o con interposizione di condotto valvolato. In sostanza è difficile spiegare oggi quello che si intende per intervento di Fontan, tante sono le modificazioni apportate alla tecnica originale (Kreutzer *et al.*, 1973; Björk *et al.*, 1979). In linea di massima si può dire che le varianti sono le seguenti.

a) *Connessione atrioventricolare*: questa tecnica viene impiegata quando il ventricolo destro è di dimensioni tali da poter servire da pompa nella circolazione polmonare. Può essere fatta direttamente (fig. 12) o con l'inserzione di un condotto con o senza valvola all'interno (fig. 13).

b) *Connessione atriopolmonare*: viene effettuata quando il ventricolo destro è severamente ipoplasico o addirittura di routine da alcuni cardiochirurghi che negano l'importanza del ventricolo destro come camera pompante. Anche la connessione atriopolmonare può essere diretta o con interposizione di condotto non valvolato, l'importante è che sia il più ampia possibile e per tale ragione di solito il tronco dell'arteria polmonare viene diviso e la bocca anastomotica viene ampliata incidendo verso l'arteria polmonare destra.

La presenza di trasposizione delle grandi arterie rende l'anastomosi più semplice dal momento che l'arteria polmonare, essendo posteriore, è più vicina all'auricola destra.

L'esperienza pionieristica di Fontan con questo tipo di intervento lo spinse a dettare nel 1977 una serie di criteri guida per la selezione di pazienti ideali, i cosiddetti «dieci comandamenti»:

1) età minima di 4 anni;
2) ritmo sinusale;
3) drenaggio cavale normale;
4) atrio destro di volume normale;
5) pressione media in arteria polmonare minore o uguale a 15 mmHg;
6) resistenze polmonari arteriolari inferiori a 4 U./m^2;
7) rapporto tra il diametro dell'arteria polmonare e dell'aorta maggiore o uguale a 0,75;
8) funzione ventricolare sinistra normale (frazione di eiezione maggiore o uguale a 0,60);
9) valvola mitrale competente;
10) assenza di effetti deleteri da precedenti interventi palliativi.

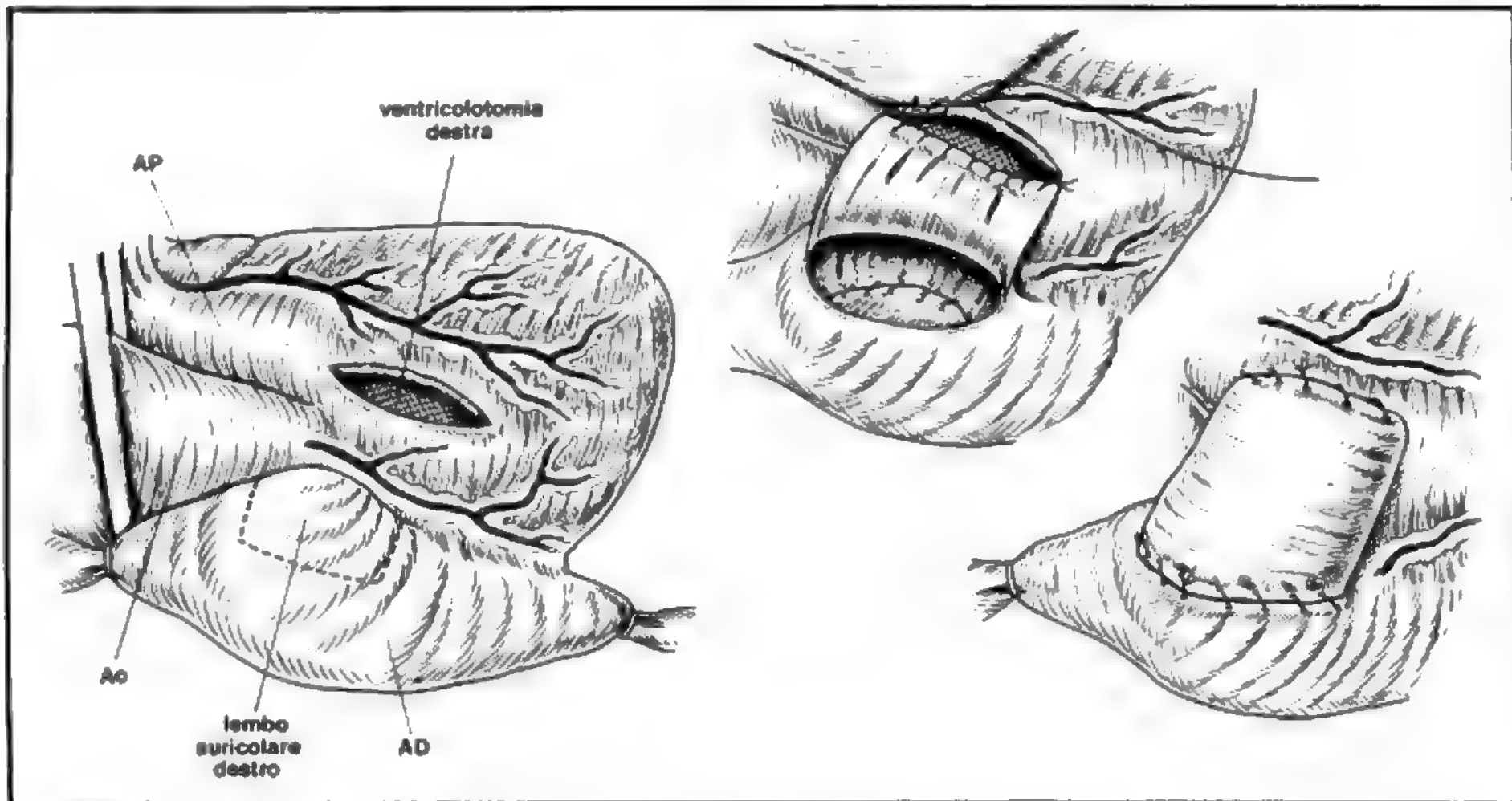



Fig. 12. Atresia della tricuspide: anastomosi atrioventricolare secondo Björk. *A sinistra*: l'auricola destra viene incisa in modo da formare un lembo da suturare direttamente alla ventricolotomia (*al centro*). Il tetto di questa comunicazione viene confezionato con *patch* di pericardio (*a destra*). AD (atrio destro); AP (arteria polmonare); Ao (aorta).

Con il passare degli anni si è visto che l'intervento può avere successo anche in assenza di uno o più dei criteri suddetti, ma in questi casi il rischio operatorio aumenta notevolmente.

Risultati

Il rischio chirurgico dell'intervento di Fontan per questa cardiopatia è al di sotto del 10% e le curve attuariali di sopravvivenza riportate da Fontan dimostrano che l'80% dei pazienti sopravvive a 14 anni di distanza dall'intervento.

Fig. 13. Atresia della tricuspide: anastomosi atrioventricolare con tubo non valvolato (intervento di Fontan modificato). AD (atrio destro); AP (arteria polmonare); Ao (aorta); C (condotto).

Se si escludono i decessi perioperatori, la sopravvivenza a 14 anni è del 90%. Per quanto riguarda la qualità di vita, il 94% è in prima o seconda classe funzionale NYHA (Fontan *et al.*, 1983).

L'elevazione al di sopra della norma della pressione venosa centrale (10-16 mmHg), condizione necessaria per il funzionamento di questo tipo di intervento, è responsabile in alcuni pazienti altrimenti asintomatici di una enteropatia proteinodisperdente (Crupi *et al.*, 1980).

Il meccanismo che sta alla base di questa enteropatia è collegato alla aumentata produzione di linfa nel distretto cavale inferiore per ipertensione venosa e alla compromissione del drenaggio linfatico per ipertensione cavale superiore. Ne deriva una perdita di proteine a livello della mucosa intestinale. Non è stata riscontrata alcuna correlazione diretta tra pressione venosa centrale e insorgenza dell'enteropatia. Se ciò avviene vi è indicazione a «smontare» l'intervento di Fontan.

Trasposizione delle grandi arterie

Introduzione

La trasposizione delle grandi arterie [TGA] rappresenta circa il 7-8% delle cardiopatie congenite ed è caratterizzata da discordanza ventricoloarteriosa, con l'aorta che nasce dal ventricolo destro e l'arteria polmonare dal ventricolo sinistro.

Le due circolazioni, sistemica e polmonare, sono perciò in parallelo e la cardiopatia è incompatibile con la vita se non ci sono sedi di mescolamento fra le due circolazioni a livello interatriale, interventricolare o a livello del dotto arterioso.

L'entità del mescolamento fra le due circolazioni può

variare e dipende dalla grandezza e sede della comunicazione e dalla quantità del flusso polmonare, nel senso che una comunicazione di piccole dimensioni con flusso polmonare ridotto (ostruzione nella via di efflusso ventricolare sinistra) dà luogo a cianosi marcata. A parte la presenza di un forame ovale (o un vero e proprio difetto interatriale) e di un dotto arterioso, la metà dei casi di trasposizione delle grandi arterie non ha altri difetti cardiaci associati (TGA semplice). Quelli più frequenti sono: difetto interventricolare (30%), ostruzione all'efflusso ventricolare sinistro (10%) e la combinazione di entrambe queste malformazioni (10%) (Fyler, 1980).

Storia naturale

I bambini affetti da TGA semplice sono quelli con storia naturale più infausta dal momento che l'80% non sopravvive alla 1ª settimana di vita e solo il 4% al 1° anno di vita (Liebman *et al.*, 1969).

La causa di morte è principalmente l'ipossia grave, spesso precipitata da infezioni polmonari ricorrenti, ma possono verificarsi anche episodi cerebrovascolari legati all'aumentata viscosità del sangue dovuta alla policitemia, soprattutto in seguito a disidratazione. La presenza di un difetto interventricolare migliora la storia naturale dal momento che questo rappresenta una buona sede di mescolamento e in questo caso il 90% dei pazienti sopravvive al 1° mese di vita. Dopo i primi mesi di vita il difetto interventricolare è responsabile di una accelerata progressione della vasculopatia polmonare ostruttiva che già a 6 mesi è severa nel 25% dei casi e nell'80% oltre il 1° anno di vita (Clarkson *et al.*, 1972). Dal momento che la causa di morte è rappresentata dallo scompenso cardiaco congestizio legato all'elevato flusso polmonare, l'insorgenza di vasculopatia polmonare ostruttiva paradossalmente migliora, almeno temporaneamente, la storia naturale tanto che circa il 40% di questi bambini sopravvive al 1° anno di vita ma comunque nessuno sopravvive al 5° anno. La forma più favorevole è la trasposizione delle grandi arterie con difetto interventricolare e ostruzione alla via di efflusso ventricolare sinistra con il 70% di sopravvivenza a un anno di vita e il 30% a 5 anni.

Cenni storici

Il primo approccio chirurgico alla trasposizione delle grandi arterie avvenne agli inizi degli anni '50 da parte di Blalock e Hanlon che idearono un intervento a cuore chiuso atto a rimuovere parte del setto interatriale per aumentare la sede di mescolamento e quindi migliorare l'ossigenazione (Blalock e Hanlon, 1950). Nel 1966 Rashkind riusciva a ottenere tale risultato nel corso di cateterismo cardiaco lacerando il setto interatriale con un catetere a palloncino gonfiabile (Rashkind e Miller, 1966).

La prima correzione chirurgica veniva effettuata da Senning nel 1959 e consisteva nella modifica della direzione interatriale dei ritorni venosi in modo che il flusso delle vene polmonari veniva a connettersi attraverso la tricuspide con il ventricolo destro (sistemico) e quello delle vene cave, attraverso la mitrale, con il ventricolo sinistro (polmonare) (Senning, 1959). La correzione era quindi di tipo fisiologico perché ripristinava le circolazioni in serie, ma non anatomico perché i ventricoli rimanevano invertiti. Nel 1963 Mustard riproponeva lo stesso tipo d'intervento ma la risettazione atriale veniva effettuata con un *patch* di materiale estraneo e non usando le strutture cardiache esistenti (Mustard, 1964) (fig. 14).

Nel 1969 Giancarlo Rastelli ideava un intervento di correzione anatomica della trasposizione delle grandi arterie con difetto interventricolare e stenosi polmonare mediante riconnessione intraventricolare dell'aorta al ventricolo sinistro, divisione e sutura dell'arteria polmonare e ripristino delle continuità tra ventricolo destro e arteria polmonare distale con un condotto valvolato extracardiaco (Rastelli *et al.*, 1969) (fig. 15).

Nel 1975 Jatene correggeva con successo la trasposizione delle grandi arterie con difetto interventricolare mediante correzione anatomica, ovvero transecando alla base e suturando in modo anatomicamente corretto le grandi arterie utilizzando un tubo protesico sulla via polmonare e reimpiantando le arterie coronarie (previa chiusura del difetto interventricolare) (Jatene *et al.*, 1975). In questo modo venivano ripristinate le relazioni anatomiche e il ventricolo sinistro ritornava a essere il ventricolo sistemico.

Nel 1981 Lecompte perfezionava l'esecuzione tecnica di

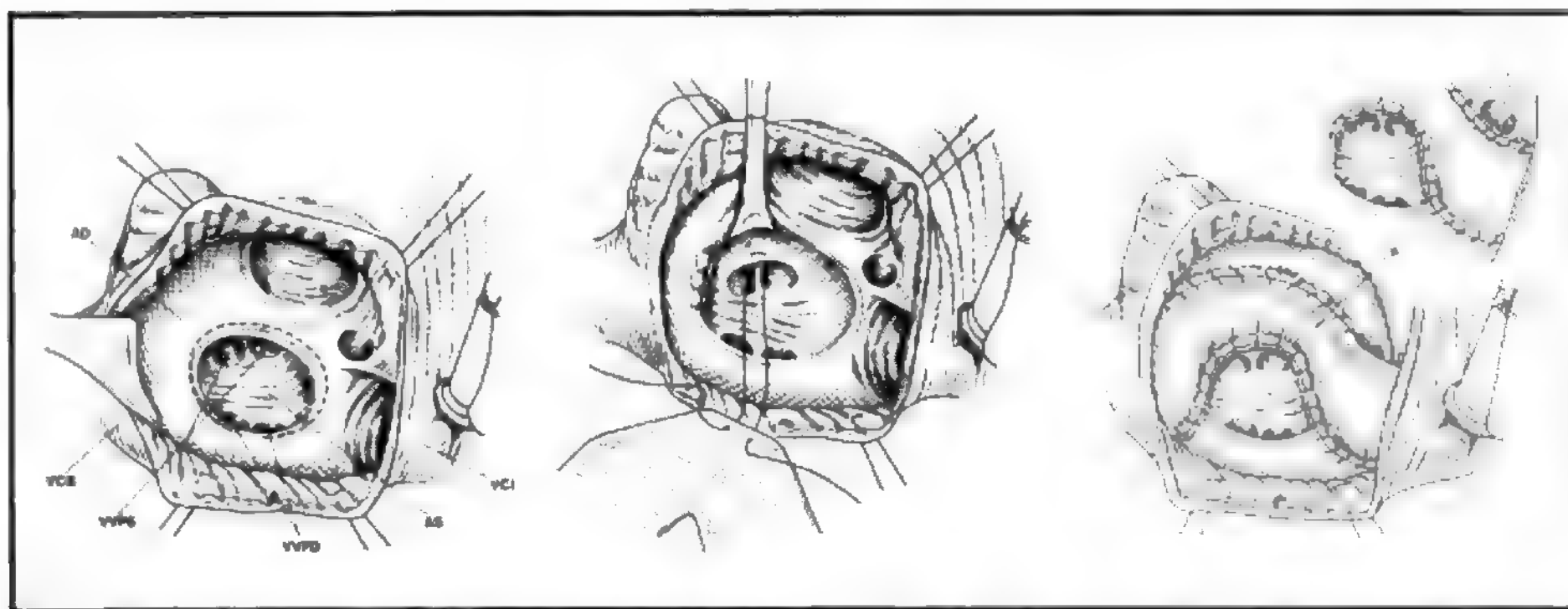



Fig. 14. Trasposizione delle grandi arterie: intervento di Mustard. *A sinistra*: anatomia interatriale. La linea tratteggiata indica la porzione di setto interatriale che verrà rimossa. Dopo aver asportato il setto interatriale, un *patch* a forma di «pantalone» viene suturato in modo da convogliare il ritorno venoso polmonare verso la valvola tricuspide e quello sistemico verso la mitrale (*al centro*). *A destra*: anatomia interatriale a intervento ultimato. AD (atrio destro); AS (atrio sinistro); P (*patch*); VCI (vena cava inferiore); VCS (vena cava superiore); VVPD (vene polmonari destre); VVPS (vene polmonari sinistre).

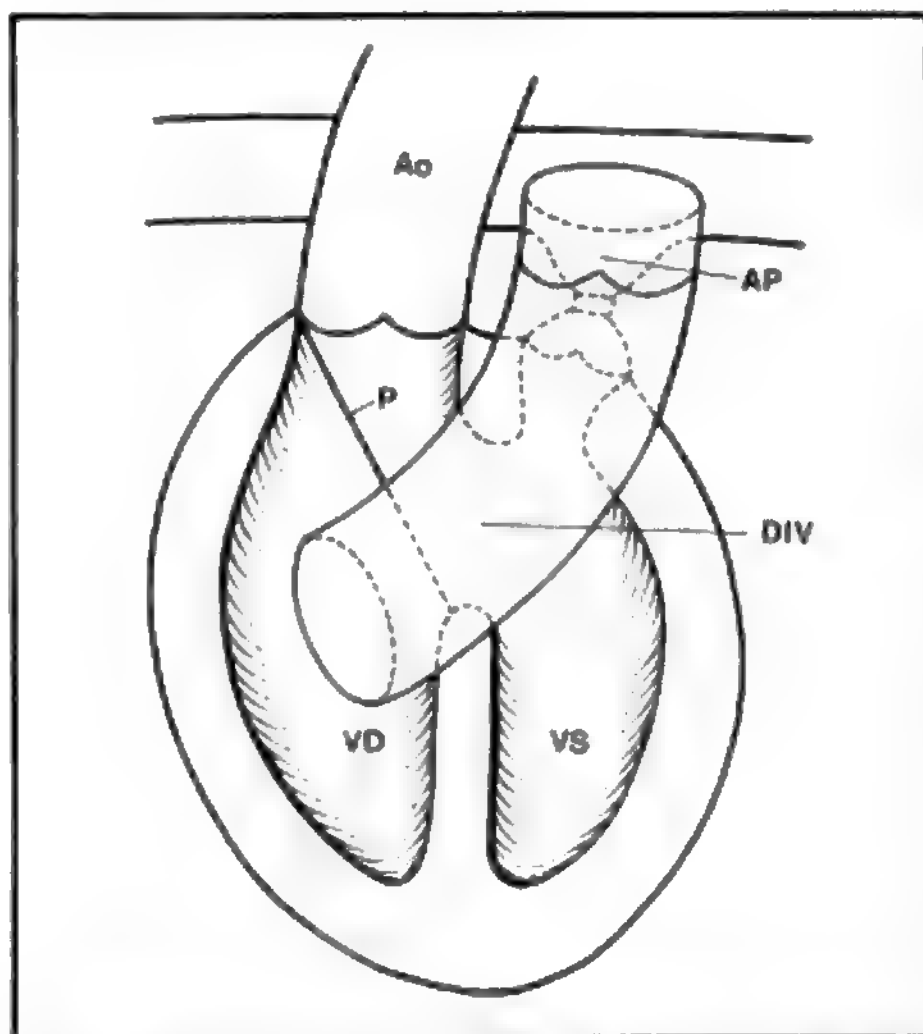



Fig. 15. Trasposizione delle grandi arterie: intervento di Rastelli. Il difetto interventricolare viene chiuso con *patch* protesico in modo da lasciare l'aorta in connessione con il ventricolo sinistro. L'arteria polmonare viene legata e un condotto valvolato viene interposto tra ventricolo destro e arteria polmonare. Ao (aorta); Ap (arteria polmonare); DIV (difetto interventricolare); P (*patch*); VD (ventricolo destro); VS (ventricolo sinistro).

questo intervento con quella che viene chiamata tuttora *french maneuvre*, che consiste nel trasferire la radice aortica posteriormente alla confluenza delle arterie polmonari consentendo l'anastomosi diretta delle grandi arterie transsecate senza bisogno del tubo protesico (Lecompte *et al.*, 1981) (fig. 16).

Va menzionato un intervento di correzione anatomica alternativo ideato contemporaneamente a metà degli anni '70 da Damus, Kaye e Stansel che prevede la sezione dell'arteria polmonare, la sua anastomosi terminolaterale alla radice aortica, e il ripristino della continuità ventricolo destro-arteria polmonare distale con condotto valvolato (fig. 17) (Damus *et al.*, 1982).

Trattamento chirurgico attuale

Fermo restando che gli interventi di correzione interatriale hanno costituito per quasi un trentennio un valido trattamento chirurgico per la trasposizione delle grandi arterie con ottimi risultati immediati (mortalità operatoria intorno al 5% per TGA semplice, 15-20% per TGA con difetto interventricolare) e buoni risultati a lungo termine, la tendenza attuale è quella della correzione anatomica mediante posizionamento anatomicamente corretto delle grandi arterie (*switch* arterioso) e reimpianto delle arterie coronarie. La correzione anatomica viene effettuata entro le prime settimane di vita per TGA semplice o entro i primi 2-3 mesi per trasposizione delle grandi arterie con difetto interventricolare. La mortalità operatoria in molti centri è al di sotto del 10%. Non sono segnalate aritmie sopraventricolari, come nel caso della correzione interatriale, e le condizioni dei pazienti sopravvissuti sono ottime con buona funzionalità del ventricolo sinistro. Sono stati descritti casi di stenosi polmonare postoperatoria che talvolta hanno richiesto il reintervento chirurgico.

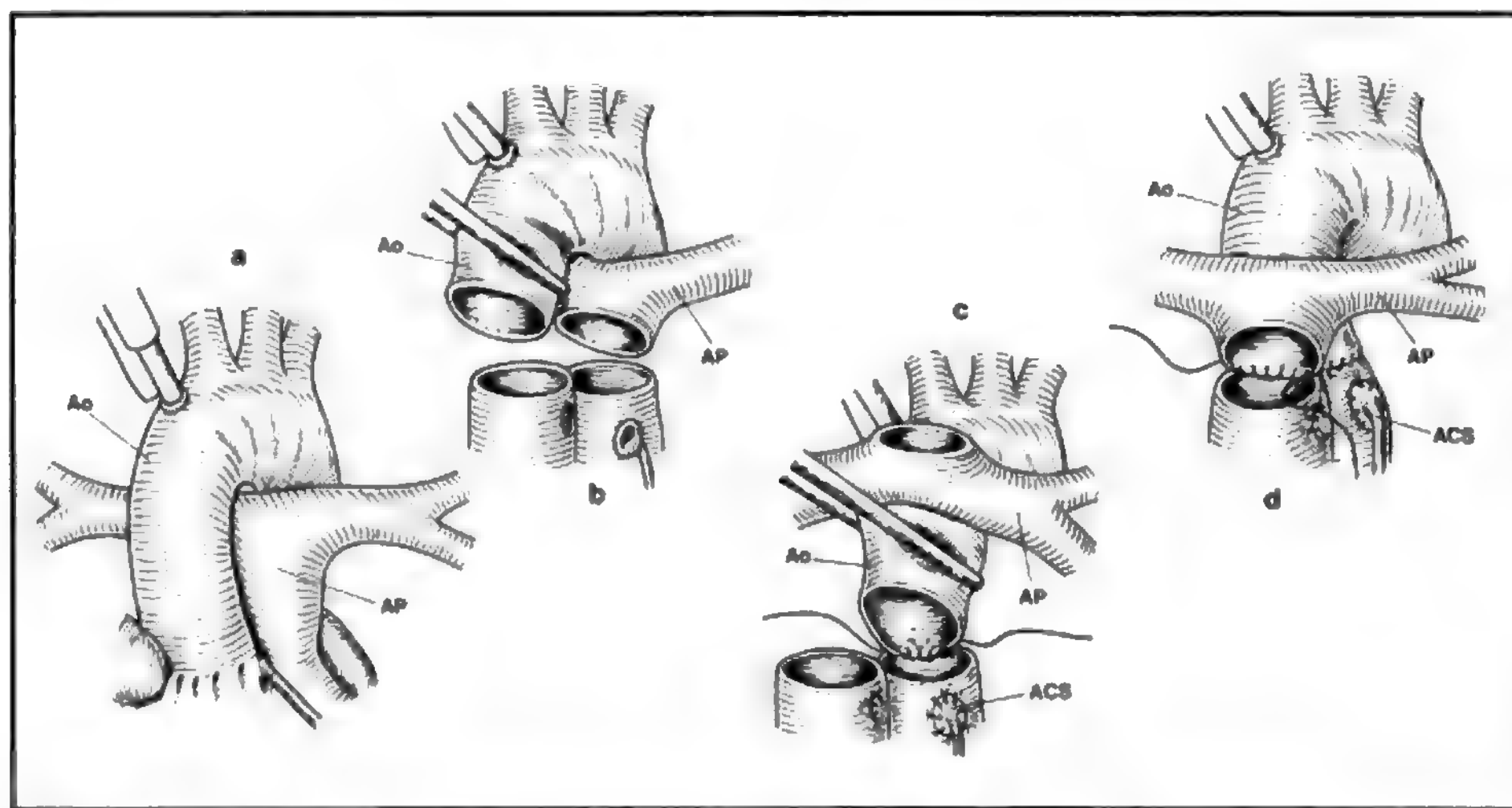



Fig. 16. Intervento di correzione anatomica della trasposizione delle grandi arterie (*switch* arterioso). *a*) Rapporti tra le grandi arterie nella TGA. Le grandi arterie vengono transecate (*b*) e incrociate (*c*) in modo che l'aorta venga a trovarsi posteriormente all'arteria polmonare (*french maneuvre*). Le arterie coronarie vengono reimpiantate (*d*). Ao (aorta); AP (arteria polmonare); ACS (arteria coronaria sinistra).

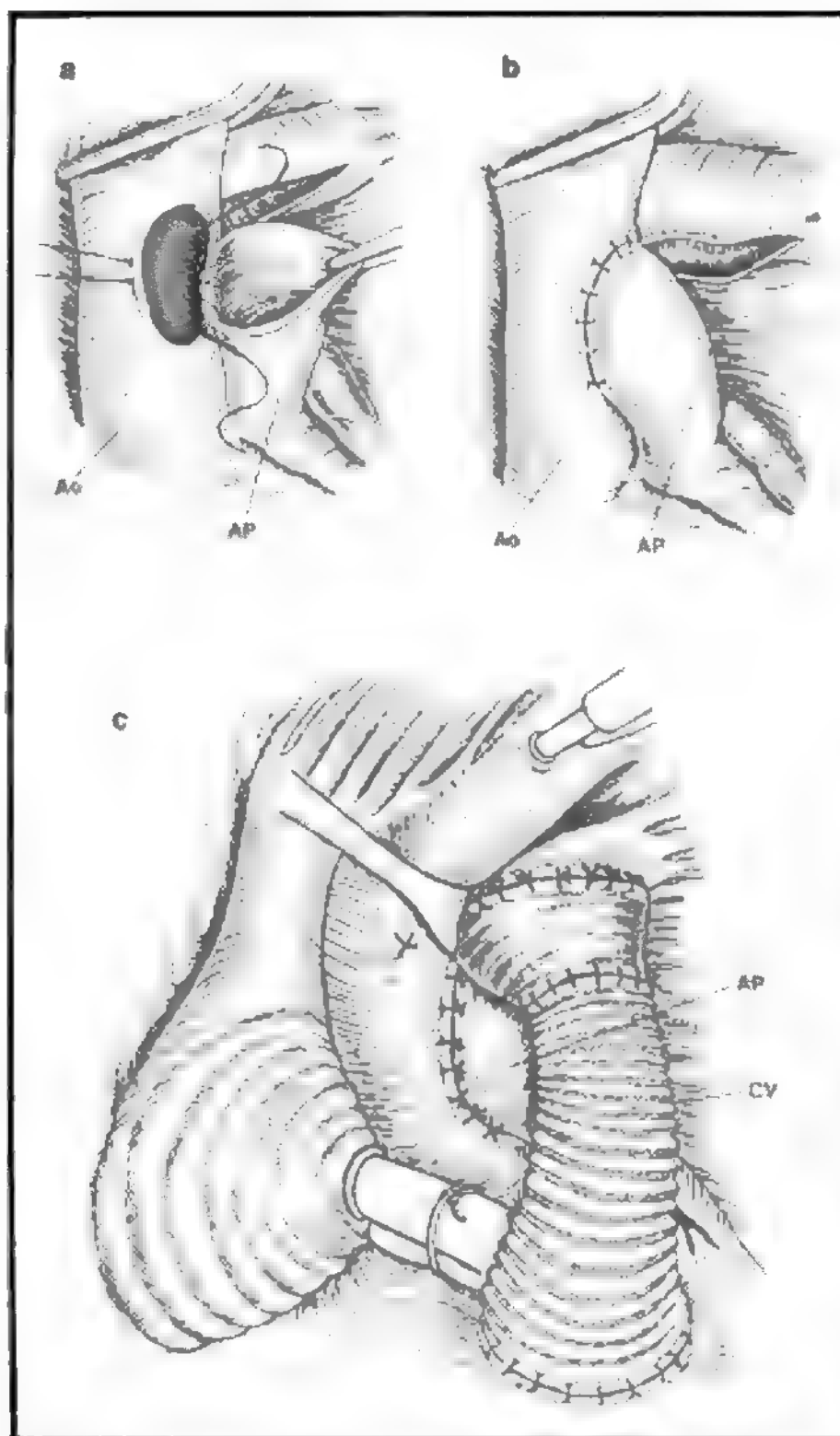



Fig. 17. Trasposizione delle grandi arterie: intervento di Damus, Kaye, Stansel. L'arteria polmonare viene transecata alla biforcazione (*a*) e anastomizzata terminolateralmente all'aorta ascendente (*b*). Il difetto interventricolare viene chiuso attraverso la ventricolotomia destra e un condotto valvolato viene interposto tra ventricolo destro e confluenza delle arterie polmonari (*c*). AP (arteria polmonare); Ao (aorta); CV (condotto valvolato).

Per quanto riguarda la trasposizione delle grandi arterie con difetto interventricolare e stenosi polmonare non risolvibile chirurgicamente, l'intervento di Rastelli rimane l'intervento di scelta con un rischio operatorio intorno al 10%, anche se talvolta è necessaria nel tempo la sostituzione del condotto per ostruzione (Quagebeur, 1986).

Trasposizione congenitamente corretta delle grandi arterie

Introduzione

Per trasposizione congenitamente corretta delle grandi arterie si intende una discordanza atrioventricolare (atrio destro-mitrale-ventricolo sinistro e atrio sinistro-tricuspide ventricolo destro) associata a discordanza ventricoloarteriosa (ventricolo sinistro-arteria polmonare, ventricolo destro-aorta), per cui le due circolazioni risultano in serie e separate e la cardiopatia è asintomatica se non ci sono difetti associati. Nell'80% dei casi è presente un difetto interventricolare perimembranoso, raramente muscolare o multiplo.

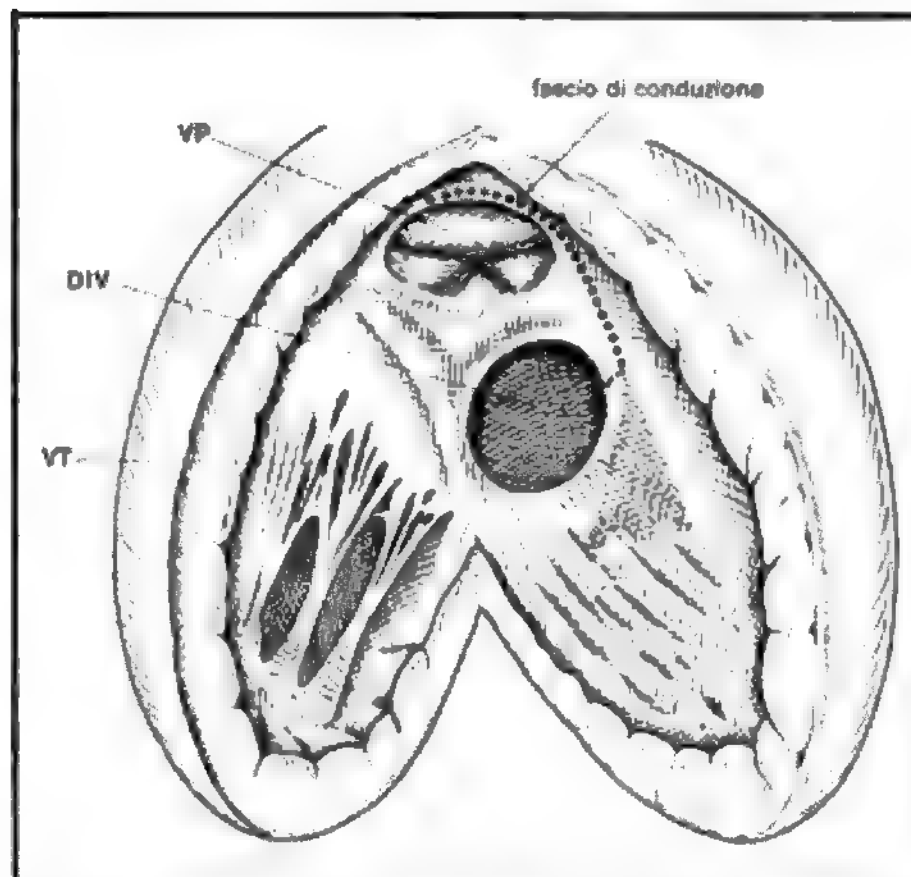



Fig. 18. Trasposizione congenitamente corretta delle grandi arterie. Rapporto del fascio di conduzione con la valvola polmonare e il difetto interventricolare. VP (valvola polmonare); DIV (difetto interventricolare); VT (valvola tricuspide).

Altre anomalie associate sono rappresentate da stenosi polmonare, malformazioni della tricuspide (tipo Ebstein), coartazione aortica associata a difetto interventricolare, cercine sopravalvolare tricuspidale.

Diretta conseguenza della discordanza atrioventricolare è la presenza di un nodo atrioventricolare anteriore da cui parte un fascio penetrante (fascio di His) che decorre anteriormente all'anello polmonare nella parete anteriore del ventricolo destro e scende lungo il margine anteriore del setto infundibolare. Se è presente un difetto interventricolare il fascio di conduzione passa nel suo margine anteriore (fig. 18). Tale anomalia di percorso del tessuto di conduzione non si verifica se è presente *situs inversus* atriale. In circa un quarto dei casi è presente destrocardia (Anderson *et al.*, 1975).

Storia naturale

La trasposizione congenitamente corretta delle grandi arterie senza difetti associati ha tendenza al blocco atrioventricolare spontaneo e all'insufficienza della valvola atrioventricolare sinistra nei 2° e 3° decenni di vita. In caso di difetto interventricolare con o senza stenosi polmonare si comporta come una tetralogia di Fallot o come un difetto interventricolare isolato.

Trattamento chirurgico

La chiusura del difetto interventricolare può esser fatta per via transatriale destra attraverso la valvola mitrale o meglio per via transventricolare sinistra (ventricolo posto a destra) e i punti di sutura del *patch* vanno passati lungo il margine destro del setto interventricolare per la metà posteriore del difetto e lungo il margine sinistro del setto interventricolare per la parte restante, in modo da non danneggiare il tessuto di conduzione che, come abbiamo detto, decorre lungo il bordo anterosuperiore e inferiore del difetto. Se vi è stenosi polmonare valvolare, è sufficiente eseguire una valvu-

lotomia, ma se la stenosi è anche sottovalvolare bisogna evitare di incidere la porzione muscolare adiacente all'anello valvolare ove passa il fascio di His, per cui, se necessario, la stenosi va risolta con l'interposizione di un condotto valvolato. Se la valvola atrioventricolare sinistra è insufficiente, è quasi sempre necessario procedere a sostituzione con protesi. Il rischio operatorio per chiusura del difetto interventricolare è intorno al 10% e aumenta se è necessario l'impianto di un condotto valvolato ventricolo sinistro-arteria polmonare. Il rischio di blocco atrioventricolare completo postchirurgico è intorno al 10% (Kirklin *et al.*, 1973).

Ventricolo destro a doppia uscita

Introduzione

Si parla di ventricolo destro a doppia uscita quando una delle grandi arterie e più del 50% dell'altra nascono dal ventricolo destro.

Un difetto interventricolare ampio è presente nel 90% dei casi; talvolta possono esservi difetti multipli, raramente una comunicazione interventricolare è assente. La posizione del difetto in relazione alle grandi arterie è fondamentale nella classificazione dei vari tipi di ventricolo destro a doppia uscita ed esso può essere:

a) sottoaortico;
b) sottopolmonare;
c) doppiamente connesso (sottoarterioso, vicino all'origine di entrambe le grandi arterie);
d) non connesso (lontano dalle grandi arterie) (fig. 19).

Per quanto riguarda la relazione fra le grandi arterie sono possibili tutte le posizioni dell'aorta rispetto alla polmonare, da posteriore destra a laterale sinistra, ma più di frequente sono lato a lato con l'aorta a destra o con l'aorta anteriore.

Può essere presente stenosi polmonare nei casi con difetto interventricolare sottoaortico e in questi casi per differenziare il ventricolo destro a doppia uscita dalla tetralogia di Fallot alcuni AA. applicano la regola del 90%, cioè l'aorta deve nascere dal ventricolo destro per più del 90%.

Lo stesso vale per l'arteria polmonare nei casi di difetto interventricolare sottopolmonare e aorta a destra (anomalia di Taussig-Bing) e si considera ventricolo destro a doppia uscita solo se l'arteria polmonare nasce dal ventricolo sinistro per meno del 90%, altrimenti viene considerata trasposizione delle grandi arterie con difetto interventricolare. Una coartazione aortica si associa in quasi la metà dei casi con difetto sottopolmonare e aorta a destra (anomalia di Taussig-Bing), mentre è rara l'associazione di coartazione aortica e trasposizione delle grandi arterie con difetto interventricolare (Anderson *et al.*, 1983).

Storia naturale

Dal momento che quello che determina la fisiopatologia di questo gruppo di cardiopatie è la relazione di vicinanza del difetto interventricolare con le grandi arterie, possiamo avere due modelli di circolazione: in serie, quando il difetto è sottoaortico, e in parallelo, quando il difetto invece è sottopolmonare. Queste due entità si comportano in maniera sovrapponibile al difetto interventricolare isolato o alla trasposizione delle grandi arterie con difetto interventricolare. Se è presente stenosi polmonare, nei casi con difetto sottoaortico la fisiopatologia è simile a quella della tetralogia di Fallot.

Trattamento chirurgico

I casi con difetto interventricolare sottoaortico (o doppiamente connesso) vanno trattati alla stessa stregua di difetti interventricolari isolati, tenendo presente che se il difetto interventricolare è restrittivo va ampliato resecando il bordo muscolare anterosuperiore e che il difetto interventricolare va chiuso non a piatto ma con un *patch* bombato in modo da confezionare un tunnel intracardiaco per evitare di procurare una stenosi sottoaortica.

Se vi è associata stenosi polmonare, questa va risolta con un *patch* sulla via di efflusso ventricolare destra come per la tetralogia di Fallot. In caso di ventricolo destro a doppia uscita con difetto interventricolare sottopolmonare e

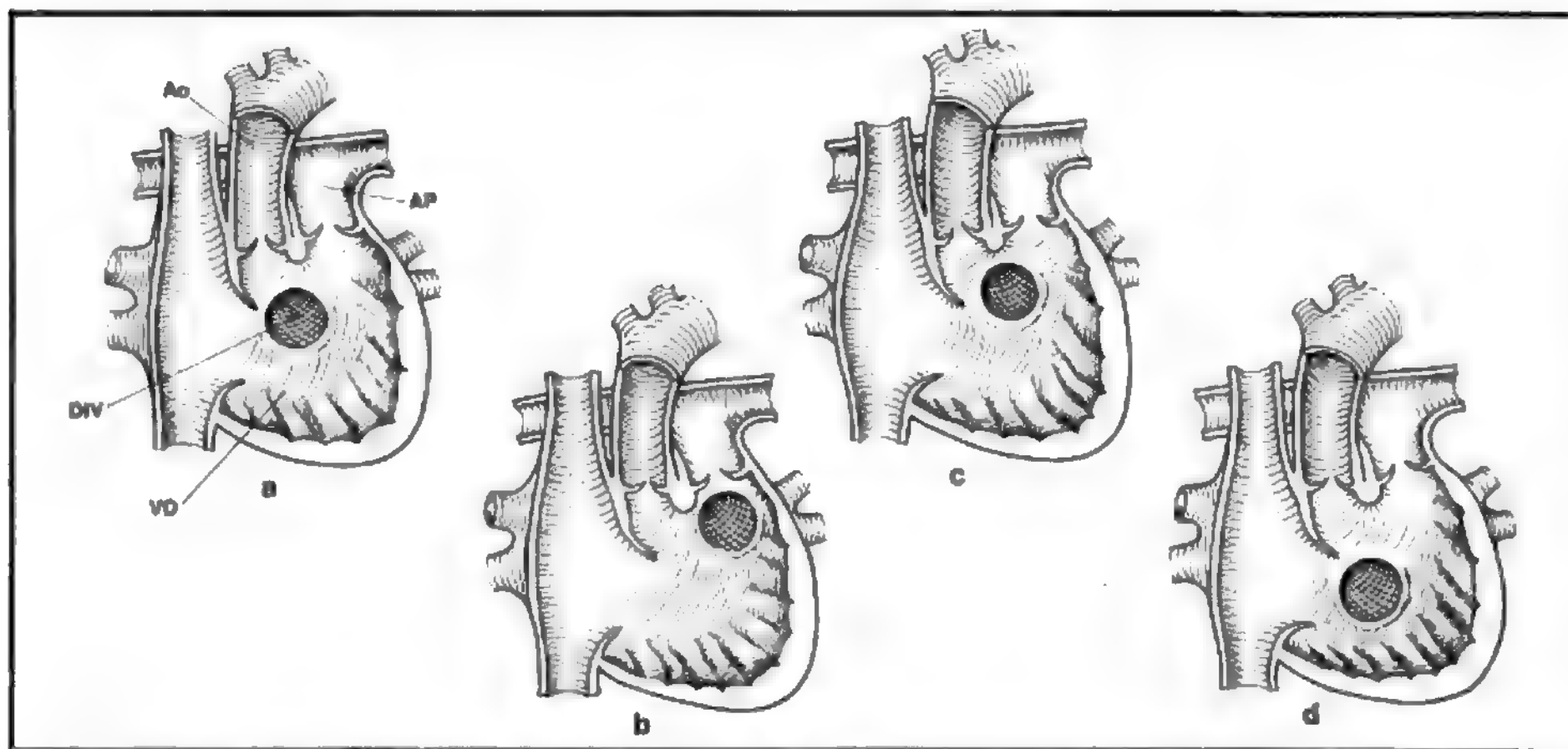



Fig. 19. Ventricolo destro a doppia uscita. Posizione del difetto interventricolare in rapporto alle grandi arterie. *a*) Difetto sottoaortico; *b*) difetto sottopolmonare; *c*) difetto doppiamente connesso; *d*) difetto non connesso. Ao (aorta); AP (arteria polmonare); VD (ventricolo destro); DIV (difetto interventricolare).

quando non sia possibile connettere il difetto interventricolare all'aorta, questo viene chiuso lasciando l'arteria polmonare in connessione con il ventricolo sinistro e a questo punto la cardiopatia viene trattata come una trasposizione delle grandi arterie e cioè con correzione anatomica (*switch* arterioso) o fisiologica intratriale (intervento di Mustard o Senning). Altra alternativa è quella di un condotto intraventricolare destro tra difetto interventricolare e ostio aortico e ampliamento della via di efflusso ventricolare destra con un *patch* o con un condotto valvolato.

Più difficile è la correzione nei casi con difetto interventricolare non connesso (lontano da entrambe le grandi arterie) perché spesso è impossibile connettere l'aorta o anche l'arteria polmonare al ventricolo sinistro. In tal caso il difetto viene chiuso, la valvola polmonare viene occlusa, il tronco principale riconnesso al ventricolo sinistro con condotto valvolato extracardiaco e i ritorni venosi interatriali vengono incrociati secondo Mustard o Senning. È possibile altrimenti occludere la valvola aortica e impiantare un condotto valvolato tra ventricolo sinistro e aorta ascendente o discendente. La mortalità operatoria varia enormemente a seconda della variante anatomica di ventricolo destro a doppia uscita, dal 10% nei casi più favorevoli a oltre il 50% in quelli con difetto non connesso. Nei ventricoli destri a doppia uscita con difetto interventricolare sottopolmonare (anomalia di Taussig-Bing) la tendenza attuale è quella della correzione anatomica, come per la trasposizione delle grandi arterie con difetto interventricolare, con risultati migliori rispetto a quelli con correzione interatriale (Stewart, 1979).

Cuore univentricolare

Introduzione

Rientrano in questo gruppo tutte le cardiopatie che hanno una connessione atrioventricolare di tipo univentricolare. Ciò si verifica quando entrambe le valvole atrioventricolari (o una ■ più del 50% dell'altra), o una valvola atrioventricolare comune, o una valvola atrioventricolare singola per atresia dell'altra, si aprono in un solo ventricolo. Il ventricolo può essere di tipo sinistro (per forma e trabecolatura) con camera accessoria anteriore superiore (ventricolo destro rudimentale), di tipo destro con camera accessoria posteriore inferiore o di tipo indeterminato senza camera accessoria. La camera accessoria è in comunicazione con il ventricolo attraverso un forame bulboventricolare.

La connessione ventricoloarteriosa può essere concordante, discordante (trasposizione delle grandi arterie), con doppia uscita (dal ventricolo unico o dalla camera accessoria) o con uscita unica per atresia dell'arteria polmonare (i casi di atresia aortica rientrano nella sindrome del cuore sinistro ipoplasico).

Il modello più frequente (50%) è il cuore univentricolare di tipo sinistro con due valvole atrioventricolari, camera accessoria anterosuperiore da cui nasce l'aorta (discordanza ventricoloarteriosa) e stenosi polmonare. Se c'è concordanza ventricoloarteriosa (10%) si parla di *cuore di Holmes*.

Il cuore univentricolare di tipo indeterminato con valvola atrioventricolare unica e stenosi polmonare è caratteristico dell'isomerismo atriale destro (*sindrome asplenica*) (Anderson *et al.*, 1983).

Storia naturale

La presenza di stenosi polmonare nei bambini con cuore univentricolare rappresenta una importante palliazione naturale. I pazienti con flusso polmonare non ristretto vanno incontro a scompenso cardiaco congestizio nei primi mesi di vita ■ necessitano di intervento palliativo di bendaggio dell'arteria polmonare; quelli con stenosi polmonare severa o atresia polmonare diventano sintomatici per cianosi e sono candidati a intervento chirurgico di incremento del flusso polmonare (tecnica di Blalock-Taussig classica o modificata, intervento cavopolmonare bidirezionale se di età superiore a un anno). Quelli con storia naturale più favorevole hanno una stenosi polmonare moderata e possono raggiungere anche il 3° o 4° decennio di vita (Corno *et al.*, 1982).

Trattamento chirurgico

1. *Settazione ventricolare.* – La settazione ventricolare è indicata quando esistono due valvole atrioventricolari con camera accessoria sottoaortica anteriore. L'intervento consiste nel dividere in due parti la camera ventricolare lasciando a sinistra la valvola atrioventricolare sinistra, il forame bulboventricolare, la camera accessoria e l'aorta. Viene usato un *patch* di materiale protesico di foggia opportuna suturato con punti staccati alla parete ventricolare.

L'intervento può essere effettuato per via transatriale destra o per via transventricolare con incisione apicale «a bocca di pesce». La linea di sutura del *patch* di settazione deve rispettare le due valvole atrioventricolari e i relativi apparati tensori e superiormente passare fra le sue valvole semilunari lasciando il forame bulboventricolare a sinistra. Esistono alcuni accorgimenti tecnici sia per evitare il blocco atrioventricolare che per ovviare alla presenza di stenosi polmonare. La mortalità operatoria varia tra il 10 e il 40% a seconda dei singoli casi. L'incidenza di blocco atrioventricolare è molto alta e in tal caso è necessario l'impianto di un *pacemaker* permanente (McGoon *et al.*, 1977).

2. *Intervento di Fontan modificato.* – L'intervento di Fontan, originariamente descritto per l'atresia della tricuspide (v. sopra), può essere applicato alle varie forme di cuore univentricolare, purché le resistenze vascolari polmonari siano basse (inferiori a 4 U./m^2) e le arterie polmonari siano di calibro adeguato. Quando la valvola atrioventricolare sistemica è di calibro adeguato, la destra viene occlusa con un *patch* suturato alla parete atriale a circa 1 cm dall'anello valvolare per evitare il blocco atrioventricolare e di solito con tale *patch* viene occluso anche il difetto interatriale. Nei casi in cui vi sia stenosi o atresia della valvola atrioventricolare sinistra o una valvola atrioventricolare comune, bisogna settare l'atrio destro in modo da convogliare i ritorni venosi cavali verso l'auricola destra lasciando la valvola atrioventricolare destra a ricevere il ritorno venoso polmonare. L'anastomosi atrio destro-arteria polmonare viene effettuata di solito direttamente o viene ampliata con *patch* protesico e l'arteria polmonare prossimale viene occlusa.

La mortalità operatoria è più alta che per l'atresia della tricuspide oscillando tra il 10 e il 30% a seconda dei vari casi e i risultati a distanza sono sovrapponibili a quelli di Fontan per atresia della tricuspide (Marcelletti *et al.*, 1980).

Bibliografia

Anderson R. H., Becker A. E., Losekoot T. G. *et al.*, *Br. Heart J.*, 1975, **37**, 993.
Anderson R. H., Wilkins J. L., Gerlis L. M. *et al.*, *Br. Heart J.*, 1977, **39**, 414.
Anderson R. H., Macartney F. J., Tynan M. *et al.*, *Pediatr. Cardiol.*, 1983, **4**, 273.
Anderson R. H., Becker A. E., Wilcox B. R. *et al.*, *Am. J. Cardiol.*, 1983, **52**, 555.
Björk V. O., Olin C. L., Bjarke B. B. *et al.*, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1979, **77**, 452.
Blalock A., Taussig H. B., *J.A.M.A.*, 1945, **128**, 189.
Blalock A., Hanlon C. R., *Surg. Gynecol. Obstet.*, 1950, **90**, 1.
Carlon C. A., Mondini P. G., de Marchi R. *et al.*, *J. Intern. Coll. Surgeons*, 1951, **16**, 1.

Clarkson P. M., Barratt-Boyes B. G., Neutze J. M. *et al.*, *Circulation*, 1972, **45**, 1251.
Corno A., Becker A. E., Bulterijs A. H. K. *et al.*, *Ann. Thorac. Surg.*, 1982, **34**, 716-726.
Crupi G., Locatelli G., Tiraboschi R. *et al.*, *Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1980, **28**, 359.
Damus P. S., Thomson N. B. jr., McLoughlin T. G., *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1982, **83**, 316.
Fontan F., Baudet E., *Thorax*, 1971, **26**, 240.
Fontan F., Deville C., Quagebeur J. *et al.*, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1983, **85**, 647.
Freedom R. M., Sondheimer H., Dische R. *et al.*, *Am. J. Cardiol.*, 1977, **39**, 78.
Fyler D. C., *Pediatrics*, 1980, **65**, 375.
Glenn W. W. L., Patino J. F., *Yale J. Biol. Med.*, 1954, **27**, 147.
Kirklin J. W., Pacifico A. D., Bargeron L. M. jr. *et al.*, *Circulation*, 1973, **48**, 153.
Kreutzer G., Galindez E., Bono H. *et al.*, *An Operation for the Correction of Tricuspid Atresis, J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1973, **66**, 613.
Jatene A. D., Fontes V. F., Paulista P. P. *et al.*, *Arg. Braz. Cardiol.*, 1975, **28**, 461.
La Corte M. A., Dick M. *et al.*, *Circulation*, 1975, **52**, 996.
Lecompte Y., Zannini L., Hazan E. *et al.*, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1981, **82**, 629.
Liebman J., Cullum L., Belloc N. B. *et al.*, *Circulation*, 1969, **40**, 237.
Marcelletti C., Mazzera E., Olthof H. *et al.*, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1980, **80**, 764.
McGoon D. C., Danielson G. K., Ritter D. G. *et al.*, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1977, **74**, 218.
Mustard W. T., *Surgery*, 1964, **55**, 469.
Rashkind W. J., Miller W. W., *J.A.M.A.*, 1966, **196**, 991.
Rastelli G. C. *et al.*, *Circulation*, 1969, **39**, 83.
Senning A., *Surgery*, 1959, **45**, 966.

CARLO MARCELLETTI E FIORE S. IORIO

CHIRURGIA DELLE MALATTIE VALVOLARI ACQUISITE (III, 926)

SOMMARIO

Premessa

Mentre ancor oggi molti cardiologi negli U.S.A. e in Francia sostengono la validità della dilatazione della stenosi valvolare aortica con palloncino, rivendicando una diminuzione del gradiente pressorio transvalvolare, la nostra esperienza ci insegna che questo metodo non offre risultati rilevanti a distanza e non andrebbe quindi utilizzato, se non in casi particolari.

Durante gli anni '50 le stenosi aortiche calcifiche venivano trattate con l'introduzione di un dilatatore che, dopo aver attraversato l'apice del ventricolo sinistro, veniva passato attraverso la valvola aortica. Lo strumento più avanzato era il dilatatore di Bailey, dotato di una guida con punta arrotondata che poteva essere palpata in aorta. Quando lo strumento veniva aperto si poteva udire il «crack» della dilatazione della valvola calcifica. Nonostante una discreta sopravvivenza all'intervento e una diminuzione del gradiente pressorio, veniva provocata spesso un'insufficienza valvolare: inoltre, entro 1 o 2 anni il gradiente spesso ritornava ai valori precedenti. Nei casi di valvola aortica bicuspide si poteva lacerare la base della cuspide con conseguente insufficienza massiva.

Questo trattamento fu considerato estremamente deludente e venne così accettata l'ipotesi che le stenosi valvolari aortiche calcifiche non miglioravano dopo la dilatazione, ma che potevano essere risolte soltanto con la rimozione e sostituzione della valvola. Nonostante che il palloncino gonfiato divaricasse le rigide cuspidi, queste, dopo la rimozione dello strumento, prontamente si riaccostavano e soltanto in rari casi si riusciva ad aprire una delle commissure fuse. Le stenosi aortiche aterosclerotiche hanno lembi valvolari ispessiti: sebbene siano spesso anche calcifiche, generalmente mantengono i loro contorni anatomici.

Robicsek e Harbold (1987) hanno eseguito 30 dilatazioni con palloncino sulla valvola aortica durante interventi cardiochirurgici ad aorta aperta. In nessun caso fu ottenuto un buon aumento funzionale dell'area valvolare aortica e in 1/3 dei casi questo aumento fu minimo o modesto. Questo tipo di trattamento potrebbe essere indicato in alcuni pazienti con alto rischio operatorio o che rifiutino un intervento chirurgico in presenza di gravi quadri di compromissione valvolare e/o miocardica. Per questi motivi noi riteniamo necessario ricorrere alla sostituzione valvolare per le stenosi aortiche calcifiche e nella maggior parte delle malattie valvolari mitraliche, soprattutto quando le valvole sono grossolanamente calcifiche e domina il quadro dell'insufficienza.

Le valvole biologiche sono state utilizzate in molti centri per evitare i problemi legati alla terapia anticoagulante; tuttavia è necessario sostituirle dopo un periodo compreso tra 5 e 10 anni dall'impianto, e ancor più precocemente nei bambini e nei giovani. Perciò è ancora necessario lo sviluppo tecnologico delle valvole meccaniche.

Le valvole Björk-Shiley

Rimandiamo alla voce PROTESI CARDIACHE (XII, 1450) per la descrizione delle altre protesi cardiache valvolari; in questa sede tratteremo i più recenti progressi sulla costruzione delle valvole Björk-Shiley.

Durante il periodo 1971-1978 presso il Karolinska Hospital di Stoccolma sono state impiantate 1212 valvole Björk-Shiley (BS) standard con disco piatto (conico) in carbonio pirolitico. Il carbonio pirolitico, tuttavia, non ha diminuito le complicanze tromboemboliche. Non si sono verificati difetti meccanici nei 739 pazienti con la valvola aortica BS standard. Tuttavia, su un totale di 430 sostituzioni valvolari mitraliche, dopo 4 anni e mezzo dall'impianto, si fratturò il supporto (*strut*) di afflusso di una protesi mitralica di 29 mm con disco standard. Per questo motivo il supporto di afflusso venne modificato costruendolo come parte unica con l'anello della protesi; dopo questo accorgimento non ci sono state più fratture nelle valvole con apertura di 60° con disco convesso-concavo. Il disco non sovrapponente rende l'emolisi lieve poiché nel chiudersi non schiaccia i globuli rossi, sebbene la chiusura avvenga 40 milioni di volte l'anno: l'emolisi legata alla valvola è così lieve da non raggiungere significato clinico. Con questo disegno sono stati guadagnati ulteriori 2 mm di diametro protesico, ottenendo il rapporto diametro protesi/diametro valvola più alto possibile. Nel 1975 fu introdotto un anello radiopaco di tantalio nel disco della protesi: questo ha permesso studi non invasivi dei movimenti del disco. L'anello di tantalio è facilmente visualizzabile

Fig. 20. Valvola Björk-Shiley Monostrut®. I supporti vengono separati e levigati, viene inserito il disco e aggiunto l'anello di sutura a completare la valvola Björk-Shiley Monostrut® con un angolo di apertura del disco di 70°. Notare lo spazio tra bordo valvolare e margine del disco in posizione aperta.

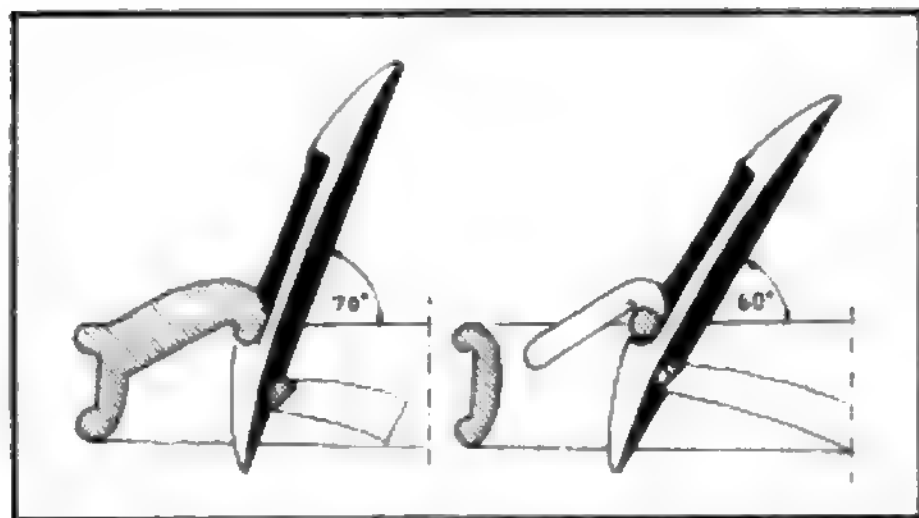



Fig. 21. Nella valvola monosupporto (*a sinistra*) l'angolo di apertura del disco è stato aumentato fino a 70°, il che consente una minore formazione di vortici rispetto alla valvola di 60°.

con la cineradiografia o con la fluoroscopia, e si possono valutare i movimenti del disco e diagnosticare le eventuali ostruzioni emboliche.

La valvola Björk-Shiley 60° con disco convesso-concavo. – Al fine di diminuire le complicazioni tromboemboliche e trombotiche, nel 1976 il disco piatto standard o sterico fu cambiato con un disco convesso-concavo con un angolo di apertura di 60°.

La valvola Björk-Shiley 70° con disco convesso-concavo. – Nel 1979, aumentando l'angolo di apertura da 60 a 70° si ottenne una diminuzione del gradiente transvalvolare di un altro 10%. La valvola convesso-concava 70° ha caratteristiche di flusso notevolmente migliorate perché la formazione di turbolenze e vortici, che limitano il flusso attraverso l'apertura più piccola, è diminuita (Bruss *et al.*, 1983). Non ci sono ulteriori vantaggi a incrementare l'angolo di apertura oltre i 70°, poiché vi è un aumento dell'insufficienza pulsatile in maniera lineare coll'aumentare dell'angolo di apertura. Con la protesi BS 70° convesso-concava (che non fu mai usata negli U.S.A.) le prime due rotture complicate del supporto di efflusso si manifestarono nella protesi mitralica di dimensioni più grandi nel marzo 1982, presso il Karolinska Hospital di Stoccolma. Questo modello fu abbandonato al Karolinska Hospital e più tardi ritirato dal mercato dalla Shiley e sostituito con la valvola BS Monostrut®.

Valvola Björk-Shiley Monostrut®. – Nella valvola Monostrut® (monosupporto), con l'apertura del disco convesso-concavo a 70°, è stata ottimizzata l'emodinamica e sono state diminuite le complicanze trombotiche e tromboemboliche. Poiché tutte le fratture si erano verificate nel punto di saldatura tra supporto di efflusso e anello valvolare, fu logico costruire il supporto di efflusso come parte unica insieme all'anello protesico, con struttura a braccetto singolo, a base di appoggio più ampia, con un contenuto in metallo 1,75 volte superiore rispetto al supporto di efflusso a due braccetti, aumentandone così la resistenza (Björk *et al.*, 1985).

La flangia della valvola è ottenuta da un pezzo di Haynes 25, una lega a base di cobalto, ricavato da un blocco unico. L'anello e il supporto vengono ricavati con metodiche convenzionali ed elettromeccaniche (fig. 20).

Il limite di tolleranza allo sforzo dell'Haynes 25 è di 4900 kg/cm². In un paziente, il massimo sforzo di lavoro del supporto di efflusso non supera mai i 700 kg/cm². La valvola può lavorare a 600 c/min contro una pressione di 1250 mmHg senza cedimenti. Un lavoro di 400.000.000 di cicli, con un carico di 5 kg sul supporto di efflusso, che corrispondono a 10 anni di lavoro nell'uomo, non causa alcun danno. La valvola BS Monostrut® non può essere danneggiata da condizioni sperimentali estreme né da condizioni fisiologiche massimali (Björk *et al.*, 1985).

Non ci sono stati fallimenti meccanici nelle 1400 valvole BS Monostrut® impiantate in un periodo di 6 anni al Karolinska Hospital, né in 53.000 casi nel mondo. L'angolo di apertura a 70° è emodinamicamente importante nel ridurre la turbolenza e la conseguente formazione di vortici a valle dell'apertura della protesi (figg. 21 e 22). La massima turbolenza misurata (Woo e Yoganathan, 1986) con il laser-Doppler raggiunge valori fino a 380 dyne/cm² per la valvola mitralica BS, determinando lievi danni ai globuli rossi e alle piastrine, ma senza mai raggiungere un significato clinico, e comunque con valori meno alti rispetto alla valvola Medtronic-Hall (1800 dyne/cm²) e alla valvola St. Jude (770 dyne/cm²).

Per quanto concerne i risultati clinici ottenuti con la valvola Björk-Shiley Monostrut®, v. sotto coll. 1290-1292.

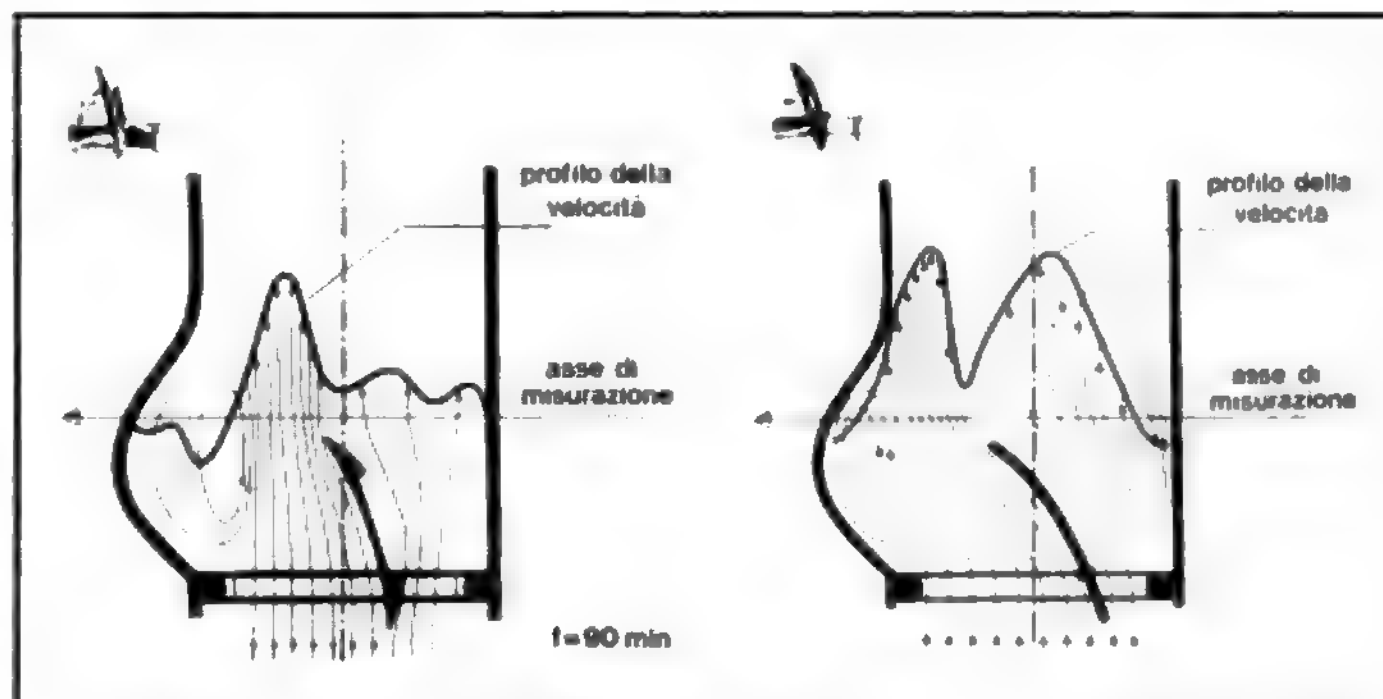
Sostituzione della valvola aortica

Follow-up

Un *follow-up* di 1753 sostituzioni valvolari aortiche consecutive è stato completato al 99,6%, con autopsia nel 72% di tutti i decessi. La casistica comprende: 152 valvole di Delrin, 602 valvole standard in carbonio pirolitico, 452 BS CC 60°, 340 BS CC 70° e 207 valvole BS Monostrut® (Lindblom, 1988). L'età media dei pazienti sottoposti all'intervento era di 57 anni (*range* 11-80) con un rapporto maschi/femmine 2:1. La stenosi aortica pura rappresentava la metà dei casi, l'insufficienza aortica pura solo 1/4 dei casi e l'associazione di stenoinsufficienza costituiva il restante.

Mortalità precoce. – Il 5,5% dei pazienti morì entro 30 giorni dall'intervento, ma la mortalità a 30 giorni per le sostituzioni valvolari isolate elettive era scesa al 2,3% negli ultimi 5 anni.

Mortalità tardiva. – Durante il 1° anno dall'intervento vi fu un picco di incidenza della mortalità seguito da una bassa, ma lentamente crescente, mortalità tardiva. L'inci-

Fig. 22. Nella valvola Björk-Shiley Monostrut® 70° (*a sinistra*) la formazione di vortici dietro l'apertura piccola è diminuita, permettendo un flusso meno turbolento rispetto alla valvola convesso-concava a 60° (*a destra*).

denza linearizzata di mortalità era del 4,4/100 pazienti/anno. La causa più comune di morte, in rapporto alla valvola, era il sanguinamento da anticoagulanti nell'8,3% dei casi, seguito dalle embolie nel 2,7% dei casi e dalle trombosi valvolari nel 2,7% dei casi. Ci furono 1,6% di difetti meccanici, equivalenti allo 0,4% di incidenza attuariale a 5 anni e 0,5% a 10 anni. Morte improvvisa e inspiegabile fu riscontrata nell'11% delle morti e decessi per cause non cardiache nel 51,1%. Solo il 18% delle morti inspiegabili sono considerate legate a cause valvolari. La sopravvivenza attuariale tardiva dopo sostituzione valvolare aortica era dell'85% a 5 anni, 70% a 10 anni e 54% dopo 15 anni di *follow-up*. Questi valori devono essere comparati all'attuale sopravvivenza di un gruppo di persone sane con la stessa distribuzione in età e sesso, che era del 93% a 5 anni, dell'85% a 10 anni e del 76% a 15 anni.

Complicazioni

Complicanza più comune fu l'emorragia da anticoagulanti, che non dimostrava nessuna tendenza a diminuire con il passare del tempo. L'incidenza attuariale di emorragie era del 5,7% a 5 anni e dell'11% a 10 anni.

Gli eventi tromboembolici erano più frequenti durante il 1° anno e nei pazienti senza terapia anticoagulante. L'incidenza attuariale di embolie era del 2,9% a 5 anni e del 6,0% a 10 anni; per le trombosi dello 0,2% a 5 anni e dello 0,6% a 10 anni; 5 pazienti furono interessati da trombosi valvolare sebbene in terapia anticoagulante adeguata, ma non ci furono eventi trombotici nei casi con valvola Monostrut® (v. sotto).

L'incidenza attuariale di trombosi valvolare in particolare, e di eventi embolici era significativamente più alta nei pazienti non trattati con anticoagulanti (17,5% contro 6,0%) comparato a 7,9% contro 0,6% nei pazienti in terapia anticoagulante.

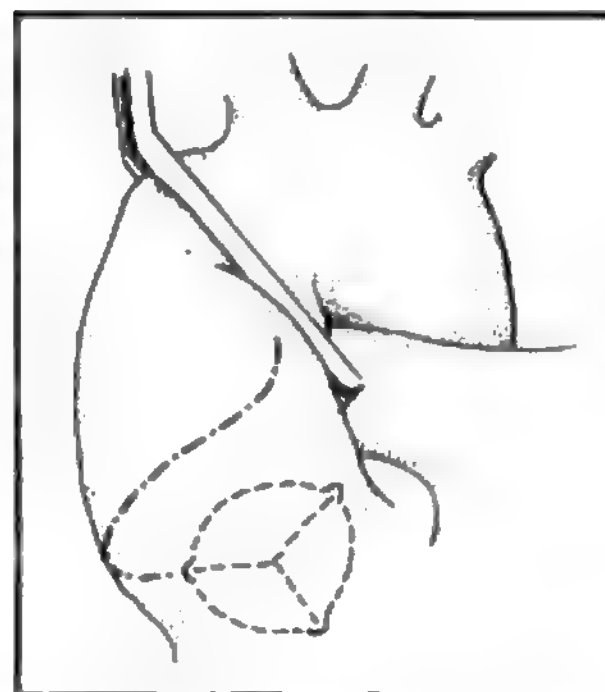
L'incidenza attuariale di endocardite della valvola protesica era dell'1,2% a 5 anni e dell'1,5% a 10 anni, che è relativamente bassa e può essere in relazione con il trattamento prolungato, da 2 a 3 mesi, con penicillina dopo ogni sostituzione valvolare.

Distacco valvolare si è verificato in 0,2 per 100 pazienti/anno. Su 22 casi, 15 furono riparati senza risostituzione valvolare; e in 11 casi ciò fu fatto entro 1 anno dall'impianto e senza decessi.

Tecnica chirurgica

Oggigiorno, praticamente tutte le sostituzioni valvolari sono eseguite tramite sternotomia mediana longitudinale in circolazione ed emodiluizione extracorporea a una temperatura di 25-30 °C. Le cannule della circolazione extracorporea vengono posizionate in aorta ascendente e in atrio destro.

Per la sostituzione valvolare aortica può essere utilizzata una singola cannula che dreni sia l'atrio destro che la cava inferiore. Il ventricolo sinistro è drenato da una cannula introdotta attraverso la vena polmonare superiore destra. Per la stenosi aortica, dopo un breve periodo di perfusione di raffreddamento, viene somministrata soluzione cardioplegica fredda alla radice aortica dopo temporanea riduzione dei flussi e clampaggio aortico. Se vi è insufficienza aortica, l'aorta è immediatamente clampata e aperta con un'incisione che termina sopra la commissura tra la cuspide sinistra e quella non coronarica (fig. 23). La soluzione cardioplegica è poi somministrata, con perfusione selettiva, prima nella coronaria sinistra e poi nella destra. È più importante raffreddare il ventricolo sinistro ipertrofico; quindi la maggior parte della soluzione cardioplegica deve essere somministrata nell'arteria coronaria sinistra mentre il cuore

Fig. 23. Sostituzione valvolare aortica. L'aorta viene aperta con una incisione obliqua che termina sopra la commissura tra cuspide sinistra e non coronarica.

si trova immerso in una soluzione salina fredda. La soluzione cardioplegica deve essere somministrata anche nell'arteria coronaria destra per ridurre le aritmie da postriperfusione. La temperatura miocardica dovrebbe essere abbassata fino a valori compresi tra 10 e 15 °C e dovrebbe essere tenuta sempre a valori inferiori a 20 °C durante tutta la procedura. La cardioplegia è poi ripetuta ogni 30 min con sangue freddo e ossigenato dalla macchina cuore-polmoni.

L'uso di una superficie isolante per il cuore e di soluzione salina fredda, invece di ghiaccio tritato, può prevenire la paralisi del nervo frenico. Questa complicanza su un lato del diaframma è generalmente ben tollerata, ma una paralisi temporanea bilaterale del diaframma necessita, nell'adulto, di assistenza respiratoria per 8-10 settimane attraverso una tracheostomia. Nell'adulto una superficie isolante dietro il cuore e il raffreddamento locale con soluzione salina fredda aiutano a tener bassa la temperatura del cuore; lo stesso dicasi della perfusione coronarica continua con sangue a 10 °C, ossigenato dalla macchina cuore-polmoni e con flussi a 50 ml/min.

La valvola aortica calcifica può essere rimossa in un unico pezzo iniziando dalla cuspide non coronarica. Quando la valvola è fortemente calcifica si usa la dissezione smussa per separare il calcio dalla parete del seno aortico e raggiungere la base valvolare. È importante usare particolare attenzione a non perforare il setto interventricolare membranoso e la base del lembo anteriore della mitrale. Bisogna avere tempo di rimuovere tutto il calcio, pezzo per pezzo, con strumenti smussi, prevenendo che pezzi di calcio possano cadere nella cavità ventricolare, che sarà poi abbondantemente irrigata con soluzione salina.

L'*anulus* valvolare del paziente è poi misurato con calibro valvolare, al fine di utilizzare la valvola corrispondente al calibro più grande che si riesca a far passare nel ventricolo. Con il calibro aperto è inoltre possibile giudicare se l'orientamento ottimale della grande apertura della protesi verso la commissura tra la cuspide coronarica destra e la non coronarica permetta libero movimento del disco. Secondo la nostra esperienza, non deve venir mai usata una valvola più piccola di 21 mm. In un paziente adulto con *anulus* aortico piccolo, può essere utilizzato un *patch* di efflusso sull'incisione aortica per allargare l'ostio: la valvola è poi suturata sul *patch*. La valvola può essere posizionata lievemente obliqua con l'attenzione di non superare un angolo di apertura ottimale. Se la valvola è impiantata troppo obliquamente, un angolo di apertura funzionale che raggiunga 90° comporta un'insufficienza intermittente severa.

Con un *patch* di efflusso, una valvola Björk-Shiley di 21 o 23 mm può essere impiantata in un adulto.

Per impiantare una valvola Björk-Shiley di 21 o 23 mm in un bambino, bisogna allargare la radice aortica molto di più usando la tecnica di Konno. Un *patch* di Dacron® è poi suturato a punti staccati da materassaio rinforzati con un supporto di materiale plastico (*pledget*) sulla superficie destra del setto interventricolare, sulla metà della circonferenza della protesi e sopra l'incisione aortica. Il *patch* di pericardio, per allargare il tratto di efflusso del ventricolo destro, era originariamente suturato sull'area valvolare. Può anche coprire il *patch* aortico, cosicché il sangue che filtra dalla linea di sutura valvolare e aortica possa ritornare al ventricolo destro. Quest'ultimo *patch* è facilmente impiantato, se realizzato con pericardio del paziente stesso.

La valvola è prima bagnata con una soluzione di 25.000 U.I. di eparina e 2 g di cloxacillina in 50 ml di soluzione salina per prevenire le infezioni, e poi applicata al portavalvole. Quindi viene ruotata 10 volte per assicurare una facile rotazione dopo il suo posizionamento. Questo facilita l'ottimale orientamento della valvola con movimenti liberi e non ritentivi del disco. Se questa rotazione risultasse difficoltosa dopo che le suture sono state annodate, l'anello di sutura andrebbe fermato (con un *clamp*) per evitare che i punti si lacerino. Per ruotare la valvola andrebbe usato solo il portavalvole. Qualsiasi altro strumento potrebbe danneggiare la valvola alterando i rapporti disco-supporto con rischi di embolizzazione del disco. Nei pazienti con radice aortica stretta e con buona qualità del tessuto dell'*anulus*, usiamo circa da 27 a 30 punti staccati *over-and-over* in suture di Ticron® 2-0 per prevenire restringimenti dell'*anulus* e impiantare la valvola più grande possibile (fig. 24).

Se l'ostio valvolare è ampio e il tessuto anulare debole o fragile, viene impiegata una sutura da materassaio rinforzata con *pledgets* (fig. 25). Le suture non dovrebbero essere passate troppo in profondità nell'anello della protesi al fine di evitare la corda circolare interna (che potrebbe rendere la rotazione della valvola più difficoltosa), ma solo per lo strato più esterno dell'anello di sutura.

Quando tutte le suture sono in posizione, la valvola è nuovamente bagnata con la soluzione eparina-penicillina prima di farla scivolare in posizione, generalmente con la grande apertura rivolta verso la convessità dell'aorta ascendente o verso la commissura tra la cuspide non coronarica e quella destra (fig. 26). Tuttavia, nell'orientamento della protesi è di primaria importanza che il disco non impegni nessuna struttura e sia garantito il suo libero movimento.

Per facilitare il passaggio dei punti bisogna passare prima quelli alla base della cuspide non coronarica; per secondi, quelli alla base delle cuspidi sinistra e destra, che sono passati poi nell'anello di sutura della protesi; infine sono passati nella protesi i punti già passati nell'*anulus* del paziente. Si annodano prima le suture del seno coronarico sinistro e poi quelle del seno coronarico destro, per essere sicuri che l'anello della valvola non ostruisca gli osti coronarici. Se vi è difficoltà nell'abbassare la valvola in posizione, l'anello di sutura può essere posizionato sul margine superiore dell'*anulus* non coronarico. Quando si annoda è importante collocare i nodi il più lontano possibile dall'anello della protesi e tagliare le suture corte in modo tale che non possano essere prese tra disco e anello della valvola bloccandola; inoltre, controllare che nessuna sutura possa interferire con i movimenti del disco. Dopo che i movimenti del disco sono stati controllati, come ultima cosa, prima di chiudere l'aortotomia, bisogna nuovamente lavare il disco e l'anello valvolare con una piccola garza

Fig. 25. Suture a materasso rinforzate con *pledgets* vengono utilizzate se il tessuto anulare è fragile o debole e se la radice aortica non è troppo stretta.

Fig. 24. Per la fissazione della valvola in una radice aortica piccola vengono utilizzati 30 punti staccati di suture 2-0 di Ticron® passate nell'anello di sutura, lontano dal disco.

anteriore
315°
45°
270°
90°
225°
135°
180°
posteriore

Fig. 26. Per riuscire a ottenere movimenti liberi della valvola, la grande apertura deve venire orientata verso la convessità dell'aorta ascendente o anteriormente e leggermente a destra.

bagnata con la soluzione di eparina in modo da non lasciare sangue coagulato e per eliminare la presenza di qualsiasi corpo estraneo sulla valvola.

Il riscaldamento del paziente inizia quando si incomincia ad annodare le suture. L'aria è purgata dal ventricolo sinistro e dall'aorta quando l'incisione aortica è richiusa con un doppio strato di sutura di Prolene® 4-0. L'aorta è declampata durante una temporanea riduzione del flusso della macchina cuore-polmoni, con il paziente a testa abbassata o posizione di Trendelenburg e aspirazione continua dalla radice aortica per l'eliminazione dell'aria. Dopo circa 15 min di riperfusione il cuore è in genere pronto a sostenere tutta la circolazione del paziente e la temperatura si è normalizzata.

Sostituzione della valvola mitralica

Follow-up

I risultati di 809 casi di sostituzioni valvolari mitraliche con la valvola Björk-Shiley sono stati pubblicati da Lindblom *et al.*, 1989. La casistica comprende: 51 valvole a disco di Delrin 50°, 306 valvole standard di carbonio pirolitico 60°, 229 valvole BS CC 60°, 123 valvole BS CC 70° e 99 valvole BS Monostrut® impiantate al Karolinska Hospital con un *follow-up* completo al 99,8% e autopsie nel 77% dei decessi tardivi.

L'età media all'intervento era di 55 anni (*range* 10-79); il 62% dei pazienti era di sesso femminile; il 69% era in fibrillazione atriale; il 23% era portatore di una stenosi isolata; il 38% aveva un'insufficienza; i rimanenti erano portatori di stenoinsufficienze. Nel 21% dei casi vi erano state altre procedure chirurgiche concomitanti.

Sopravvivenza. – Dopo sostituzione valvolare mitralica, la sopravvivenza a 5 anni era del 78%, ridotta al 62% a 10 anni e al 51% dopo 15 anni. Nella popolazione normale, con stessa distribuzione di età e sesso, la sopravvivenza attuariale a 5 anni era del 95%, dopo 10 anni dell'89% e dopo 15 anni dell'82%.

Mortalità. – La mortalità a 30 giorni era del 5,7% per il gruppo *in toto* e del 2,8% per il periodo degli ultimi 5 anni.

La mortalità tardiva era significativamente più alta durante il 1° anno dopo l'intervento, seguita da una più costante incidenza di 4/100 pazienti/anno negli anni successivi; 1/4 dei decessi tardivi era in relazione alla protesi con dominanza delle trombosi valvolari (10%); 13 su 28 trombosi valvolari avvennero durante il 1° anno postoperatorio e l'incidenza fu poi costante per i successivi 7 anni; dopo di che non si sono più verificate. L'incidenza attuariale di trombosi valvolari era del 4,0% a 5 anni e del 4,6% a 10 anni.

Gli eventi embolici furono causa del 3% delle morti tardive: emorragie da anticoagulanti, del 4%; un difetto meccanico, del 3%; un'endocardite della valvola protesica, del 2%; il distacco perivalvolare, del 3%. Morte improvvisa e inspiegabile fu la causa del decesso nel 10%.

Complicazioni

Le complicanze principali furono gli eventi embolici: 68 su 75 embolie furono cerebrali e 7 furono periferiche. Gli episodi embolici furono più frequenti durante i primi anni, 2,4 per 100 pazienti/anno, ma negli anni successivi si ridussero all'1,3 per 100 pazienti/anno. L'incidenza attuariale di embolie a 5 anni era del 6,9% e a 10 anni del 13,0%. Le emorragie legate alla terapia anticoagulante furono relativamente costanti durante il periodo di osservazione, con un'incidenza attuariale del 6,1% a 5 anni e dell'8,7% a 10 anni.

Nonostante ciò, il 96% dei pazienti all'ultimo *follow-up* avevano il valore del Thrombotest nei limiti terapeutici: 10 su 28 pazienti non ricevevano un'adeguata anticoagulazione al momento della trombosi valvolare. Fibrillazione atriale, cardiomegalia o l'appartenenza a una classe 3 o 4 NYHA e un precedente intervento cardiochirurgico non sono fattori di rischio per tromboembolie postoperatorie. Tuttavia, una storia di tromboembolia preoperatoria aumenta il rischio di complicanze tromboemboliche.

Le endocarditi protesiche hanno un'incidenza attuariale dello 0,7% a 5 anni e dell'1,3% a 10 anni. Distacco periprotesico avvenne in 33 pazienti, cioè 0,7 per 100 pazienti/anno.

L'incidenza attuariale di reintervento era del 4,6% a 5 anni e del 5,7% a 10 anni.

Le complicazioni tromboemboliche erano dominanti dopo sostituzione valvolare mitralica con protesi valvolari di Delrin e valvola standard di carbonio pirolitico con disco piatto.

I dischi piatti toccano l'anello valvolare anche in posizione di completa apertura, causando un'area di flusso lento oltre la valvola. In questo punto la trombosi si propaga dall'anello di sutura quando l'anticoagulazione non è adeguata. Il disco convesso-concavo permette al disco di scivolare, allontanandosi dall'anello valvolare di 2,5 mm, creando uno spazio per il flusso tra il margine del disco e l'anello. Questo diminuisce l'area di basso flusso dopo la valvola del 50%, come dimostrato con il laser-Doppler (Woo e Yoganathan, 1986) e riduce significativamente le complicanze tromboemboliche nell'area mitralica; 380 casi di sostituzione valvolare mitralica con valvola convesso-concava furono paragonati con 339 casi di valvole con disco di Delrin o standard piatto: l'incidenza di trombosi valvolari fu più importante nel primo anno dopo l'impianto, ma molto più bassa nel gruppo in cui fu usato un disco convesso-concavo (fig. 27). Come conseguenza della più bassa incidenza di complicanze tromboemboliche, la sopravvivenza attuariale a 5 anni fu migliore del 9% con i dischi convesso-concavi, nonostante una lieve più alta mortalità a 1 anno, in parte dovuta alla frattura del supporto di efflusso (fig. 28). La valvola 60° convesso-concava impiantata in 849 casi risultò determinare un gradiente inferiore del 15% ma vi furono, in questo gruppo di pazienti, 8 fratture del supporto di efflusso, 6 nelle valvole in posizione aortica e 2 in posizione mitralica, dopo un periodo medio di 4 anni e

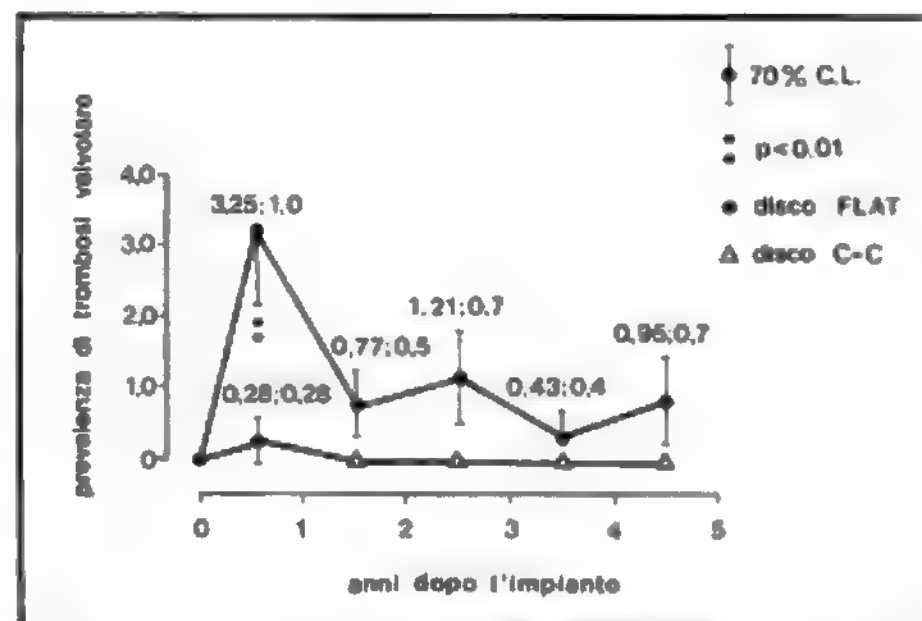



Fig. 27. La prevalenza (%) di trombosi valvolari postoperatorie dopo sostituzione valvolare mitralica fu più alta durante il primo anno, specialmente nei pazienti con disco piatto (disco *flat*) (*curva superiore*) rispetto a quelli con disco convesso-concavo (disco C-C) (*curva inferiore*).

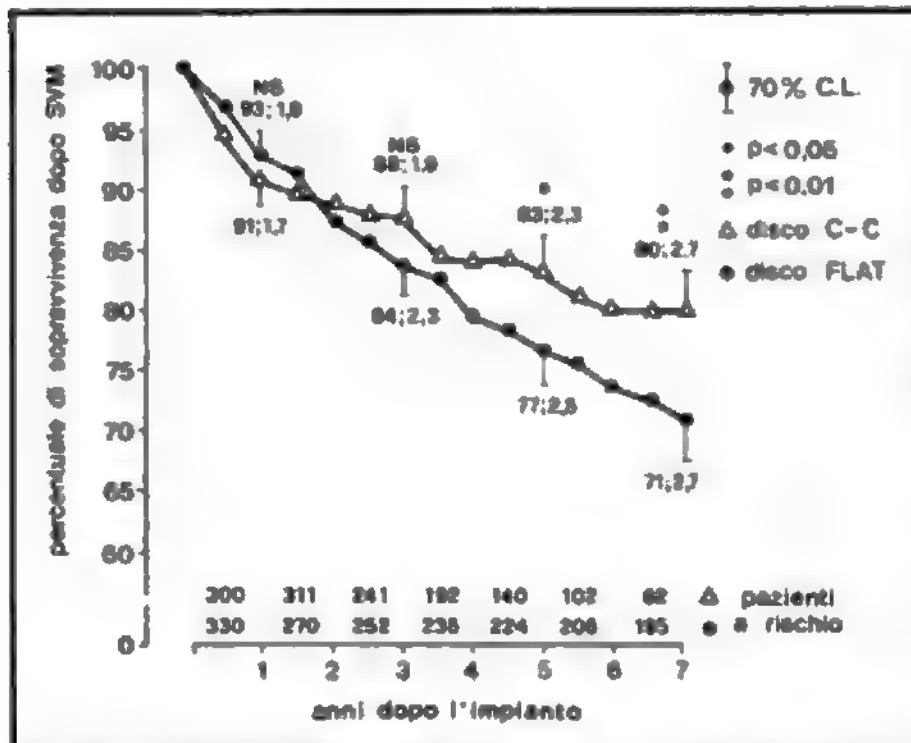



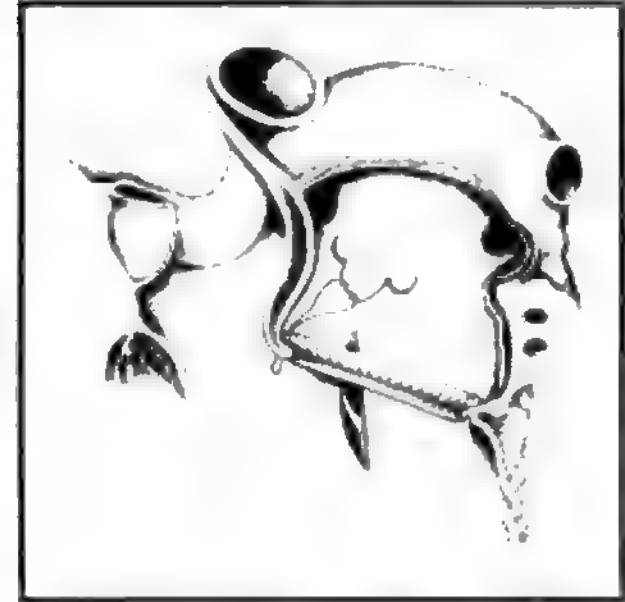
Fig. 28. La sopravvivenza attuariale a 7 anni è stata dell'80% per la sostituzione valvolare mitralica (SVM) con valvola convesso-concava (*curva superiore*) e del 70% per le valvole a disco piatto (*curva inferiore*). Barre verticali = limite di confidenza al 70%; $p < 0.10$. Le due file di numeri in basso sono i pazienti con disco convesso-concavo (*in alto*) e disco piano (*in basso*).

mezzo. La valvola convesso-concava di 70° ebbe 10 fratture su 400 valvole aortiche e 11 fratture su 172 valvole mitraliche. Quindi nel 1982 la Monostrut® fu introdotta per eliminare i punti di saldatura e le fratture del supporto.

Diminuzione delle complicazioni tromboemboliche. – L'incidenza delle complicazioni emboliche fu più alta nella serie delle valvole mitraliche Björk-Shiley con disco di Delrin. Queste valvole avevano un disco piano con angolo di apertura di soli 50°. L'incidenza attuariale delle trombosi valvolari fu significativamente più alta per la serie di valvole con disco piano: ad es., le valvole con disco di Delrin e standard di carbonio pirolitico, comparandole alle valvole con disco convesso-concavo (rispettivamente un'incidenza attuariale del 7,1% a 5 anni verso 1,2% a 5 anni). Fino a oggi, al Karolinska Hospital la Monostrut® è risultata priva di complicanze trombotiche nei pazienti con una terapia anticoagulante ben condotta. L'incidenza delle emorragie legate alla terapia anticoagulante è uguale nei pazienti con valvola a disco piatto o convesso-concavo. Quindi il disegno del disco è responsabile della diminuita incidenza di trombosi valvolari dopo sostituzione valvolare mitralica.

Tecnica chirurgica

Per l'intervento di sostituzione valvolare mitralica vengono incannulate sia la cava inferiore che la superiore potendo presentarsi la necessità di una plastica sulla valvola tricuspide. Se fosse necessario sostituire sia la valvola mitralica sia quella aortica, la mitrale andrebbe cambiata per prima. Se vi sono aderenze per pregressi interventi, vengono liberate solo l'aorta e la parte destra del cuore. Il solco interatriale (Soendergaard) è dissecato e aperto solo dopo l'infusione della soluzione cardioplegica. Se la valvola non può essere riparata, il lembo anteriore della mitrale è afferrato con un *clamp* e inciso a 1 cm dalla base di impianto. Quando tutta la circonferenza della valvola è stata divisa, è importante non fare troppa trazione sulla valvola verso l'alto ma tirare verso il centro per evitare che la base di un muscolo papillare possa lacerarsi sulla parete posteriore del ventricolo sinistro, determinando un punto di minor resistenza con rischio di rottura.

Fig. 29. Se si ottiene un movimento libero del disco, la grande apertura della valvola dovrebbe essere orientata lontano dall'ostio aortico, quindi il disco assume una posizione parallela a quella del lembo anteriore della mitrale.

Nei casi di stenosi mitralica calcifica, il calcio sulla base dei lembi valvolari può estendersi fino a interessare anche il solco atrioventricolare a tutto spessore. Se il calcio viene rimosso in maniera troppo radicale, una comunicazione dal ventricolo sinistro nel grasso del solco atrioventricolare può causare un ematoma con rischio di rottura. In questi casi deve essere lasciato più tessuto valvolare per l'ancoraggio della protesi.

Durante l'infusione di soluzione cardioplegica, l'*anulus* mitralico non calcifico è rilasciato ed è facile scegliere una protesi troppo grande. Una protesi troppo grande può essere fattore di rischio per la rottura posteriore del ventricolo sinistro lungo il solco atrioventricolare.

L'anello di sutura protesico sopranulare rivestito in carbonio è più facile e veloce da usare con 20 punti staccati da materassaio, molto spesso senza *pledget*. I *pledgets* vengono usati solo nel caso in cui l'*anulus* mitralico sia fragile e sottile. La cosa più importante è controllare che, al di sotto della valvola, non venga lasciata nessuna corda tendinea che possa infilarsi tra disco e *anulus* e bloccare la valvola stessa, ostruendo il flusso. Le suture devono essere tagliate corte e poste in maniera tale da non essere prese dal disco.

Un ritardo nella chiusura del disco può causare un flusso di rigurgito nell'atrio sinistro quando la grande apertura della protesi è orientata verso la valvola aortica. Quindi l'orientamento della valvola deve essere tale che la grande apertura sia lontana dalla radice aortica (fig. 29). Inoltre, durante il riempimento diastolico del ventricolo la porzione prossimale del setto si muove verso l'interno e restringe l'afflusso anteriore ma non quello posteriore. Quindi si può ottenere un gradiente minore durante l'esercizio fisico con la grande apertura orientata posteriormente e lontana dalla valvola aortica. *Sebbene questo orientamento sia desiderabile, è più importante assicurare un movimento libero e non ostruente del disco*. La valvola viene prima immersa in una soluzione di eparina-penicillina e poi di nuovo lavata con una garza imbevuta di eparina, *prima* di chiudere l'atrio sinistro. La valvola è resa incompetente con un catetere passato attraverso la piccola apertura della valvola per eliminare l'aria dal ventricolo sinistro durante la fase del riscaldamento. Anche l'ago della cardioplegia, nel punto più alto dell'aorta, è continuamente drenato, per circa 15 min, durante la riperfusione di riscaldamento con il paziente in posizione di Trendelenburg.

Risultati con la valvola Björk-Shiley Monostrut®

In un periodo di 3 anni e mezzo sono state eseguite 214 sostituzioni valvolari aortiche con Björk-Shiley Monostrut®, 110 in posizione mitralica, mentre in 33 casi sono state eseguite doppie sostituzioni.

Mortalità precoce. – La mortalità precoce (entro 30 giorni) per le sostituzioni valvolari aortiche era del 4,7% (10/214) e per le sostituzioni valvolari mitraliche del 2,0% (2/101). Vi fu una maggiore mortalità precoce per interventi d'urgenza e in pazienti in classe 4 NYHA e con procedure concomitanti. Quindi, pazienti sottoposti a sostituzione valvolare aortica isolata ed elettiva hanno avuto una mortalità dell'1,2% (2/162).

Mortalità tardiva. – Di 33 pazienti deceduti tardivamente, il 76% è stato sottoposto ad autopsia: 17 di questi erano deceduti per insufficienza miocardica, 8 per infarto miocardico da aterosclerosi coronarica, ma non embolia. Non ci furono difetti meccanici; 9 dei 33 decessi (27%) furono per complicazioni legate alla valvola: una trombosi valvolare in paziente non sottoposto a terapia anticoagulante; 4 emorragie; 2 endocarditi valvolari; 2 distacchi valvolari non endocarditici.

Sopravvivenza. – La sopravvivenza attuariale a 3 anni era dell'89%, sia dopo sostituzione valvolare mitralica sia dopo sostituzione valvolare aortica con protesi Björk-Shiley Monostrut®; viceversa con doppia sostituzione valvolare la sopravvivenza era dell'83%.

Tromboembolia. – Non ci furono né trombosi valvolari né embolizzazioni fatali nei pazienti sottoposti a terapia con anticoagulanti. La stima attuariale di assenza di embolie a 3 anni fu del 98% dopo sostituzione valvolare aortica e del 93% dopo sostituzione valvolare mitralica con protesi Björk-Shiley Monostrut®. Dei 35 pazienti trattati senza terapia anticoagulante per un periodo compreso tra 29 giorni e 13 mesi (in totale 15 pazienti/anno), 2 hanno sofferto di trombosi valvolare fatale e 3 di embolie senza deficit permanente.

Emorragie correlate alla terapia anticoagulante. – Emorragie collegate a terapia anticoagulante furono riscontrate in 20 pazienti (2,2/100 pazienti/anno): 4 di esse furono fatali (0,5/100 pazienti/anno). Un'endocardite sulla valvola protesica fu riscontrata in 3 casi (0,4/100 pazienti/anno).

Problemi valvolari (intesi come ogni complicazione correlata alla valvola, includendo emorragie da terapia anticoagulante richiedenti trasfusioni di sangue o ospedalizzazione, e comprendendo trombectomia e distacco valvolare che hanno richiesto reintervento o determinato decesso del paziente) furono 1,9/100 pazienti/anno, con 1,4 reinterventi per 100 pazienti/anno. Il 96% delle sostituzioni valvolari aortiche e il 94% delle sostituzioni valvolari mitraliche erano libere da complicazioni valvolari dopo 3 anni.

Emodinamica. – Nella valvola Björk-Shiley Monostrut® l'ottimizzazione dell'emodinamica della valvola è stata raggiunta utilizzando un disco convesso-concavo simulante l'assetto aerodinamico dell'ala di un aereo. Questo riduce il gradiente del 15% rispetto al disco piatto. Aumentando poi l'angolo di apertura da 60 a 70°, il gradiente transvalvolare si riduce di un ulteriore 10%, migliorando le caratteristiche di flusso e diminuendo la formazione di vortici a valle della piccola apertura e riducendo la turbolenza a 380 dyne/cm². Non c'è niente da guadagnare nell'aumentare l'angolo di apertura oltre i 70° in questo assetto, poiché il rigurgito pulsatile aumenta in maniera lineare all'aumento dell'angolo di apertura.

Poiché il disco non è sovrapponente, l'emolisi è minima consentendo valori normali di emoglobina e di eritrociti, con valori della latticodeidrogenasi sierica ai limiti alti della norma.

Un cateterismo cardiaco destro e transettale fu eseguito in 17 pazienti con radice aortica piccola, circa 1 anno dopo l'intervento, per valutare le valvole aortiche Björk-Shiley Monostrut® 21 e 23 mm. La maggior parte di questi pazienti (Björk *et al.*, 1985) erano donne con età media di 66 anni e un *range* da 55 a 75. Il gradiente transvalvolare medio era 11 mmHg nella protesi di 21 mm e 9 mmHg in quella di 23 mm. La corrispondente area valvolare funzionale calcolata con la formula di Gorlin era di 1,4 cm² per la protesi di 21 mm e 2,0 cm² per la protesi di 23 mm. Questi dati confermano quindi l'ottima funzionalità della valvola Björk-Shiley Monostrut® in casi con radice aortica piccola.

Conclusioni. – Questa valvola monodisco Monostrut® è stata realizzata dopo 18 anni di esperienza, passando attraverso una serie di piccoli miglioramenti:

1) l'incidenza di complicazioni tromboemboliche è stata diminuita dall'uso del disco convesso-concavo;

2) un ottimo risultato emodinamico, anche nei casi con radice aortica piccola, è stato ottenuto con un angolo di apertura di 70°.

Più di 1400 valvole Monostrut® sono state impiantate al Karolinska Hospital di Stoccolma durante un periodo di 6 anni senza fallimenti meccanici o emolisi clinicamente evidenti, e più di 63.000 valvole Björk-Shiley Monostrut® in tutto il mondo (1989). Il miglioramento funzionale dei pazienti è stato eccellente.

La valvola Björk-Shiley Monostrut® può perciò essere considerata come una valida protesi con bassa incidenza di complicanze.

L'esperienza di 6 anni non ha mostrato, in conclusione, né fallimenti meccanici, né embolie fatali, né trombosi valvolari nei pazienti sottoposti a terapia anticoagulante.

Bibliografia

Björk V. O., *Scand. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1969, **3**, 1.
Björk V. O., *Scand. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1972, **6**, 109.
Björk V. O., Book K. *et al.*, *Scand. J. Thorac. Surg.*, 1973, **7**, 131.
Björk V. O., Book K., Holmgren A., *Scand. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1973, **7**, 187.
Björk V. O., Henze A., *Scand. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1975, **9**, 183.
Björk V. O., Henze A., Hindmarsh T., *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1977, **73**, 563.
Björk V. O., *Scand. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1978, **12**, 81.
Björk V. O., Henze A., *Scand. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1979, **78**, 331.
Björk V. O., *Scand. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1981, **15**, 223.
Björk V. O., *Cardiovasc. Med.*, 1982, **1**, 293.
Björk V. O., *Scand. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1982, **16**, 113.
Björk V. O., *Scand. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1985, **19**, 1.
Björk V. O., Henze A., Lindblom D., *Scand. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1985, **9**, 13.
Björk V. O., Lindblom D., *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1985, **6**, 1142.
Bruss K. H., Reul H. *et al.*, *Life Support Syst.*, 1983, **1**, 3.
Harken D. E., Soroff H. S. *et al.*, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1960, **40**, 744.
Lindblom D., *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1989, **97**, 95.
Lindblom D., Björk V. O., Semb B. K. H., *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1986, **92**, 894.
Lindblom D., Lindblom U. *et al.*, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1987, **94**, 34.
Robicsek F., Harbold N., *Am. J. Cardiol.*, 1987, **60**, 857.
Yoganathan A. P., Reamer H. H. *et al.*, *Scand. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1980, **14**, 1.
Woo Y. R., Yoganathan A., *Life Support Syst.*, 1986, **4**, 115.

VIKING O. BJÖRK

CHIRURGIA DEL PROLASSO DELLA MITRALE

SOMMARIO

Introduzione

Con la progressiva riduzione dell'incidenza della malattia reumatica, il prolasso della mitrale occupa uno spazio sempre più rilevante nelle casistiche cardiochirurgiche.

Il prolasso parziale o totale di entrambi i lembi o di un solo lembo della mitrale al di sopra del piano valvolare durante la sistole cardiaca determina un'insufficienza mitralica che, se emodinamicamente importante, richiede l'intervento chirurgico.

Dal punto di vista anatomopatologico, il prolasso può essere sostenuto dall'allungamento o rottura dell'apparato sottovalvolare (corde tendinee o muscoli papillari). Esso riconosce per lo più un'etiologia degenerativa (la degenerazione mixomatosa sta per frequenza al primo posto) o ischemica (per una più ampia trattazione dell'etiopatogenesi del prolasso della mitrale, v. VALVOLARI CARDIOPATIE, XV, 1696).

Indicazioni operatorie

L'intervento chirurgico per prolasso della mitrale viene effettuato soltanto se l'insufficienza della valvola è emodinamicamente importante. Dal momento che la maggior parte dei prolassi può essere corretta mediante un intervento riparativo (senza cioè ricorrere alla sostituzione valvolare con protesi artificiale), la tendenza attuale è quella di operare in fase relativamente precoce senza attendere che il paziente accusi una sintomatologia importante e prima che appaiano segni di disfunzione ventricolare sinistra. Questo orientamento piuttosto «aggressivo» nei confronti dell'insufficienza mitralica da prolasso è giustificato dalle considerazioni che un atto chirurgico riparativo eseguito in fase precoce è in grado di restituire il paziente a una vita del tutto normale. Nei rari casi di prolasso mitralico per i quali si prevede la sostituzione valvolare con protesi artificiale è opportuno adottare un atteggiamento più attendistico, e operare soltanto in presenza di una sintomatologia di un certo rilievo.

L'ecocardiografia bidimensionale è il mezzo diagnostico che più di ogni altro aiuta il chirurgo a differenziare i casi in cui la mitrale è riparabile da quelli in cui la valvola deve essere sostituita (Hellemans *et al.*, 1982).

Tecniche chirurgiche

Il chirurgo dispone di diverse tecniche di riparazione, da mettere in atto nelle diverse situazioni tenendo conto del meccanismo che sta alla base del prolasso (Carpentier *et al.*, 1978; Alfieri *et al.*, 1987).

Resezione quadrangolare del lembo posteriore. – Viene effettuata in caso di prolasso del lembo posteriore della mitrale per allungamento o rottura delle corde tendinee. Il procedimento consiste nell'asportazione della porzione prolassante del lembo posteriore. La parte asportata ha una forma grossolanamente quadrangolare. La continuità della valvola viene ricostituita con una sutura, dopo aver provveduto a plicare l'anello mitralico in corrispondenza della porzione di lembo rimossa.

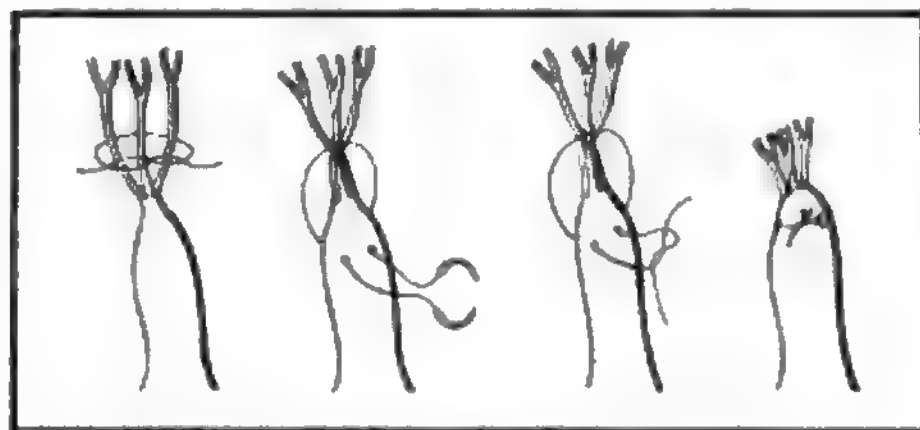
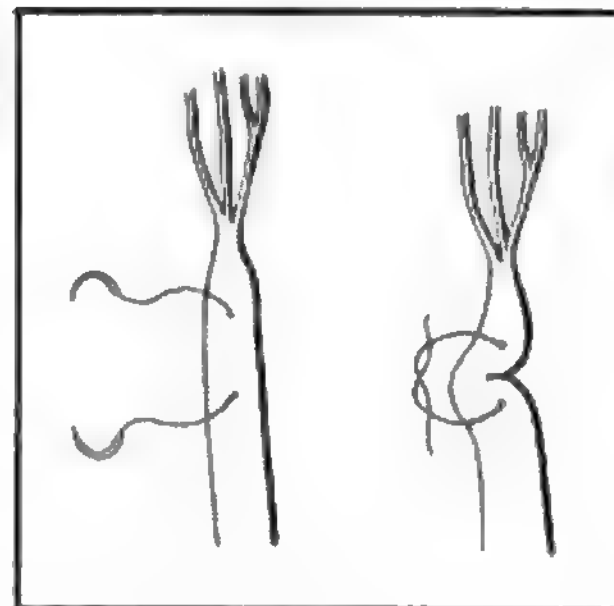



Fig. 30. Tecnica di accorciamento delle corde tendinee.

Fig. 31. Plicatura di un muscolo papillare fibroso allungato.

Resezione triangolare del lembo anteriore. – È il procedimento da mettere in atto in caso di prolasso a carico del lembo anteriore della valvola mitrale, quando la causa del prolasso è la rottura delle corde tendinee. Questa tecnica consiste nel rimuovere la porzione prolassante imprimendole la configurazione di un triangolo che ha la base in corrispondenza del bordo libero del lembo.

Accorciamento delle corde tendinee. – Questa procedura viene eseguita in caso di prolasso del lembo anteriore per allungamento delle corde tendinee. La fig. 30 mostra una conveniente modalità di accorciamento delle corde tendinee.

Plicatura del muscolo papillare. – Viene effettuata quando alla base del prolasso mitralico sta l'allungamento di un muscolo papillare, conseguente a una fibrosi a sua volta secondaria a un infarto (etiologia ischemica). La fig. 31 mostra un metodo semplice di plicatura di un muscolo papillare.

Trasposizione delle corde tendinee. – Questa tecnica viene applicata in caso di prolasso del lembo anteriore secondario a rottura di corde tendinee e costituisce un'alternativa valida alla resezione triangolare del lembo anteriore. Consiste nell'impiegare le corde tendinee intatte che appartengono al lembo posteriore per ancorare il bordo libero del lembo anteriore prolassante.

Le tecniche di chirurgia riparativa sopra esposte vanno applicate isolatamente o in combinazione, secondo la situazione anatomica. Non raramente il prolasso mitralico si associa a dilatazione dell'anello valvolare, per cui si rende necessario un concomitante procedimento di *anuloplastica*.

La *sostituzione* mitralica con protesi artificiale è opportuna ogni qual volta le tecniche riparative non siano in grado di ripristinare un'adeguata funzione valvolare.

Risultati

In mani esperte, i risultati a breve e lungo termine della chirurgia riparativa per prolasso mitralico sono quanto mai confortanti. La mortalità operatoria è dell'1-2%, decisamente inferiore alla mortalità che si osserva dopo sostituzione valvolare con protesi artificiale. La qualità della vita degli operati con tecniche di riparazione è certamente superiore a quella dei pazienti portatori di protesi artificiale. A questi ultimi infatti viene imposta la terapia anticoagulante insieme con le altre precauzioni legate al fatto di essere portatori di un corpo estraneo. Inoltre la consapevolezza della possibilità di tromboembolie e/o di disfunzione protesica può influire negativamente sulla psiche e quindi sulla qualità della vita di chi ha subito una sostituzione valvolare.

I pazienti che hanno avuto un intervento di tipo ripara-

tivo sono praticamente indenni da complicanze tromboemboliche.

In una certa percentuale di casi l'intervento riparativo non ha un successo duraturo e quindi si rende necessario un ulteriore atto chirurgico. Questa evenienza nell'esperienza di Carpentier *et al.* (1980) si è verificata in circa il 10% dei pazienti nell'arco dei primi 10 anni dopo l'intervento.

Bibliografia

Alfieri O., De Seins L., Bianchi T. *et al.*, *Repair of Mitral Insufficiency on an Ischemic Basis*, in Unger ed., *Coronary Artery Surgery in the Nineties*, 1987, p. 159.
Carpentier A., Relland J., Deloche A. *et al.*, *Am. Thorac. Surg.*, 1978, **26**, 294.
Carpentier A., Chauvaud S., Fabiani J. N. *et al.*, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1980, **79**, 338.
Devereux R. B. *et al.*, *Ann. Intern. Med.*, 1989, **111**, 305.
Hellemans I. M., Alfieri O., van Herpen G., *Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1982, **30**, 113.

OTTAVIO ALFIERI

CHIRURGIA DELLA MALATTIA ISCHEMICA CARDIACA

SOMMARIO

Introduzione

Negli ultimi anni, il ruolo della chirurgia nel trattamento della malattia ischemica cardiaca è stato ridefinito e si è delineato in modo più chiaro e preciso. A ciò hanno essenzialmente contribuito le sempre più dettagliate nozioni sulla storia naturale della malattia coronarica nelle sue varie forme e la conoscenza sempre più approfondita dei risultati a breve e a lungo termine degli interventi chirurgici.

Inoltre, la recente introduzione dell'angioplastica transluminale coronarica (Gruentzig, 1979) (v. ANGIOPLASTICA TRANSLUMINALE PERCUTANEA*) nel trattamento delle lesioni coronariche ostruttive ha sottratto alla chirurgia, almeno in prima istanza, una certa quota di pazienti e anche questo ha portato a una ridefinizione del ruolo della chirurgia. Nonostante questo ridimensionamento, la chirurgia coronarica rappresenta comunque il tipo di chirurgia di gran lunga più frequente nella pratica cardiochirurgica.

La chirurgia della malattia ischemica cardiaca in senso lato comprende diversi tipi di interventi. Gli interventi più comuni sono quelli di rivascolarizzazione miocardica, che hanno lo scopo di ristabilire un flusso adeguato di sangue a valle delle placche arteriosclerotiche che ostruiscono le coronarie e che sono causa di ischemia (inadeguato apporto di sangue al tessuto miocardico). Gli altri interventi, assai più rari, sono diretti contro le complicanze dell'infarto miocardico: l'aneurisma del ventricolo sinistro, la pervietà interventricolare, l'insufficienza mitralica, la tachicardia ventricolare ricorrente postinfartuale.

Gli interventi di rivascolarizzazione miocardica vengono eseguiti con l'intendimento di prevenire l'infarto mentre gli altri pongono rimedio ai danni provocati dall'infarto.

Cenni storici

La coronarografia, introdotta e ampiamente applicata da Sones a Cleveland fin dall'inizio degli anni '60, ha aperto la strada alla chirurgia coronarica. Questa indagine, che consiste nell'iniettare liquido radiopaco direttamente negli osti coronarici, consente di visualizzare l'albero coronarico nella sua interezza e quindi di identificare le placche arteriosclerotiche ostruenti.

L'esame coronarografico, che permette di determinare la localizzazione delle stenosi e il loro grado di severità, resta a tutt'oggi, insieme con la ventricolografia, l'esame diagnostico fondamentale dal quale non si può prescindere ai fini di un intervento di chirurgia coronarica (v. ARTERIOGRAFIA).

Prima dell'introduzione della coronarografia nella pratica clinica, erano stati fatti tentativi di rivascolarizzazione indiretta del miocardio, mediante interventi che oggi sono stati del tutto abbandonati. Nel 1951, ad es., Vineberg, a Montreal, iniziò una serie di interventi che consistevano nell'impianto di un'arteria mammaria interna nel tessuto miocardico. Ben presto ci si rese conto che la quantità di sangue apportata al miocardio in questo modo era troppo scarsa e che la sola rivascolarizzazione diretta (apporto di sangue al letto coronarico) poteva essere efficace. Così nel maggio del 1967, Favaloro e Effler a Cleveland cominciarono a eseguire i primi interventi di rivascolarizzazione diretta usando segmenti di vena safena autologa per bypassare le lesioni ostruttive coronariche. Poco dopo, nel 1968, Green, a New York, anastomizzò con successo il capo distale dell'arteria mammaria interna sinistra all'arteria coronarica discendente anteriore aprendo la via all'impiego dell'arteria mammaria come condotto rivascolarizzante.

I risultati confortanti di questi primi interventi di rivascolarizzazione diretta portarono alla rapidissima diffusione della chirurgia coronarica nel mondo. Per quanto riguarda la chirurgia delle complicanze dell'infarto miocardico, la prima resezione di un aneurisma del ventricolo sinistro seguita da successo è stata praticata da Sauerbruch nel 1931.

Beck, nel 1944, propose di trattare gli aneurismi con un rinforzo esterno di fascia lata o di pericardio.

Nel 1958, Cooley effettuò la prima resezione di un aneurisma postinfartuale usando la circolazione extracorporea.

La prima sopravvivenza a lungo termine dopo chiusura chirurgica di perforazione settale postinfartuale è stata ottenuta da Payne alla Clinica Mayo nel 1963, mentre la prima sostituzione mitralica per rottura postinfartuale di un muscolo papillare è stata eseguita con successo da Austen a Boston nel 1965.

Assai più recente è il trattamento chirurgico delle tachicardie ventricolari ricorrenti. I primi ad affrontare questo problema con successo usando un mappaggio elettrofisiologico intraoperatorio e una tecnica innovativa (la ventricolotomia endocardica circonferenziale o ventricolotomia circolare d'esclusione) sono stati Guiraudon, Fontaine *et al.*, a Parigi, nel 1978 (v. sotto, col. 1309).

Rivascolarizzazione miocardica

Indicazioni

È opportuno precisare che la rivascolarizzazione miocardica può essere ottenuta oggi o mediante l'intervento di angioplastica coronarica con palloncino o mediante l'intervento chirurgico di *bypass*.

Questo sottocapitolo tratterà delle indicazioni alla rivascolarizzazione in senso lato. La scelta del modo di rivascolarizzazione dipenderà dalle caratteristiche anatomiche delle lesioni ostruenti e da tanti altri fattori che, caso per caso, cardiologi e cardiochirurghi considereranno.

Al momento attuale, la quota di pazienti che viene rivascolarizzata con angioplastica rappresenta circa il 20% del totale. È probabile che questa quota aumenterà in futuro in relazione al rapido progredire della cardiologia invasiva e all'introduzione di mezzi e materiali sempre più perfezionati e sofisticati.

I criteri su cui vengono poste le indicazioni agli interventi di rivascolarizzazione miocardica si basano sulla sintomatologia clinica, sul quadro anatomico delle coronarie e sullo stato funzionale del ventricolo sinistro. Che si debba tener conto della sintomatologia è fuori dubbio perché uno degli scopi dell'intervento è quello di migliorare la qualità della vita. Quando un coronaropatico, nonostante terapia medica piena, presenta dolori anginosi per sforzi lievi o addirittura a riposo, l'indicazione alla rivascolarizzazione è netta.

Quando la terapia medica è in grado di controllare la sintomatologia, l'indicazione all'intervento viene posta essenzialmente tenendo conto della localizzazione e della severità delle stenosi coronariche evidenziate dalla coronarografia, nonché della funzione contrattile del ventricolo sinistro dimostrata dalla ventricolografia.

Bruschke *et al.*, all'inizio degli anni '70, avevano dimostrato che la prognosi della malattia arteriosclerotica delle coronarie era tanto più infausta quanto più prossimali erano le lesioni ostruttive, quanto più diffusa era la distribuzione delle stenosi e quanto più ridotta la funzione ventricolare sinistra.

Per molti anni la comunità scientifica mondiale è stata impegnata in faticosi studi prospettivi randomizzati, allo scopo di identificare le categorie di pazienti coronaropatici in cui l'intervento migliorava nettamente la prognosi in termini di sopravvivenza rispetto alla terapia medica. I risultati di tali studi, fra i quali citiamo lo European Cooperative Surgical Study Group (ECSS; 1982); il Veteran Administration Cooperative Trial (VA; 1984) e il Coronary Artery Surgery Study (CASS), che rappresentano il punto di riferimento oggi più valido in fatto di indicazioni alla rivascolarizzazione, possono essere riassunti nelle affermazioni seguenti.

I pazienti che presentano una stenosi significativa a carico del tronco comune della coronaria sinistra o a carico della porzione prossimale dell'arteria discendente anteriore hanno una prognosi nettamente migliore con un approccio interventistico anziché con la terapia medica, anche se la funzione ventricolare sinistra è buona e la sintomatologia clinica è scarsa.

I pazienti con funzione ventricolare sinistra diminuita e stenosi significative a carico di tutti e tre i rami coronarici principali (la coronaria destra, l'arteria discendente anteriore e l'arteria circonflessa) anche se sono asintomatici o presentano sintomatologia scarsa hanno una sopravvivenza più lunga se sottoposti a intervento.

I pazienti che hanno conservato una buona funzione ventricolare sinistra e che non hanno una sintomatologia anginosa importante possono essere sottoposti inizialmente a trattamento medico ed essere operati soltanto se la sintomatologia peggiora. Questo vale indipendentemente dalla localizzazione delle lesioni ostruttive a uno, due o tre vasi coronarici.

In presenza di una funzione ventricolare estremamente ridotta, l'indicazione all'intervento di rivascolarizzazione sussiste soltanto se il sintomo predominante è l'angina e non la dispnea. Nei casi dubbi, si potrà ricorrere a opportuni esami scintigrafici per dimostrare la presenza di aree ischemiche, che possono trarre beneficio dalla rivascolarizzazione.

Quanto è stato sopra esposto in tema di indicazioni vale anche per i coronaropatici che hanno già subito un intervento di rivascolarizzazione miocardica. Tali pazienti possono presentare una ricorrenza della sintomatologia per progressione della malattia arteriosclerotica e/o per ostruzione dei *bypasses* precedentemente impiantati ed essere quindi candidati a un reintervento chirurgico o a un'angioplastica.

Nell'ultimo decennio, gli interventi di rivascolarizzazione miocardica sono stati effettuati anche nella fase acuta dell'infarto con lo scopo di limitare l'area di necrosi e quindi di preservare la funzione ventricolare (Berg, 1975; Phillips, 1979).

L'avvento della trombolisi farmacologica tuttavia ha fortemente limitato il ruolo della chirurgia nella fase acuta dell'infarto. Oggi si tende a ritenere opportuno l'intervento soltanto nelle seguenti situazioni: in presenza di un'occlusione coronarica conseguente a tentativo di angioplastica con palloncino; in presenza di segni di estensione dell'infarto acuto; in presenza di shock cardiogeno postinfartuale.

Tali indicazioni restano comunque controverse anche in considerazione dei severi limiti temporali entro cui è necessario intervenire al fine di ottenere il ricupero della funzione ventricolare. In particolare, il trattamento dello shock cardiogeno postinfartuale mediante rivascolarizzazione chirurgica richiede protocolli complessi che possono per ora essere attuati solo in centri con funzione pilota.

Tecnica chirurgica

L'intervento di rivascolarizzazione miocardica consiste nel bypassare le ostruzioni coronariche interponendo segmenti di vena safena autologa a polarità invertita tra l'aorta ascendente e le arterie coronarie a valle delle placche ostruenti. In alternativa alla vena safena e, più spesso, in concomitanza con essa, viene usata l'arteria mammaria interna come condotto veicolante il sangue. In tal caso, il capo distale dell'arteria mammaria interna, opportunamente isolata fino alla sua origine dall'arteria succlavia, viene impiantato sulla coronaria distalmente alla ostruzione.

Occasionalmente l'arteria mammaria viene usata come *graft* libero, cioè come condotto da interporre tra l'aorta ascendente e le coronarie.

Gli interventi di rivascolarizzazione miocardica vengono eseguiti in circolazione extracorporea, abbassando di qualche grado la temperatura del paziente (ipotermia lieve o moderata).

Per facilitare l'esecuzione delle anastomosi distali sulle coronarie, il cuore viene arrestato e reso esangue clampando temporaneamente l'aorta.

Le anastomosi prossimali vengono eseguite a cuore battente in genere dopo le anastomosi distali, previo clampaggio tangenziale dell'aorta ascendente.

La moderna chirurgia coronarica si fonda su alcuni principi che sono rivolti all'ottimizzazione dei risultati:

1) l'adeguata protezione del miocardio durante la fase operatoria di ischemia indotta;

2) la rivascolarizzazione completa;

3) l'impiego preferenziale dell'arteria mammaria interna come condotto veicolante il sangue.

Condizione necessaria all'accurata esecuzione delle anastomosi sulle arterie coronarie è che il cuore sia immobile ed esangue (v. CARDIOCHIRURGIA*, *tecniche complementari*; CIRCOLAZIONE EXTRACORPOREA*). Per ottenere questa condizione e mantenerla per tutto il tempo necessario senza produrre un danno significativo al tessuto miocardico, si procede al clampaggio dell'aorta ascendente e all'iniezione di una soluzione cardioplegica fredda (a circa 4 °C) nella radice aortica. Con questa procedura si ottiene immediatamente l'arresto cardiaco e nel contempo si abbassa la temperatura del cuore in modo da minimizzarne le richieste metaboliche e quindi proteggerlo adeguatamente durante l'ischemia indotta.

Soltanto una tecnica adeguata di protezione miocardica è in grado di garantire il mantenimento della funzione cardiaca dopo l'intervento. È ovvio che quanto più lungo è il tempo di clampaggio aortico, tanto più necessaria è una metodica di protezione ottimale.

Negli ultimi anni, a conferma dell'importanza di questo aspetto della chirurgia cardiaca, sono state eseguite numerosissime ricerche volte a ottimizzare la composizione delle soluzioni cardioplegiche e migliorare la protezione miocardica (Buckberg, 1987).

Il principio della rivascolarizzazione completa (che implica l'esecuzione di anastomosi su tutti i rami coronarici

stenotici od occlusi di calibro superiore a 1 mm) va rispettato il più possibile in quanto i risultati a distanza degli interventi così concepiti appaiono essere nettamente migliori sia in termini di sintomatologia che di sopravvivenza (Vermeulen, 1982). La rivascolarizzazione completa può richiedere un impegno tecnico notevole, essendo a volte necessarie anastomosi sequenziali multiple tra i *grafts* e le coronarie e/o procedure complesse di endoarteriectomia coronarica.

Infine, è doveroso sottolineare, sulla base di dati sempre più numerosi e convincenti, che l'arteria mammaria interna è caratterizzata da una pervietà più duratura nel tempo rispetto ai *grafts* venosi (Grondin *et al.*, 1984). L'impiego sempre più vasto e articolato delle arterie mammarie rappresenta il nuovo orientamento della chirurgia coronarica.

Trattamento postoperatorio

Il decorso postoperatorio dei pazienti operati di rivascolarizzazione miocardica è quasi sempre privo di complicazioni di rilievo, così che la dimissione dall'ospedale può essere effettuata 7-10 giorni dopo l'intervento. Per lo più il compito del chirurgo nel periodo postoperatorio consiste nel sorvegliare attentamente che la convalescenza non presenti deviazioni dalla norma.

Se l'indicazione operatoria è stata corretta e l'intervento ben eseguito, la portata cardiaca si mantiene generalmente adeguata e solo occasionalmente è necessario l'impiego di farmaci inotropi positivi.

Il tubo tracheale, necessario a mantenere la pervietà della via respiratoria nella prima fase postoperatoria, viene rimosso non appena il paziente si risveglia ed è in grado di respirare spontaneamente.

I tubi di drenaggio vengono tolti il giorno seguente l'intervento e l'alimentazione orale viene ripresa a partire dal 2° giorno postoperatorio.

Con una certa frequenza (in circa il 15-20% dei casi) si verificano aritmie sopraventricolari, come, per es., la fibrillazione atriale, prontamente controllabili con terapia farmacologica adeguata. In alcuni centri vengono somministrati farmaci antiaritmici a scopo preventivo.

Si è dimostrato utile, allo scopo di favorire la pervietà dei *grafts* venosi, l'impiego della terapia antiaggregante nella fase perioperatoria e anche dopo la dimissione, a lungo termine (Chesebro *et al.*, 1984).

Al fine di promuovere un pronto ricupero funzionale, i pazienti vengono in genere sottoposti a fisioterapia fin dai primissimi giorni dopo l'intervento.

Risultati e complicanze precoci

La mortalità ospedaliera per gli interventi di rivascolarizzazione miocardica è oggi estremamente bassa (nei centri cardiochirurgici migliori è inferiore all'1%).

La più comune causa di decesso è rappresentata dalla bassa portata cardiaca, che più frequentemente si verifica nei pazienti con una funzione ventricolare sinistra già fortemente ridotta prima dell'intervento.

I fattori che incrementano il rischio operatorio sono, essenzialmente, l'età avanzata (al di sopra dei 70 anni), lo scompenso cardiaco presente prima dell'intervento e la necessità di intervenire su base d'emergenza (infarto in atto).

È inoltre importante sottolineare che il rischio operatorio dei reinterventi di rivascolarizzazione miocardica è un po' più alto rispetto al rischio dell'intervento primario.

Possibile complicanza precoce degli interventi di rivascolarizzazione miocardica è l'infarto perioperatorio. Questa evenienza, tuttavia, è oggi assai rara (1-2% dei casi), dato il perfezionamento delle tecniche di anestesia e di protezione miocardica. L'infarto perioperatorio viene in genere ben tollerato anche se occasionalmente può provocare bassa portata cardiaca o gravi aritmie ventricolari.

Altre complicanze precoci possono riguardare l'apparato respiratorio, quello gastrointestinale o quello neurologico.

Risultati tardivi

I numerosi dati di *follow-up* a disposizione permettono oggi di valutare a lungo termine l'impatto dell'intervento sulla sopravvivenza dei pazienti, sull'incidenza dell'infarto miocardico e sulla sintomatologia anginosa. È opinione diffusa che gli interventi di rivascolarizzazione miocardica non siano interventi curativi (nella definizione di intervento curativo è implicita una sopravvivenza a distanza sovrapponibile a quella della popolazione generale), ma interventi palliativi che migliorano solo la prognosi della malattia.

A 5 anni di distanza dall'intervento di rivascolarizzazione, la sopravvivenza è dell'85-90%. I dati dimostrano che, superata la fase perioperatoria, la probabilità di morte di un paziente operato di *bypass* non si discosta significativamente dalla probabilità di morte della popolazione generale per un periodo di circa 3-4 anni. Trascorso questo periodo, il coronaropatico operato presenta un rischio di morire che diventa progressivamente più alto, man mano che il tempo passa, rispetto a quello della popolazione generale (Kirklin *et al.*, 1984).

Per quanto riguarda l'incidenza dell'infarto miocardico nel *follow-up* dei pazienti operati, le casistiche riportano che a 5 anni di distanza circa il 90% dei pazienti non va incontro a questo evento. Tale dato è quanto mai confortante se si pensa che il candidato all'intervento di *bypass* è, per definizione, ad alto rischio per infarto.

L'efficacia dell'intervento di rivascolarizzazione sulla sintomatologia anginosa è dimostrata dall'esperienza quotidiana. Questo effetto benefico, tuttavia, si smorza progressivamente con l'allungarsi del *follow-up*, così che, a 5 anni dall'intervento, circa l'80% dei pazienti resta privo di sintomatologia anginosa, ma a 10 anni lo è solo il 50-60%.

Il carattere palliativo degli interventi di rivascolarizzazione è dovuto a diverse cause. Innanzitutto va considerato che, in gran parte, gli atti operatori vengono eseguiti su cuori già in precedenza danneggiati da cicatrici infartuali, e quindi con funzione contrattile globale o segmentale compromessa.

In secondo luogo, la malattia arteriosclerotica delle coronarie, che è un processo patologico di tipo degenerativo, può progredire con il passare del tempo ed estendersi a rami coronarici non precedentemente intaccati in modo significativo. Infine i *grafts* impiegati per bypassare le ostruzioni possono essi stessi andare incontro a stenosi e/o a occlusione completa.

Quest'ultimo aspetto merita una particolare attenzione. Entro le prime settimane postoperatorie, circa il 10% dei *grafts* venosi si occludono. In questa prima fase, l'inadeguata tecnica di esecuzione delle anastomosi e il danno apportato ai segmenti di vena durante la loro manipolazione sembrano svolgere un ruolo determinante.

Dopo il 1° mese, i *grafts* venosi subiscono un processo di iperplasia dell'intima, ma questo fenomeno raramente porta all'occlusione completa, sicché, alla fine del 1° anno dopo l'intervento, la percentuale dei *grafts* occlusi è solo lievemente superiore a quella riportata alla fine del 1° mese postoperatorio (Grondin *et al.*, 1979). Dopo qualche anno dall'impianto, i segmenti di vena safena vengono intaccati dal processo arteriosclerotico e a 10 anni dall'intervento soltanto il 50% dei *grafts* venosi resta pervio.

Ben diverso è il destino dell'arteria mammaria interna la cui pervietà è stata dimostrata nell'85-90% dei casi a 10 anni dall'impianto.

Chirurgia delle complicanze dell'infarto miocardico

Il trattamento medico intenso che viene offerto oggi agli infartuati nelle unità coronariche permette la sopravvivenza di molti pazienti con infarto esteso, che poi sviluppano o aneurisma ventricolare o perforazione settale, o insufficienza mitralica, o crisi di tachicardia ventricolare ricorrente intrattabile e che diventano così candidati chirurgici.

Le condizioni preoperatorie di tali pazienti sono spesso critiche, e talvolta gli interventi per le complicanze dell'infarto devono essere eseguiti d'urgenza.

Aneurisma del ventricolo sinistro

Esso non è una complicanza rara nei pazienti che hanno sostenuto un infarto miocardico (la sua incidenza varia dal 10 al 30%). L'aneurisma si forma quando, in conseguenza di un infarto transmurale, la parete ventricolare interessata si trasforma in una cicatrice piuttosto ben delineata, completamente priva di tessuto muscolare e di spessore sottile. L'area interessata da tale cicatrice tende a espandersi e durante la sistole cardiaca si muove prevalentemente in modo paradosso, cioè si estroflette.

La sacca aneurismatica può raggiungere dimensioni notevoli e interferire in modo importante con la dinamica ventricolare. Infatti, l'aneurisma, espandendosi, riceve una parte della gittata cardiaca durante la sistole e la restituisce durante la diastole. Questa situazione determina un sovraccarico di lavoro per il cuore, già compromesso nella sua funzione dalla perdita di tessuto contrattile.

In circa la metà dei casi si repertano trombi in quantità variabile all'interno della sacca aneurismatica.

Gli aneurismi del ventricolo sinistro sono localizzati nella grande maggioranza dei casi (85%) in corrispondenza della parete anterolaterale, cioè nel territorio di distribuzione dell'arteria discendente anteriore.

La presenza di un aneurisma di per sé non è sufficiente a indicare l'intervento chirurgico di resezione dell'aneurisma. L'indicazione operatoria si pone soltanto se l'aneurisma interferisce con la funzione ventricolare in modo significativo e il paziente presenta segni e sintomi di scompenso cardiaco.

In una buona metà dei casi, i pazienti con aneurisma ventricolare sinistro presentano ostruzioni severe anche nei rami coronarici che non si distribuiscono all'area aneurismatica: in tali casi vi è spesso anche una sintomatologia di tipo anginoso ed è indicato l'intervento di rivascolarizzazione in combinazione con l'aneurismectomia. L'intervento di aneurismectomia viene oggi eseguito in circolazione extracorporea e consiste nel resecare la sacca aneurismatica.

La continuità della parete ventricolare viene ristabilita o mediante sutura diretta, preferibilmente rinforzata da banderelle di Teflon®, o mediante un *patch* che abbia pressappoco le dimensioni dell'area originaria dell'infarto. Quest'ultima tecnica ha il vantaggio di mantenere inalterati la geometria ventricolare e l'orientamento delle fibre miocardiche sane.

L'intervento di aneurismectomia è gravato oggi da una mortalità ospedaliera del 5% circa. Dei pazienti sopravvissuti all'intervento, circa il 70% è ancora vivo a 5 anni di distanza. Il fattore che più peggiora la prognosi postoperatoria è costituito dall'estensione dell'area originaria dell'infarto.

Pervietà interventricolare

La perforazione del setto interventricolare si verifica, entro le prime 2 settimane dopo l'infarto acuto, nell'1-2% dei pazienti che sono andati incontro a tale evento. Clinicamente, essa è caratterizzata dalla comparsa di un soffio sistolico meglio udibile sulla linea parasternale sinistra in corrispondenza del 4°-5° spazio intercostale e dal deterioramento delle condizioni emodinamiche.

La prognosi di questa complicanza dell'infarto è infausta: la metà dei pazienti decede entro la 1ª settimana e soltanto il 20% dei pazienti sopravvive oltre il 1° mese dall'evento.

È chiaro che, per incidere in modo importante sulla storia naturale di questa patologia, l'intervento dev'essere effettuato precocemente. D'altro canto, l'atto operatorio eseguito entro le prime 2 settimane dall'infarto presenta difficoltà tecniche non trascurabili per la friabilità dei tessuti cardiaci su cui applicare le suture.

Il paziente con perforazione settale va pertanto strettamente monitorizzato dal punto di vista emodinamico, e solo se vi sono segni di deterioramento del circolo va operato rapidamente.

Per stabilizzare la situazione cardiocircolatoria prima dell'intervento, durante lo studio emodinamico e la coronarografia, si impone spesso l'uso della contropulsazione aortica che è un mezzo meccanico di assistenza circolatoria.

L'intervento viene eseguito in circolazione extracorporea e consiste nel chiudere con un *patch* la comunicazione interventricolare. Questa è localizzata anteriormente, o in vicinanza dell'apice cardiaco, in circa l'80% dei casi, mentre nel rimanente dei pazienti interessa la parte posteriore del setto.

Quando anche le coronarie che non si distribuiscono all'area infartuata sono intaccate da lesioni ostruttive significative è necessario completare l'intervento con l'impianto di *bypasses* aortocoronarici.

La mortalità ospedaliera globale si aggira sul 20%. I fattori che influiscono negativamente sul rischio operatorio sono la precocità dell'intervento (entro le prime 2 settimane dall'infarto) e lo stato di shock cardiogeno preoperatorio.

Il *follow-up* dei sopravvissuti all'intervento documenta una sopravvivenza del 75% a 5 anni.

Insufficienza mitralica

Esistono, essenzialmente, 2 sindromi cliniche da insufficienza mitralica su base ischemica.

La prima si presenta come un evento acuto entro 1-2 settimane dall'infarto ed è caratterizzata da un improvviso aggravamento delle condizioni emodinamiche dei pazienti, in concomitanza con la comparsa di un nuovo soffio sistolico apicale. Alla base di tale evento sta generalmente la rottura di un muscolo papillare. La prognosi di questa situazione è particolarmente infausta dal momento che solo il 25% dei pazienti sopravvive più di 24 h dopo la rottura postinfartuale di un muscolo papillare.

Dopo gli accertamenti diagnostici (ecocardiografia ed eventualmente cateterismo cardiaco con ventricolografia) è necessario procedere alla sostituzione della valvola mitrale (v. sopra, col. 1287).

La seconda sindrome clinica da insufficienza mitralica postinfartuale ha le caratteristiche della patologia valvolare cronica, che può essere affrontata elettivamente anche molto tempo dopo l'episodio infartuale acuto. Alla base dell'insufficienza valvolare possono stare diversi meccanismi, quali l'allungamento o l'accorciamento di un muscolo papillare divenuto fibroso, la disfunzione della parete su cui si impianta un muscolo papillare, la dilatazione della cavità ventricolare e quindi dell'anello mitralico.

Una patologia di questo tipo può essere trattata chirurgicamente anche con interventi di tipo conservativo (plastiche mitraliche), in alternativa alla sostituzione valvolare.

Tachicardia ventricolare ricorrente

Questo capitolo della chirurgia delle complicanze dell'infarto è recente e si fonda sull'acquisizione che esiste, ai limiti tra la zona cicatriziale e il miocardio sano, un substrato anatomico responsabile dell'aritmia. Tale substrato può essere identificato con uno studio elettrofisiologico preoperatorio e intraoperatorio (mappaggio) e quindi può essere asportato, o isolato o distrutto dal chirurgo.

La selezione dei candidati a questi interventi è piuttosto complessa. Innanzitutto, va dimostrato che il meccanismo della tachicardia risponda a determinate caratteristiche elettrofisiologiche e sia sostenuto dalla presenza di circuiti elettrici «di rientro», che sono, appunto, il substrato anatomico dell'aritmia.

Un'altra condizione necessaria a formulare l'indicazione chirurgica è che l'aritmia non risponda al trattamento farmacologico e costituisca quindi una minaccia per la vita del paziente.

Infine, la funzione globale del ventricolo sinistro non deve essere troppo compromessa.

Gli interventi più comunemente eseguiti sono la ventricolotomia endocardica circonferenziale di Guiraudon, che si propone l'isolamento o l'interruzione dei circuiti elettrici responsabili dell'aritmia, la resezione endocardica di Harken, che si propone l'asportazione dei circuiti, e infine la distruzione dei circuiti con l'impiego di crioapplicazioni o col laser.

La mortalità ospedaliera non è trascurabile, oscillando tra il 5 e il 10%. In circa l'80% dei casi l'intervento ha successo nell'eliminare la crisi di tachicardia ventricolare.

La sopravvivenza a distanza dipende dallo stato della funzione globale del ventricolo sinistro ed è pesantemente condizionata da una contrattilità fortemente compromessa.

Bibliografia

Austen W. G., Sanders C. A. *et al.*, *Circulation*, 1965, **32**, 597.
Beck C. S., *Ann. Surg.*, 1944, **120**, 34.
Berg R., Kendall R. W., Duvoisin G. E. *et al.*, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1975, **70**, 432.
Bruschke A. V. G., Proudfit W. L., Sones F. M. jr., *Circulation*, 1973, **47**, 1147.
Buckberg G. D., *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1987, **93**, 127.
Chesebro J. H., Fuster V. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1984, **310**, 209.
Cohen L. S., *Results of Coronary Bypass Surgery*, in *Ann. Rev. Med.*, 1987, **38**, 457.
Cooley D. A., Collins H. A. *et al.*, *J.A.M.A.*, 1958, **167**, 557.
Coronary Artery Surgery Study (CASS), *Circulation*, 1983, **68**, 939.
European Coronary Surgery Study Group (ECSS), *Lancet*, 1982, **2**, 1173.
Favaloro R. G., Effler D. B. *et al.*, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1967, **54**, 359.
Green G. E., Stertzer S. H., Reppert E. H., *Ann. Thorac. Surg.*, 1968, **5**, 443.
Grondin C. M., Campeau L. *et al.*, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1979, **77**, 24.
Grondin C. M., Campeau L. *et al.*, *Circulation*, 1984, **70**, Suppl. I, I-208.
Gruentzig A. R., Senning A., Siegenthaler W. E., *N. Engl. J. Med.*, 1979, **301**, 62.
Guiraudon G., Fontaine G., *Ann. Thorac. Surg.*, 1978, **26**, 438.
Harken A. H., Horowitz L. N., Josephson M. E., *Ann. Thorac. Surg.*, 1980, **30**, 499.
Kirklin J. W., Blackstone E. H., Rogers W. J., *J.A.C.C.*, 1985, **5**, 158.
Payne W. S., Hunt J. C., Kirklin J. W., *J.A.M.A.*, 1963, **183**, 603.
Phillips S. J., Kaytahworn C., Zeff R. M. *et al.*, *Circulation*, 1979, **60**, 241.
Sauerbruch F., *Arch. Klin. Chir.*, 1931, **167**, 586.
Sones F. M. jr., Shirey E. K., *Mod. Concepts Cardiovasc. Dis.*, 1962, **31**, 735.
Vermeulen F., Alfieri O. *et al.*, *Coronary Artery Disease Today*, 1982, Bruschke, Amsterdam.
Veteran Administration Cooperative Trial (VA), *N. Engl. J. Med.*, 1984, **311**, 1333.
Vineberg A. M., Miller G., *Can. Med. Assoc. J.*, 1951, **64**, 204.

OTTAVIO ALFIERI

TERAPIA CHIRURGICA DELLE ARITMIE CARDIACHE

SOMMARIO

Introduzione

La chirurgia delle aritmie cardiache è iniziata nel 1968 alla Duke University di Durham in North Carolina (U.S.A.) a opera del dottor William Sealy che interruppe selettivamente una connessione anomala atrioventricolare della parete ventricolare libera destra in un giovane di 32 anni affetto da sindrome di Wolff-Parkinson-White (WPW) refrattaria a terapia medica (Sealy, 1969).

Il miglioramento delle conoscenze delle basi anatomiche ed elettrofisiologiche di questa come di altre aritmie cardiache ha rappresentato l'indispensabile premessa della terapia chirurgica, del suo sviluppo e della sua ulteriore diffusione (Sealy, 1974).

È interessante constatare che mentre la chirurgia delle aritmie ventricolari postischemiche, le cui basi anatomiche ed elettrofisiologiche sono a tutt'oggi mal definite, ha raggiunto una larga diffusione e viene eseguita da molti *teams* cardiochirurgici con risultati buoni, la chirurgia selettiva dei fasci di Kent della sindrome di WPW (cfr. figg. 1-3 della voce WOLFF-PARKINSON-WHITE, SINDROME DI), le cui basi anatomiche ed elettrofisiologiche sono ormai ben precisate e i cui risultati chirurgici sono davvero eccellenti e definitivi, è ancora appannaggio di pochi centri di c. La diffusione ancora modesta di tale chirurgia è da ricercare in molteplici motivi tra cui la non adeguata codificazione delle indicazioni, ragioni di tipo psicologico (come lo scarso interesse del chirurgo per l'elettrofisiologia) e infine difficoltà inerenti alle complessità anatomiche.

Verranno prese successivamente in considerazione le terapie chirurgiche cui si ricorre in caso di patologia cardiaca suscettibile di provocare tachiaritmie.

Le basi anatomiche della sindrome di Wolff-Parkinson-White. - Le basi anatomiche della sindrome di WPW (Anderson e Becker, 1981; Becker, 1978) sono date da anomali fascicoli di tipo muscolare con le caratteristiche istologiche ed elettriche del miocardio di lavoro, più raramente con le caratteristiche del miocardio di conduzione. La loro lunghezza varia dai 6 ai 12 mm, il loro spessore è in genere inferiore a 1/2 mm, caratteristiche queste che li rendono non identificabili alla vista del chirurgo. Più volte osservati al microscopio ottico, questi fascicoli connettono la muscolatura atriale a quella ventricolare in genere schivando l'*anulus fibrosus* e decorrendo a varia profondità nel tessuto adiposo sottoepicardico del solco A-V. Più raramente perforano l'*anulus* o penetrano attraverso le normali soluzioni di continuo in esso presenti (specie nell'*anulus* tricuspidale). In base a queste considerazioni anatomiche, il gruppo della Duke University (Gallagher, 1975) ha classificato in 4 gruppi le vie accessorie nella sindrome di WPW: vie della parete libera destra, via della parete libera sinistra, vie settali posteriori, vie settali anteriori.

Indicazioni alla terapia chirurgica selettiva

Le indicazioni alla terapia chirurgica della sindrome di WPW derivano dalla valutazione di 4 ordini di fattori relativi: al paziente e alla sua malattia; all'efficacia e alla tollerabilità di una terapia farmacologica mirata elettrofisiolo-

gicamente e protratta nel tempo; alle caratteristiche elettrofisiologiche del o dei fasci di Kent; e infine ai risultati attesi dall'atto operatorio (Cox, 1985).

Nei primi tempi dell'introduzione di questi interventi veniva posta indicazione a terapia chirurgica in quei casi con tachicardia sopraventricolare parossistica refrattaria a terapia medica, e in quei casi con *flutter* e fibrillazione atriale a rapida risposta ventricolare (periodo refrattario effettivo anterogrado inferiore a 220 msec). Con il miglioramento dei risultati chirurgici, le indicazioni (Bredikis, 1988) si sono estese a pazienti in giovane età sintomatici per tachicardia sopraventricolare che richiederebbero una terapia farmacologica a lungo termine, e a pazienti con patologia cardiaca (congenita, valvolare) associata, che di per sé necessita di un trattamento cardiochirurgico. In una possibile prospettiva chirurgica rimangono da valutare, in assenza di dati sicuri sulla epidemiologia e sulla «storia naturale» della sindrome di WPW, i pazienti con segni di preeccitazione ma asintomatici e quelli con tachicardie parossistiche reciprocanti da via *bypass* occulta e misconosciuta, nei quali la terapia farmacologica antiaritmica protratta non sia eseguibile per vari motivi.

Lo studio elettrofisiologico endocavitario (EF) preoperatorio è premessa indispensabile (Josephson e Harken, 1983) alla terapia chirurgica. A esso si richiede di: precisare che la preeccitazione ventricolare è dovuta a una connessione anomala atrioventricolare; dimostrare che tale via anomala è responsabile dell'aritmia; localizzare la sede della via anomala; determinare il numero delle vie anomale; determinarne il periodo refrattario effettivo e la capacità conduttiva.

Lo studio elettrofisiologico intraoperatorio (*mapping* epi- ed endocardico) prima dell'interruzione della via anomala è indispensabile anche se in circa il 90% dei casi nulla aggiunge a un buono studio EF preoperatorio; viceversa, lo studio EF intraoperatorio subito dopo l'interruzione della o delle vie anomale è indispensabile per una immediata valutazione dei risultati.

Tecniche chirurgiche selettive e risultati

La moderna chirurgia delle aritmie cardiache si basa su tre tipi fondamentali di intervento: di ablazione, di interruzione, di isolamento elettrico.

Esempi di interventi di ablazione del focolaio aritmogeno sono le tecniche di resezione subendocardica per il trattamento delle aritmie ventricolari refrattarie postischemiche e anche l'ablazione di focolai ectopici localizzati negli atri.

Gli interventi di isolamento elettrico sono ancora in fase di evoluzione; di essi ne ricordiamo solo due: l'isolamento elettrico dell'atrio sinistro o dell'atrio destro per il trattamento di aritmie di origine atriale sinistra o destra (fibrillazione atriale con rapida risposta ventricolare), e il crioisolamento del nodo A-V per il trattamento delle aritmie da rientro intranodale.

In pazienti con *flutter*-fibrillazione atriale permanente o parossistica, resistenti a terapia medica e con grave compromissione della funzione ventricolare, è tuttora indicata l'ablazione del nodo A-V per interrompere definitivamente la conduzione tra atri e ventricoli, ciò che rende indispensabile l'impianto di un *pacemaker* ventricolare. L'ablazione chirurgica del nodo A-V viene oggi eseguita con il criobisturi; essa può essere eseguita anche per via chiusa endoscopica.

La terapia chirurgica della sindrome di WPW si basa su interventi di interruzione: la o le vie anomale di conduzione vengono interrotte selettivamente, lasciando intatta la via di conduzione normale.

I metodi mediante i quali vengono eseguite tali interruzioni possono essere distinti in due gruppi: metodi a cuore chiuso battente, metodi a cuore aperto in circolazione extracorporea. Nei primi l'interruzione della via anomala, che decorre nel solco atrioventricolare, viene eseguita dall'esterno, accedendo cioè dall'epicardio, nei secondi l'accesso è dall'interno, cioè dall'endocardio. Entrambi questi metodi, a cuore chiuso e a cuore aperto, fanno largo uso del criobisturi e del dissettore a ultrasuoni.

Metodi a cuore aperto e in circolazione extracorporea

I vantaggi dei metodi a cuore aperto e in circolazione extracorporea (CEC) sono principalmente legati al fatto che è con questi metodi che tale chirurgia si è sviluppata: sono tecniche ormai standardizzate che danno, in alcune serie recenti, tassi di successo (ovvero di interruzione selettiva della o delle vie anomale) del 100%, con mortalità operatoria e con «recidive» a distanza prossime allo 0%. Sono risultati davvero notevoli, conseguiti dopo anni di miglioramenti e rappresentano senza dubbio il *plateau* finale di una curva di apprendimento iniziata nel 1968 (Sealy, 1984; Fischell *et al.*, 1987).

In caso di vie anomale destre (della parete libera, settali anteriori e posterosettali destre) è possibile eseguire un *mapping* endocardico in circolazione extracorporea con poco rischio per il paziente. Il *mapping* endocardico destro è utile, tra l'altro, per individuare esattamente il decorso del fascio di His ed evitarne la lesione durante l'intervento.

Per le vie sinistre (della parete libera sinistra, posterosettali sinistre) il *mapping* endocardico presuppone l'apertura delle cavità sinistre a cuore battente ed esporrebbe il paziente al rischio di gravi embolie gassose. Per tale motivo esso non viene eseguito.

A migliorare notevolmente i risultati di questa chirurgia hanno concorso tra l'altro due fattori, responsabili d'altronde di analoghi miglioramenti in altri settori della c.: l'utilizzazione da parte del chirurgo di lenti magnificanti (2,5 ×) che consentono di individuare i punti di repere anatomici e l'impiego della cardioplegia per la protezione miocardica durante l'arresto ischemico ipotermico del cuore.

La mortalità operatoria in serie di pazienti con patologia cardiaca associata, che richiede il trattamento chirurgico allo stesso tempo dell'interruzione della via anomala, oscilla nelle varie serie tra il 5,5, l'1 e lo 0%.

In una serie consecutiva di pazienti con sindrome di WPW isolata la mortalità operatoria è scesa dallo 0,8% allo 0% (Cox, 1985); nelle serie con patologia cardiaca associata la mortalità operatoria è più elevata, la *causa mortis* più frequente è la sindrome da bassa gittata postoperatoria, collegata forse al più lungo periodo di arresto ischemico, anche se cardioplegico, cui viene sottoposto il cuore per il trattamento di entrambe le patologie.

Metodi a cuore chiuso battente

Queste tecniche, sviluppate anch'esse inizialmente a opera del gruppo della Duke University (Sealy e Gallagher, 1980), hanno il vantaggio di non richiedere l'arresto cardiaco e di essere in genere più rapide. La loro utilizzazione sembrerebbe particolarmente indicata per il trattamento di quei pazienti con sindrome di WPW e patologia associata (il tempo di ischemia cardiaca viene in tal modo ridotto al trattamento della sola patologia associata), e in quei pazienti in cui per l'età avanzata o per il protratto trattamento antiaritmico farmacologico, la contrattilità cardiaca sia particolarmente depressa (Guiraudon *et al.*, 1984; 1986).

L'interruzione della via anomala avviene attraverso l'epicardio della giunzione A-V mediante dissezione della zona utilizzando il bisturi a lama ovvero il dissettore a ul-

trasuoni e applicando il criobisturi sul solco della giunzione A-V. Le vie della parete libera destra e anterosettali sono quelle più agevolmente aggredibili, meno quelle della parete libera sinistra e posterosettali (Sealy e Mikat, 1983; Guiraudon *et al.*, 1986).

I risultati sono difficilmente valutabili in sé, specie per quanto concerne la percentuale di successo (cioè di interruzione della via anomala), perché i risultati variano a seconda della sede della via anomala e cioè della sua aggredibilità dall'epicardio.

Un gruppo sovietico (Bredikis *et al.*, 1985) ha presentato una serie di pazienti operati con tecnica chiusa mediante l'utilizzazione di criobisturi particolarmente conformati, introdotti in atrio destro e guidati manualmente lungo il seno coronarico nel solco A-V nelle varie zone della giunzione A-V sinistra.

Con questa tecnica la percentuale di successo è intorno al 90%, la mortalità operatoria è dello 0%, ma il tasso di complicazioni intraoperatorie (emorragia per sfaldamento dei tessuti dissecati, per ematomi da lesioni delle arterie o vene coronariche del solco A-V, per lacerazione del seno coronarico) è intorno al 10%.

Queste tecniche a cuore chiuso, che utilizzano largamente il criobisturi, aprono delle incognite riguardo gli esiti a lungo termine delle criolesioni applicate a breve distanza dalle arterie coronariche (iperplasia intimale in coronaria destra e circonflessa) e dal nodo A-V.

I vantaggi di tali metodiche, che sono in via di sviluppo, sono molteplici: innanzitutto, come già detto, la rapidità di esecuzione; e ancora l'esecuzione dell'interruzione della via anomala a cuore battente e sotto controllo elettrocardiografico continuo (positiva scomparsa dell'onda delta, minaccioso allungamento del tratto P-R).

Inoltre l'altro grande vantaggio delle tecniche a cuore chiuso consiste nell'evitare la circolazione extracorporea e quindi la eparinizzazione del paziente: ciò comporta minore sanguinamento post-operatorio, non alterazioni dell'equilibrio metabolico e idro-elettrolitico post-operatorio; più rapida ripresa della respirazione spontanea.

È lecito attendersi che il miglioramento e lo sviluppo di queste tecniche chirurgiche a cuore battente, per il momento solo apparentemente più semplici delle ormai sperimentate tecniche a cuore aperto, determinino un'ulteriore diffusione di questa chirurgia così efficace e risolutiva.

Altre tecniche chirurgiche non selettive

Premessa

Le tachiaritmie ventricolari (TV) si possono suddividere in due grandi gruppi:

1) TV associate a malattia coronarica;

2) TV in assenza di malattia coronarica: cardiopatie idiopatiche, virali, infiltranti tumorali, displasie aritmogene del ventricolo destro, sindrome di Uhl, sindrome d'allungamento dell'intervallo Q-T (tachicardia ventricolare a *torsades des pointes*).

La TV è un ritmo abnorme di origine ventricolare. Elettrocardiograficamente è un episodio ricorrente di 10 o più battiti ventricolari anomali. La frequenza di una TV può variare da 120 a 280 battiti al minuto e le sue conseguenze emodinamiche sono una bassa gittata cardiaca e, non sempre, ipotensione arteriosa. La TV viene detta non prolungata (*non sustained V-tach*) se dura meno di 30 sec e cessa da sola; viene detta TV prolungata e ricorrente (*sustained V-tach*) se dura più di 30 sec o deve essere interrotta artificialmente.

I meccanismi della TV sono fondamentalmente due: il rientro e l'automaticità. Un terzo meccanismo è quello proposto da Wit e Granefield della «automaticità autoscatenante», dovuta alla presenza di postpotenziali di oscillazione.

Le TV da rientro hanno come caratteristica peculiare quella di poter essere iniziate e terminate (e quindi riprodotte più volte) durante lo studio elettrofisiologico intracavitario. Il «rientro» nelle TV può essere un macrorientro (branche destre e sinistre del fascio di His, fibre di Purkinje, miocardio fibrotico o infartuato, o una combinazione di queste sedi), oppure un microrientro. Soprattutto per quanto concerne le TV d'origine ischemica si ritiene che il meccanismo di base sia un micro- e non un macrorientro, anche se il «microrientro guida» può reclutare una porzione più o meno vasta di miocardio ventricolare e di sistema di conduzione His-Purkinje (Denes e Ezri, 1983; Wit e Rosen, 1983; Zipes *et al.*, 1983).

L'individuazione del meccanismo di base e della sede della TV è importante nel porre l'indicazione alla terapia chirurgica. La teoria del microrientro e quindi le successive tecniche chirurgiche che da essa si sono sviluppate, prende le mosse dalla cosiddetta «border zone» (Cox *et al.*, 1968; 1969).

La fibrosi non è uniforme lungo i bordi di un infarto o di un aneurisma postinfartuale, e provoca numerose interdigitazioni tra il miocardio sano e la zona di cicatrice. Fronti d'onda sincroni, avvicinandosi a questa *border zone*, possono divenire asincroni, frammentati in molte piccole onde. Alla desincronizzazione si accompagna il rallentamento della conduzione. Si verifica così una conduzione lenta desincronizzata in corridoi miocardici generati dalla discontinuità fibrosa o ischemica. Ciò dà luogo a differenze zonali nel restauro dell'eccitabilità e nella conduzione dell'impulso: alcune zone non si eccitano, altre si eccitano ma conducono lentamente, mentre zone immediatamente adiacenti si eccitano normalmente. Le differenze di refrattarietà e di conduzione consentono all'impulso di originare un movimento circolare, un microcircuito di rientro, che può reclutare zone più o meno vaste di miocardio sano di lavoro.

Simpaticectomia toracica bilaterale

È una tecnica in disuso, non è etiopatogeneticamente mirata, aveva un suo significato prima dell'introduzione dei β-bloccanti. Gli insuccessi (persistenza dell'aritmia ventricolare) superano il 50% dei casi trattati. La sindrome di Horner bilaterale che ne deriva è fastidiosa. Lo stesso giudizio di inaffidabilità si può esprimere sulla plessectomia periaortica.

Aneurismectomia o infartectomia

La prima aneurismectomia in un paziente con aneurisma ventricolare sinistro e TV resistente a terapia venne effettuata con successo nel 1959. L'attuale interpretazione dell'efficacia terapeutica, in taluni casi, di tale tecnica è la seguente: l'asportazione dell'area ventricolare discinetica o acinetica (per infarto e/o per dilatazione aneurismatica) oltre a migliorare la cinetica ventricolare riduce la tensione parietale e la distensione sul miocardio sano immediatamente circostante (cioè sulla *border zone*).

Le forze di tensione sul miocardio sano ai margini dell'aneurisma o dell'infarto determinano una desincronizzazione dell'attività elettrica o l'insorgenza di *foci* ectopici. Non si sa se tale azione sia dovuta ad alterazione meccanica della geometria elettrica del miocardio, o a una grave ischemia.

Questo meccanismo spiega perché occasionalmente la resezione dell'aneurisma ventricolare è capace di abolire definitivamente l'aritmia: la resezione aneurismatica altera la geometria totale del miocardio, alterando le forze di tensione che dai margini della lesione si irradiano nel miocardio sano. Si tratta quindi di una tecnica «alla cieca» che occasionalmente riesce ad abolire le crisi di TV non eliminando la zona d'origine dell'aritmia ma alterando la struttura geometrica e le forze di tensione del miocardio (Ostermeyer *et al.*, 1984; 1987).

Bypass aortocoronarico

L'efficacia della rivascolarizzazione miocardica nel trattamento delle aritmie ventricolari ischemiche è ben provata solo in quei pazienti, non infartuati e senza lesioni di tipo

aneurismatico, in cui le aritmie ventricolari si verificano in concomitanza di crisi di *angor* a tipo angina instabile o da sforzo o in quella situazione preinfartuale che viene detta di infarto imminente (*impending infarction*); ovvero anche nel trattamento chirurgico acuto dell'infarto del miocardio. A parte queste situazioni in cui la rivascolarizzazione miocardica gioca il suo ruolo nell'eliminare o quanto meno ridurre i focolai di irritabilità ischemica del miocardio, non è provata un'azione sicuramente antiaritmica del *bypass* aortocoronarico in pazienti con tachiaritmie ventricolari croniche e ricorrenti legate alla presenza di zone parafibrotiche infartuali (a- o discinetiche), o francamente aneurismatiche, del miocardio.

La rivascolarizzazione è spesso capace di «raffreddare» le zone di irritabilità miocardica responsabili di quelle depolarizzazioni ventricolari premature che sono il *primum movens* per l'innesco della TV nella *border zone*, ma, lasciando intatto il meccanismo di mantenimento e riproduzione della TV, non garantisce una protezione assoluta dall'aritmia. Una qualsiasi scarica di catecolamine endogene può riattivare il circuito. Ecco perché la rivascolarizzazione miocardica è ritenuta attualmente parte indispensabile del trattamento antiaritmico, ma di per sé non sufficiente (Boineau e Cox, 1982).

Ventricolotomia circolare d'esclusione (VCE)

La VCE è una tecnica chirurgica antiaritmica diretta (specifica) messa a punto da Guiraudon *et al.*, nel 1978. Consiste, nell'originale descrizione degli AA., nell'incidere il ventricolo sinistro intorno alla zona dell'aneurisma o dell'infarto. Se c'è un aneurisma viene eseguita una aneurismectomia standard, lasciando 1 cm di cuffia fibrosa aneurismatica.

Il bordo tra la fibrosi endocardica dell'aneurisma e il miocardio sano viene quindi identificato, e qui, internamente al bordo fibrotico viene effettuata un'incisione perpendicolare alla parete ventricolare che continua tutta intorno alla circonferenza dell'aneurisma. Oggi tale incisione viene eseguita con il laser bisturi. In tal modo resta soltanto un piccolo ponte di tessuto subepicardico ed epicardico contenente i vasi coronarici a costituire la parete ventricolare. In corrispondenza del setto interventricolare la profondità dell'incisione perianeurismatica è limitata a 1 cm. Tale incisione viene quindi riparata in Prolene® 3/0 in sutura continua.

Nelle intenzioni degli AA. questa netta incisione, nel tessuto endomiocardico sano immediatamente all'esterno della zona lesionata aritmogena, e quindi la riparazione di tale incisione, deve dar luogo a una linea di cicatrice fibrosa netta, senza interdigitazioni della *border zone*, capace di arrestare gli impulsi elettrici del miocardio circostante senza dar luogo a quella frammentazione dell'attività elettrica, segno distintivo di una zona aritmogena. La cicatrice chirurgica netta e precisa dovrebbe quindi isolare la zona aneurismatica o infartuata aritmogena. Nelle intenzioni degli AA. sarebbe quindi una tecnica di «isolamento elettrico». In realtà, come dimostrato alla Duke University, non è una tecnica di isolamento ma una vera e propria tecnica di ablazione. L'incisione endomiocardica interrompe la micro- e macrocircolazione coronarica tributaria della *border zone* e dell'area lesionata, provocando una marcata riduzione dell'irrorazione, con ciò alterando fino a ridurre quasi totalmente l'attività elettrica spontanea nel miocardio circostante (Ungerleider *et al.*, 1982).

Uno degli incovenienti associati all'utilizzazione di questa tecnica è l'indebolimento della parete ventricolare. A tale indebolimento si attribuiscono gli episodi di bassa gittata talora irreversibili, associati a questa procedura. Un ulteriore inconveniente è rappresentato dalla difficoltà di esecuzione, specie nel trattamento di zone aneurismatiche o discinetiche estese della parete ventricolare sinistra posteriore.

I risultati di questa tecnica sono assai soddisfacenti e incoraggianti, e sono ulteriormente migliorati con l'impiego del laser nel circoscrivere la zona di endocardio perianeurismatico.

Resezione subendocardica (RE)

Questa tecnica, descritta nel 1979 da Josephson e Harken, consiste nel sottominare col bisturi a lama o col dissettore a ultrasuoni e quindi nel resecare l'endocardio fibrotico in una zona attorno alla lesione aneurismatica o infartuale. La resezione subendocardica perilesionale può riguardare un'area estesa da 8 sino a 25 mm². Il meccanismo d'azione di questa tecnica chirurgica, di più facile esecuzione della VCE (una volta che il *mapping* epi-endocardico sia stato eseguito) non è noto con certezza ma si immagina che la resezione dell'endocardio fibroso perilesionale comporti l'asportazione dei microcircuiti di rientro responsabili della tachiaritmia. L'inconveniente principale legato a questa tecnica è una certa incertezza nella tenuta della parete ventricolare dopo resezione subendocardica. In vaste revisioni di serie di pazienti operati con questa tecnica sotto guida elettrofisiologica i risultati sono ancora migliori sia in termini di mortalità operatoria che in percentuale di pazienti liberi dall'aritmia a distanza di tempo, rispetto alle altre tecniche chirurgiche qui descritte.

In alcuni centri di c., la resezione subendocardica perianeurismatica o la ventricolotomia circolare d'esclusione è eseguita di routine negli interventi di aneurismectomia in pazienti con aritmie gravi, talora anche in assenza di *mapping* endocardico pre- e intraoperatorio (Landymore *et al.*, 1985).

Tale atteggiamento, anche se discutibile, è indice delle possibilità e delle necessità di diffusione di tale chirurgia quando si dispone di una tecnica chirurgica semplificata.

Il miglioramento delle conoscenze e delle tecnologie a disposizione (criobisturi, laser) lascia presagire un ulteriore notevole sviluppo di tale chirurgia.

Bibliografia

Anderson R. H., Becker A. E., *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1981, **81** (5), 649.

Becker A. E., Anderson R. H., Durrer D., Wellens H. J., *Circulation*, 1978, **57** (5), 870.

Boineau J., Cox J. L., *Am. J. Cardiol.*, 1982, **49**, 381.

Bredikis J., Bredikis A., *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1985, **90**, 199.

Bredikis J., Bukauskas F., Zebrauskas R. *et al.*, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1985, **90**, 206.

Bredikis J., *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg.*, 1988, **2**, 8.

Cox J. L., McLaughlin V. W., Flowers N. C., *Am. Heart J.*, 1968, **67**, 650.

Cox J. L., Daniel T. M., Sabiston D. C., *Circulation*, 1969, **39** (Suppl. 3), 63.

Cox J. L., Gallagher J. J., Cain M. E., *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1985, **90**, 490.

Cox J. L., *The Surgical Management of Cardiac Arrhythmias*, in Sabiston D. C., Spencer F. C. eds., *Gibbon's Surgery of the Chest*, 1985, Saunders, Philadelphia.

Denes P., Ezri M., *J.A.C.C.*, 1983, **1**, 292.

Fischell T., Stinson E. B., Derby G. C., Swerdlow C. D., *J.A.C.C.*, 1987, **9** (2), 293.

Gallagher J. J., Gilbert M., Svenson R. H. *et al.*, *Circulation*, 1975, **51**, 767.

Guiraudon G. M., Fontaine G., Frank R. *et al.*, *Arch. Mal. Coeur*, 1978, **11**, 1255.

Guiraudon G. M., Klein G. J., Gulamhusein S. *et al.*, *Ann. Thorac. Surg.*, 1984, **37** (1), 67.

Guiraudon G. M., Klein G. J., Sharma J. A. *et al.*, *Ann. Thorac. Surg.*, 1986, **42**, 651.

Guiraudon G. M., Klein G. J., Sharma A. D. *et al.*, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1986, **92**, 406.

Josephson M. E., Harken A. H., Horowitz L. N., *Circulation*, 1979, **60** (7), 1430.
Josephson M. E., Harken A. H., *Surgical Therapy of Arrhythmias*, in Rosen M. R., Hoffman B. F. eds., *Cardiac Therapy*, 1983, Martinus Nijhoff, Boston, cap. 10.
Landymore R. W., Kinley C. E., Gardner M., *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1983, **89**, 18.
Ostermeyer J., Breithardt G., Borggrefe M. *et al.*, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1984, **87**, 517.
Ostermeyer J., Borggrefe M., Breithardt G. *et al.*, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1987, **94**, 848.
Sealy W. C. *et al.*, *Ann. Thorac. Surg.*, 1969, **8**, 1.
Sealy W. C., Wallace A. C., *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1974, **68**, 757.
Sealy W. C., Gallagher J. J., *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1980, **79**, 542.
Sealy W. C., Mikat E. M., *Ann. Thorac. Surg.*, 1983, **36** (5), 584.
Sealy W. C., *Ann. Thorac. Surg.*, 1984, **38**, 176.
Ungerleider R. M., Holman W. L., Stanley T. E. III *et al.*, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1982, **83**, 840.
Wit A., Rosen M., *Am. Heart J.*, 1983, **106** (4), 798.
Zipes D., Heger J., Prystowsky E. N., *Am. Heart J.*, 1983, **106** (4), 812.

BENEDETTO MARINO E RICCARDO SINATRA

TUMORI CARDIACI

SOMMARIO

Introduzione

I tumori cardiaci, sino a poche diecine di anni fa, venivano rinvenuti solo casualmente all'esame autoptico. L'incremento del numero dei soggetti affetti da neoplasie maligne in altri organi e il progredire delle metodiche diagnostiche, soprattutto quelle non invasive, hanno condotto negli ultimi anni alla diagnosi di un numero sempre maggiore di tumori cardiaci primitivi e, soprattutto, secondari.

Questi ultimi (tumori metastatici) sono in numero nettamente maggiore, 20-40 volte più numerosi dei tumori primitivi. Un esame autoptico attento consente infatti di reperirli in circa il 6% dei pazienti deceduti per neoplasia maligna, percentuale che si incrementa nei pazienti che presentano metastasi multiple in altri organi.

È difficile diagnosticare, in prima istanza, un tumore cardiaco che tuttavia può essere sospettato in presenza di:

a) progressiva e refrattaria insufficienza cardiaca congestizia, soprattutto quando non ne appaia evidente la causa;

b) aritmia refrattaria alla terapia che insorga in un soggetto giovane;

c) insorgenza recente di soffio cardiaco, che cambi continuamente le sue caratteristiche;

d) perdita di coscienza improvvisa o sincope, particolarmente in relazione al cambiamento di posizione del paziente;

e) embolie sistemiche o polmonari senza la presenza di un evidente punto di partenza;

f) inusuale cambiamento dell'immagine cardiaca all'esame radiografico.

Tumori primitivi

I tumori primitivi del cuore, pur venendo riscontrati assai meno frequentemente rispetto a quelli metastatici, sono tutt'altro che rari; sono generalmente di natura benigna (mixomi nell'80% dei casi); quelli maligni rappresentano meno del 20% del totale dei tumori primitivi.

Mixomi

Macroscopicamente appaiono come una massa sessile o con un corto peduncolo, di aspetto gelatinoso, di consistenza molle e friabile (donde la frequenza di emboli), di

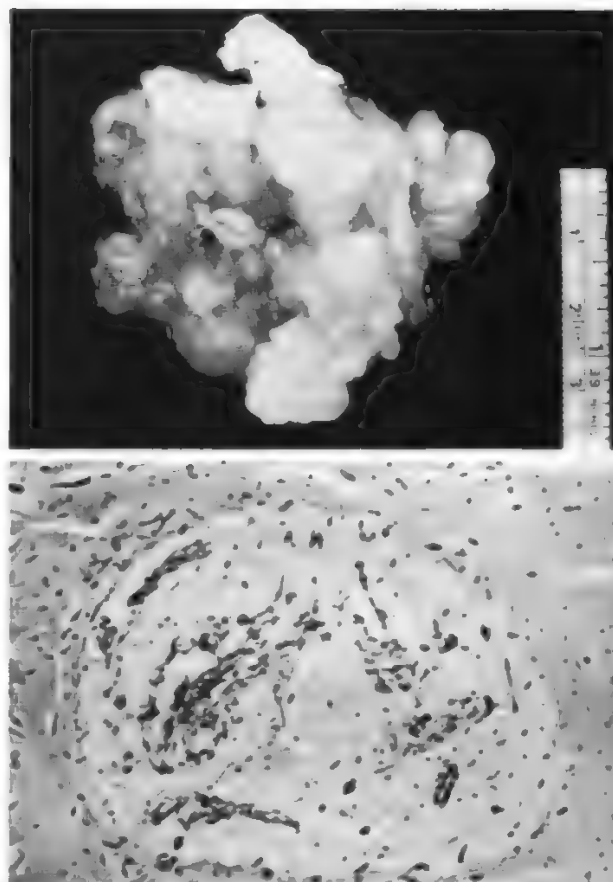



Fig. 32. Mixoma atriale sinistro embolizzante con emiparesi. *In alto*: superficie villosa friabile della massa resecata chirurgicamente. *In basso*: all'istologia, neoformazioni pseudovascolari circondate da tessuto mixoide. (*Osservazione G. Thiene*).

colorito grigiastro, alternato ad aree rosso-cupe. Il 65% dei mixomi si origina nell'atrio sinistro (figg. 32 e 33), il 20% nell'atrio destro.

Istologicamente il mixoma presenta una scarsa componente cellulare, di forma allungata e stellare, e una matrice interstiziale positiva alla colorazione per i mucopolisaccaridi acidi, con totale assenza di fibre collagene. Tipica è la tendenza delle cellule ad aggregarsi in cordoni in formazioni pseudovascolari (fig. 32, *in basso*).

Per quanto concerne l'istogenesi, si pensa che l'origine del mixoma possa essere da una cellula mesenchimale subendocardica con differenziazione prevalente verso la linea endoteliale: in base a questa ipotesi la denominazione più corretta dovrebbe essere quella di endotelioma mixomatoso.

Collegate ai mixomi cardiaci esistono alcune sindromi, con eredità dominante, nelle quali si riscontrano due o più delle seguenti patologie (Carney *et al.*, 1986): *a*) mixoma cardiaco (nel 72%); *b*) mixomi cutanei (nel 45%); *c*) fibroadenoma mixoide mammario (nel 30%); *d*) *lentigo* e nevi blu (nel 65%); *e*) malattie del surrene spesso costituite da sindrome di Cushing (nel 45%); *f*) tumore del testicolo (nel 56%); *g*) tumori dell'ipofisi (nel 10%).

A queste sindromi fanno riferimento Atherton *et al.* (1980) che, per i casi da loro studiati, suggeriscono il nome di *NAME syndrome* (*nevi, atrial myxoma, myxoid neurofibroma, ephelides*), e Rhodes *et al.* (1984) che parlano di

Fig. 33. Mixoma atriale sinistro a superficie liscia. (*Osservazione G. Thiene*).

LAMB syndrome (*lentigines, atrial myxoma, mucocutaneous myxoma, blue nevi*).

Altri tumori benigni

Includono i fibromi, i rabdomiomi, i lipomi, i teratomi e gli amartomi.

L'amartoma, un tumore relativamente più frequente in età pediatrica, è talora associato alle sclerosi tuberosa.

Tumori primitivi maligni

Il *rabdomiosarcoma* è il più tipico tumore maligno primitivo del cuore (fig. 34). È di solito intramurale e dà rapidamente metastasi sia nel cuore stesso che altrove.

È costituito da cellule miocardiche, riconoscibili per la presenza di strie trasverse: istologicamente, la presenza di cellule «a racchetta» o «a girino» è patognomonica per la diagnosi.

Colpisce più frequentemente la parte destra del cuore, senza differenza tra atrio e ventricolo.

Altri tumori maligni primitivi del cuore sono costituiti dal fibrosarcoma, dall'emangiosarcoma e dal reticolosarcoma.

Per i tumori maligni del pericardio (generalmente mesoteliomi o sarcomi), si rinvia alla voce PERICARDIO (XI, 1575).

Tumori metastatici

I tumori metastatici del cuore sono da 20 a 40 volte più frequenti dei tumori primitivi. Metastasi cardiache si riscontrano in circa il 20% di tutti i pazienti che muoiono per tumore maligno. Sebbene virtualmente ogni tumore possa dare metastasi cardiache, quelle che più frequentemente si rinvengono provengono da carcinomi del polmone e della mammella e da melanomi, quindi linfomi e leucemie, e dal sarcoma di Kaposi, il cui recente incremento è legato alla diffusione dell'AIDS. Sono state descritte metastasi cardiache di carcinomi ovarici (fig. 35).

Sintomatologia e diagnosi

La sintomatologia è nettamente differente se si tratta di un tumore metastatico o di un tumore primitivo benigno, in questo secondo caso quasi sempre costituito da un mixoma.

I *mixomi* determinano dispnea, soffi e altri rumori cardiaci, edema polmonare, attacchi sincopali (nel 20% dei pazienti), tutti segni caratterizzati soprattutto dalla loro intermittenza e variabilità con i cambiamenti di posizione del malato. Le embolie sono presenti nel 30-40% dei pazienti.

La diagnosi si avvale, oltre che dei segni clinici sopran-

Fig. 34. *A sinistra*: rabdomiosarcoma primitivo della parete dell'atrio sinistro. *A destra*: istologicamente, cellule pleomorfe con aspetto «a racchetta» e «a girino» e presenza di striature trasverse nel citoplasma.

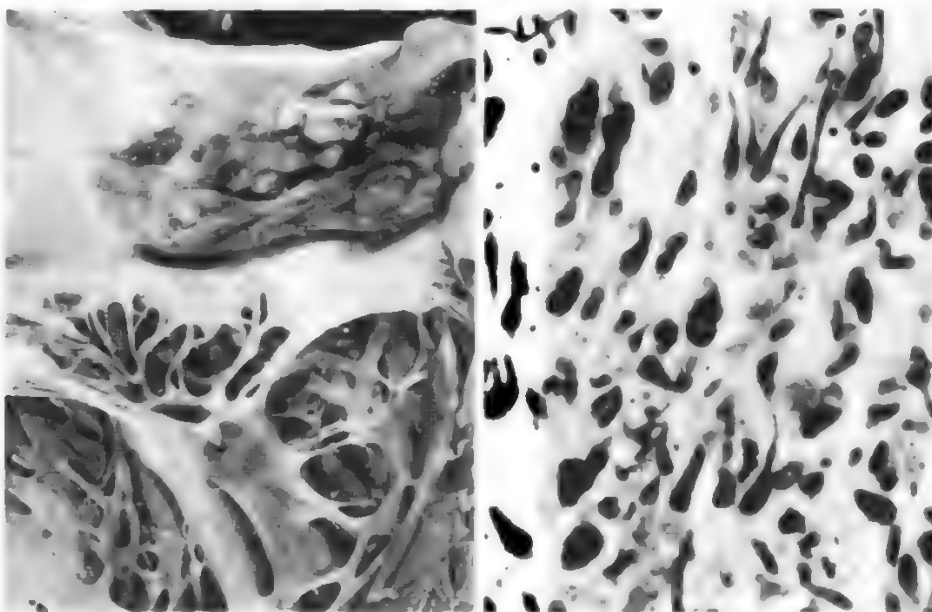
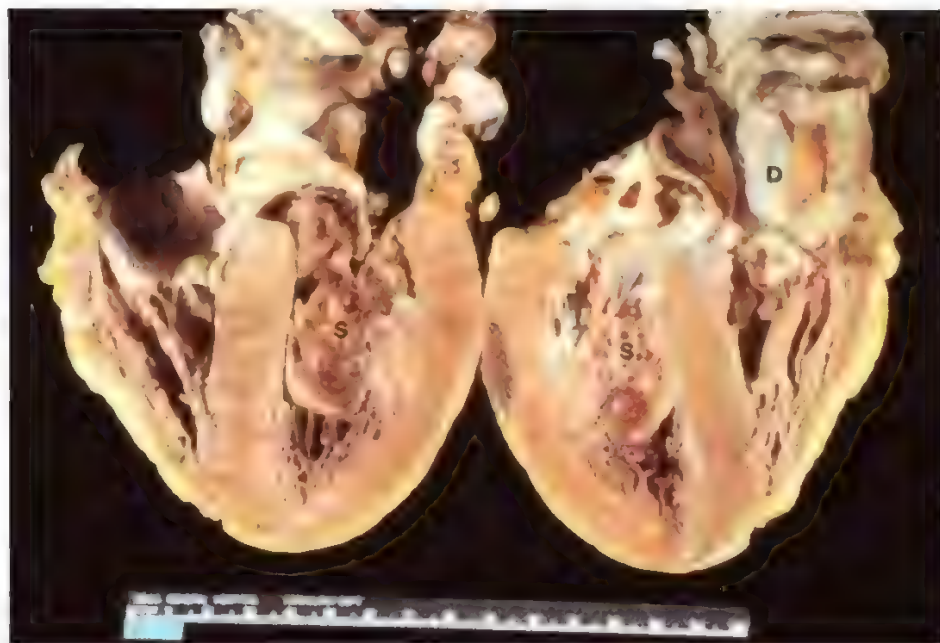



Fig. 35. Metastasi cardiaca da carcinoma mucinoso dell'ovaio. *A sinistra*: superficie di sezione della massa ventricolare sinistra (S) che protrude attraverso la valvola mitrale e si estende nel tratto iniziale dell'aorta. *A destra*: massa atriale destra (D) e superficie di sezione della massa ventricolare sinistra (S). (*Osservazione G. W. Dec e J. F. Southern*).

nominati, dell'indagine radiografica, dell'ecocardiografia bidimensionale, della tomografia computerizzata, della risonanza magnetica nucleare, della medicina nucleare con ^{99m}Tc.

I *tumori maligni*, sia primitivi che metastatici, sono quasi sempre accompagnati da scompenso cardiaco congestizio e da disturbi del ritmo (tachicardie parossistiche atriali, fibrillazione e *flutter* atriali), refrattari alla terapia.

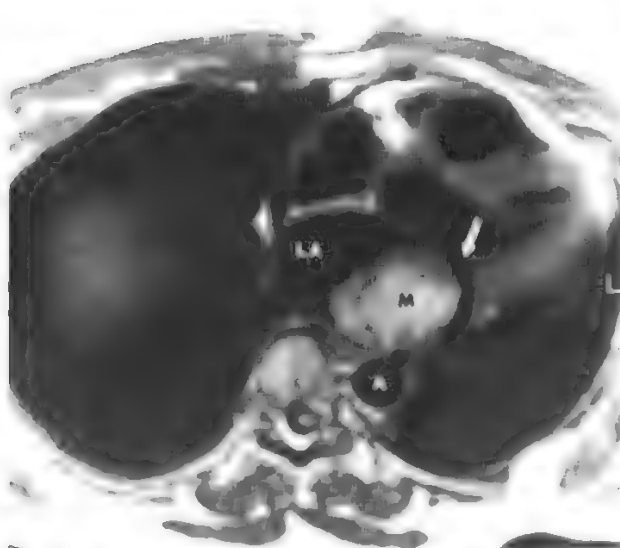



Fig. 36. Metastasi cardiaca da tumore a cellule giganti della tibia. Immagine assiale pesata in T_1, con sincronizzazione cardiaca. Voluminosa massa (M) che origina dalla parete posteriore dell'atrio sinistro (LA) e ostruisce l'ostio mitralico (*freccia*). Il paziente si presentava con edema polmonare causato proprio da questa ostruzione (A = aorta). (*Osservazione Hricak*).

I tumori maligni danno luogo frequentemente a versamenti pericardici, spesso emorragici, che possono determinare anche il tamponamento cardiaco (v.), a volte tale da imporre una pericardiocentesi d'urgenza.

Spesso non si perviene alla diagnosi di metastasi cardiache in quanto i sintomi cardiaci, talora lievi, in un quadro di disseminazione neoplastica massiva, passano in secondo piano. Pertanto per la diagnosi si possono trarre, in caso di sospetto di tumore del cuore, importanti e talora decisive informazioni dalla ecocardiografia, dalla tomografia computerizzata (TC), dalla risonanza magnetica nucleare (RMN). La RMN (fig. 36) si è dimostrata altamente affidabile nel confermare o escludere la diagnosi di tumore cardiaco suggerita dall'ecografia tanto da poter sostituire in maniera efficace l'esame angiografico. Attualmente la RMN dovrebbe essere considerata fra gli esami di prima scelta anche in caso di tumori paracardiaci o di masse mediastiniche con sospetto interessamento cardiovascolare, in quanto è molto superiore alla TC nel dimostrare la compressione o addirittura l'infiltrazione del cuore e dei grossi vasi.

In caso di dubbio sulla natura della neoplasia cardiaca si può ricorrere all'esame bioptico che consente di stabilire se si tratti di una vera neoplasia (e di quale natura) o di una massa trombotica.

Terapia

La terapia dei tumori del cuore è chirurgica nel caso di mixomi o di altri tumori benigni. I risultati sono in genere eccellenti, a parte i casi in cui la mitrale e la tricuspide siano coinvolte in maniera tale da rendere necessaria la loro sostituzione con una protesi.

Si tenga presente la possibilità di occasionali locali recidive del tumore (abbastanza frequenti nel caso di «sindromi mixoma») e quindi l'opportunità di eseguire un controllo annuale mediante ecocardiografia del paziente operato.

La terapia dei tumori maligni primitivi del cuore consiste nella resezione chirurgica ma quasi sempre il tumore recidiva. La radioterapia e la chemioterapia (con mecloretamina) possono essere di qualche giovamento, soprattutto

nei linfomi; l'iniezione della mecloretamina nello spazio intrapericardico permette di controllare la continua formazione di versamento. A volte, a tal fine, viene impiegata la tetraciclina che permette di sclerotizzare lo spazio pericardico.

Bibliografia

Atherton D. J. *et al.*, *Br. J. Dermatol.*, 1980, **103**, 421.
Braunwald E. ed., *Heart Diseases*, 1988, Saunders, Philadelphia.
Carney J. A. *et al.*, *Medicine (Baltimore)*, 1985, **64**, 283.
Carney J. A. *et al.*, *Mayo Clin. Proc.*, 1986, **61**, 165.
Dec G. W., Southern J. F., *Medicina-Riv. EMI*, 1987, **7**, 483.
De Sanctis R. W., *Cardiac Tumors*, in Rubenstein E., Federman D. D. eds., *Medicine*, 1987, **1**, XVII, 1-7.
Hanson E. C. *et al.*, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1985, **89**, 298.
Hurst J. W. ed., *Il cuore*, 1986, McGraw-Hill, New York.
Kirklin J. W., Bayer B. G., *Cardiac Surgery*, 1986, Wiley, New York.
Rhodes A. R. *et al.*, *Am. Acad. Dermatol.*, 1984, **10**, 72.
Rossi P., Hricak H., Margulis A. R., Bezzi M., *Medicina-Riv. EMI*, 1989, **9**, 109-138.
Thiene G., in Calì A., Fiore-Donati L. eds., *Anatomia Patologica*, 1988, USES, Firenze.
Vidaillet H. J. jr. *et al.*, *Br. Heart J.*, 1987, **57**, 247.

LUCIANO DE BIASE

TRAPIANTO DI CUORE [III, 995]

SOMMARIO

Introduzione

Sebbene ci fossero stati numerosi tentativi sperimentali di sostituzione totale del cuore (v. CARDIOCHIRURGIA, III, 995), nessuno era sopravvissuto per più di poche ore finché Lower e Shumway nel 1959 non svilupparono e applicarono una tecnica che ebbe successo nei cani. Gli animali sopravvivevano in media 7 giorni con una variabilità tra 4 e 21 giorni. I punti essenziali della tecnica chirurgica comprendevano: 1) conservazione di una porzione di entrambi gli atri, in modo da permettere una rapida anastomosi dei tratti di afflusso del cuore del donatore con il residuo cardiaco del ricevente, 2) conservazione in ipotermia del cuore del donatore e 3) *bypass* cardiopolmonare. Lower, Dong e Shumway hanno ottenuto delle sopravvivenze a lungo termine negli animali da esperimento dopo aver messo a punto un metodo elettrocardiografico di diagnosi del rigetto acuto e regolando la terapia immunosoppressiva in ragione degli elementi diagnostici acquisiti. I trapianti sperimentali così eseguiti furono utili nello studio dell'attività del cuore denervato e del rigetto cardiaco.

Il primo trapianto di cuore sull'uomo venne compiuto da Christian Barnard nel dicembre del 1967 a Città del Capo in Sud Africa. Nel gennaio del 1968 fu eseguito dall'*équipe* del dottor Norman Shumway della Stanford University il primo trapianto cardiaco sull'uomo negli U.S.A. Circa 165 trapianti cardiaci sull'uomo furono effettuati nel mondo intero tra il dicembre 1967 e il settembre del 1970. L'interesse generale verso questa tecnica crebbe enormemente, ma andò declinando altrettanto rapidamente quando divennero noti i risultati. Nel 1971 la percentuale media di sopravvivenza a un anno tra tutti i casi a livello mondiale era appena del 17%. I cardiochirurghi abbandonarono questo settore di ricerca mentre la prospettiva per questa tecnica appariva scoraggiante. Fortunatamente il governo degli U.S.A. era in accordo con le vedute del gruppo di ricercatori della Stanford University sul bisogno di ulteriori ricerche per aumentare le conoscenze specifiche nel campo. Un programma di ricerca a lungo termine sul trapianto cardiaco nell'uomo venne finanziato dal National Institute of Health nel 1972 sotto la guida del Dr. Eugene Dong.

Il programma della Stanford University fu in grado di ridurre progressivamente i limiti al trapianto cardiaco introducendo una serie di miglioramenti nel monitoraggio immunologico e nel trattamento. Questo portò a un aumento della durata media di sopravvivenza nei pochi centri che avevano continuato a eseguire trapianti cardiaci sull'uomo. Negli anni '80 la sopravvivenza media di questo trapianto ha eguagliato quella del trapianto renale e sono stati osservati rinnovata attività e interesse attorno al trapianto cardiaco. I risultati clinici sono stati così incoraggianti che il trapianto cardiaco è ora considerato una terapia accettata per il trattamento di certe forme di patologia miocardica in fase avanzata.

L'obiettivo del trapianto cardiaco è quello di far tornare persone, che altrimenti sarebbero decedute, a un'attività compatibile con una condizione di vita normale. Questa che segue vuole essere una messa a punto dello stato attuale delle conoscenze per ciò che riguarda il trapianto cardiaco, in gran parte basata sulle esperienze derivate dal programma del Centro Medico di Stanford.

Indicazioni al trapianto cardiaco

Quattro sono i quesiti da porre nella valutazione di un soggetto da sottoporre a trapianto cardiaco.

1) *Vi è nessun'altra terapia convenzionale di cui il paziente può beneficiare?* La sostituzione del cuore è un approccio terapeutico complesso e costoso in termini economici, di tempo e di impiego di personale. In questo senso è importante riconoscere che un paziente con una coronaropatia che continua a presentare episodi anginosi può comunque essere sottoposto a un'angioplastica o a successivi interventi di *bypass* coronarico, anche se la frazione di eiezione del ventricolo sinistro è inferiore al 30%. Allo stesso modo pazienti con una patologia valvolare possono trarre beneficio da una prima o da successive sostituzioni della valvola non funzionante anche se presentano un basso valore della frazione di eiezione. Nei pazienti con episodi ricorrenti di tachicardia ventricolare o fibrillazione ventricolare, prima di ricevere l'indicazione al trapianto cardiaco, dovranno essere tentati, sotto controllo elettrocardiografico, o una terapia farmacologica più aggressiva e/o l'impianto di un defibrillatore automatico. Alcuni pazienti con cardiomiopatia possono trarre notevole giovamento da un trattamento con steroidi tanto da rendere inutile il trapianto.

2) *Quale è la prognosi del paziente per quel che riguarda la sopravvivenza?* L'esatta prognosi di una patologia cardiaca in fase avanzata è molto difficile da stabilire. In ogni modo abbiamo visto che in generale i pazienti con frazioni di eiezione inferiori al 20%, in particolare quelli che hanno segni di cachessia cardiaca o un'anamnesi di rapido deterioramento del proprio stato funzionale, hanno un alto rischio di morte nell'anno seguente la diagnosi. Non si dovrebbe comunque negare la possibilità del trapianto solo sulla base dell'assenza di sintomi. Uno studio ha dimostrato che la sopravvivenza attuariale nei pazienti che non sono stati sottoposti a trapianto per l'assenza di sintomi, era solo del 42% a un anno e del 24% a due anni. I pazienti che erano a più alto rischio di morte durante questo periodo tendevano ad avere delle frazioni di eiezione più basse, gli indici di gittata drasticamente ridotti e una maggior frequenza di aritmie ventricolari. Questi pazienti possono sviluppare successivamente condizioni che possono preclu-

dere un trapianto. Gli infarti polmonari e le embolie cerebrali sono così frequenti nei pazienti con un deficit severo della funzione del ventricolo sinistro che è assolutamente necessario valutare questi soggetti sulla base di indici oggettivi dell'attività cardiaca così come dello stato funzionale.

3) *Il trapianto cardiaco sarà in grado di riportare il paziente a una condizione di vita normale?* Nei pazienti affetti da altre malattie sistemiche il solo trapianto può o meno prolungare la vita, ma sarà improbabile un ritorno a una condizione funzionalmente normale. Questo è il caso dei soggetti affetti da neoplasie, da lupus eritematoso sistemico, da distrofia muscolare o da aterosclerosi diffusa coinvolgente i vasi cerebrali e periferici, che hanno una aspettativa di vita ridotta dalla patologia di base.

4) *Il paziente è in grado di seguire il regime terapeutico richiesto nel periodo post-trapianto?* I pazienti con una storia di scarsa *compliance* rispetto alle prescrizioni mediche e che fanno uso di droghe e alcol hanno scarse probabilità di sopravvivenza a lungo termine mentre i pazienti con una storia di stabilità da un punto di vista psichico e sociale sono sicuramente maggiormente in grado di rispondere alle esigenze di un trattamento di lunga durata. La tab. II riassume i criteri clinici principali nell'indicazione al trapianto cardiaco.

TAB. II. CRITERI PER IL TRAPIANTO

Indicazioni
1. Patologia cardiaca in fase terminale con una prognosi infausta a breve termine
2. Età generalmente al di sotto dei 55 anni
3. Nessuna altra patologia oltre quella cardiaca
4. Accettazione dei trattamenti medici
5. Stabilità emotiva

Controindicazioni
1. Presenza di una patologia sistemica grave
2. Infezioni in fase acuta
3. Patologia d'organo, non cardiaca, irreversibile
4. Obesità grave
5. Abuso di alcol o droghe

Il miglioramento della sopravvivenza media ha permesso di formulare una indicazione al trapianto anche in pazienti con età superiore ai 55 anni, a condizione che presentino un notevole tono fisico e psichico. Sono stati eseguiti trapianti cardiaci anche nei bambini molto piccoli o addirittura nei neonati, ma c'è ancora molto da studiare e si dovranno valutare i risultati a lungo termine prima che ci sia un consenso verso questo tipo di trattamento per i soggetti in questa fascia di età.

Il cuore del donatore

L'introduzione del trapianto cardiaco nell'uomo è stata lo stimolo più importante alla definizione dei criteri di morte cerebrale quali indici di morte clinica (tab. III). Era evidente che la modalità di prelievo seguita dai chirurghi che operavano trapianti renali, consistente nell'aspettare che il cuore si fermasse prima di procedere alla rimozione dell'organo interessato, poneva il ricevente di un trapianto cardiaco, senza che ve ne fosse bisogno, in una condizione di notevole rischio relativo alla vitalità dell'organo utilizzato nel trapianto. Tale necessità ha sollevato dei problemi sia medici che legali, a cui è stata data una risposta. La medicina ha sviluppato dei criteri per determinare la morte cerebrale e i tribunali li hanno recepiti sia per mezzo di decisioni dei tribunali stessi sia per mezzo di regolamenti o di leggi.

TAB. III. CRITERI DI DEFINIZIONE DI MORTE CEREBRALE

1. Anamnesi e obiettività di una lesione endocranica gravissima
2. Rilievi all'esame fisico confermanti la patologia endocranica:
   a. pupille in midriasi fissa
   b. assenza di risposta vestibolare al calore
   c. arresto respiratorio se viene interrotta la ventilazione meccanica
3. Dati di laboratorio inclusi EEG e arteriografia dei vasi cranici
4. Assenza di fattori deprimenti l'attività cerebrale farmacologici e/o fisici quali l'assunzione di fenobarbitale o l'ipotermia

TAB. IV. CRITERI DI SELEZIONE DEL DONATORE

1. Morte cerebrale
2. Età inferiore ai 35 anni per gli uomini, 45 per le donne
3. Nessun segno di trauma toracico
4. Fabbisogno inotropo inferiore a 10 μg/kg/min di dopamina con una pressione venosa centrale tra 5 e 10 cm H_2O
5. Nessun segno di patologia neoplastica o infezione
6. Basso livello di rischio per la sindrome da immunodeficienza acquisita e, se possibile, un quadro negativo per i virus associati
7. Consenso dei familiari
8. Compatibilità AB0
9. Tempo di ischemia previsto inferiore a 4 ore

I criteri per la selezione dei donatori sono indicati nella tab. IV. Nell'esperienza del Centro Medico di Stanford venne sottolineata fin dall'inizio l'enorme portata del problema logistico associato al trasporto di pazienti con morte cerebrale clinicamente accertata in un centro medico, soprattutto se ciò doveva essere eseguito routinariamente. La disponibilità di cuori è aumentata notevolmente dal 1974 grazie alla conservazione in ipotermia degli organi prelevati in ospedali distanti e trasportati via aerea o con elicotteri. Mentre in questo modo è aumentato il numero dei potenziali donatori, l'aumento di attività dei programmi di trapianto cardiaco ha superato la disponibilità di donatori. Sono state fatte delle proiezioni per un fabbisogno di 15.000 trapianti l'anno ma la disponibilità di donatori è forse pari a un decimo del numero dei riceventi stimati. Il problema è stato affrontato sviluppando un sistema di razionalizzazione della disponibilità dei donatori. Negli U.S.A. il National Organ Transplant Act ha dato origine alla messa a punto di un sistema di reperimento di organi che sarà in grado di gestire una singola lista nazionale di pazienti per gli U.S.A. e provvederà alla definizione dei metodi più adeguati per la distribuzione degli organi eventualmente disponibili in aree geograficamente definite. Inoltre, negli U.S.A., le leggi degli Stati e i regolamenti federali contengono norme in cui è richiesto che gli ospedali informino i familiari della possibilità della donazione degli organi quando è stata dichiarata la morte cerebrale di un congiunto.

Controllo del rigetto

I principi per il controllo del rigetto vennero definiti durante il periodo sperimentale del trapianto cardiaco. Essi sono: 1) uno o più metodi per controllare la presenza o l'assenza del rigetto, 2) terapia farmacologica per prevenire il rigetto e 3) terapia farmacologica acuta in risposta a un rigetto che si verifichi nonostante la terapia farmacologica di fondo. La strategia mira a minimizzare le conseguenze infettive e tossiche della terapia immunosoppressiva. Il miglioramento dei risultati clinici è il risultato sia dei miglio-

ramenti del controllo della terapia sia del trattamento immunosoppressivo.

Il rigetto cardiaco si manifesta istologicamente, da principio con la presenza di infiltrati linfocitari perivascolari seguiti da necrosi del miocardio e dei miociti. Si può assistere a una necrosi progressiva e a emorragie nel miocardio. Vi è una diminuzione della *compliance* cardiaca, della funzione sistolica, che porta a ipotensione e a caduta della portata cardiaca. Non è stato accertato in quale misura il danno mediato da anticorpi o quello cellulomediato contribuiscano all'alterazione della funzione cardiaca. In alcuni pazienti con rigetto acuto resistente al trattamento sono stati rilevati all'esame autoptico un edema severo e una necrosi miocardica in assenza di infiltrati linfocitari.

I metodi di studio del rigetto erano in un primo momento basati sull'osservazione di rilievi fisici: elementi desumibili dall'elettrocardiogramma come una diminuzione del voltaggio o una nuova aritmia atriale, la comparsa di un terzo tono o di un ritmo di galoppo. Successivamente fu messa a punto la biopsia endomiocardica che, dopo l'introduzione della ciclosporina, è diventata il solo metodo affidabile per la diagnosi del rigetto. Le biopsie vengono effettuate con cadenza settimanale durante le prime 6 settimane successive all'intervento e quando ci sono indicazioni cliniche. Nella maggior parte dei pazienti la frequenza delle biopsie decresce a una ogni 3 mesi per il primo anno e ogni 3-6 mesi successivamente.

Ricerche effettuate per sostituire la biopsia endomiocardica hanno portato alla valutazione di un certo numero di parametri funzionali e immunologici che correlano in modo adeguato con i risultati della biopsia, ma ancora nessuno ha raggiunto un livello soddisfacente in quanto a sensibilità e ad accuratezza. Rimangono quindi ancora la necessità di un impegno economico, gli inconvenienti e i piccoli rischi di queste biopsie cardiache ripetute.

Fin dai primi giorni successivi al trapianto cardiaco viene usato un trattamento immunosoppressivo con associazione di più farmaci. La ciclosporina, l'azatioprina, gli steroidi e una varietà di preparazioni di anticorpi antitimociti sono stati usati negli ultimi 20 anni. L'introduzione della ciclosporina per il trapianto cardiaco nel 1981 è stata chiaramente una pietra miliare per l'utilizzazione pratica del trapianto cardiaco come mezzo terapeutico. Attualmente la terapia di mantenimento presso il Centro Medico di Stanford include la ciclosporina e/o l'azatioprina, il prednisone a basse dosi per una terapia di lunga durata e l'uso dell'OKT3 (anticorpo monoclonale murino anti-T-linfociti umani) a scopo preventivo nelle prime due settimane dopo il trapianto. La terapia «a bolo» di steroidi è usata nel trattamento degli episodi di rigetto acuto. L'anticorpo monoclonale OKT3 è costoso e la sua utilizzazione è associata con alcune reazioni tossiche immediate. Una terapia farmacologica immunosoppressiva sembra che sia necessaria per tutta la vita.

Risultati

Fino al 30 ottobre 1988 presso il Centro Medico di Stanford sono stati sottoposti a trapianto cardiaco ortotopico un totale di 510 pazienti; 260 di questi sono vivi e almeno 331 pazienti hanno vissuto un anno dopo il trapianto. Il soggetto che ha avuto la più lunga sopravvivenza tra quelli operati a Stanford attualmente ha 58 anni e da 19 vive con un cuore trapiantato, conducendo una vita normale, anche sotto l'aspetto funzionale. 10 pazienti di 8 anni o meno sono stati sottoposti a trapianto. Sette sono vivi a distanza di 1 mese - 1,9 anni dall'intervento. È il paziente più giovane, 5 mesi e mezzo al momento del trapianto, a essere sopravvissuto per circa due anni. 54 pazienti sono stati trapiantati a un'età pari o superiore ai 55 anni. 32 sono viventi con una sopravvivenza fino a 8,7 anni dopo il trapianto.

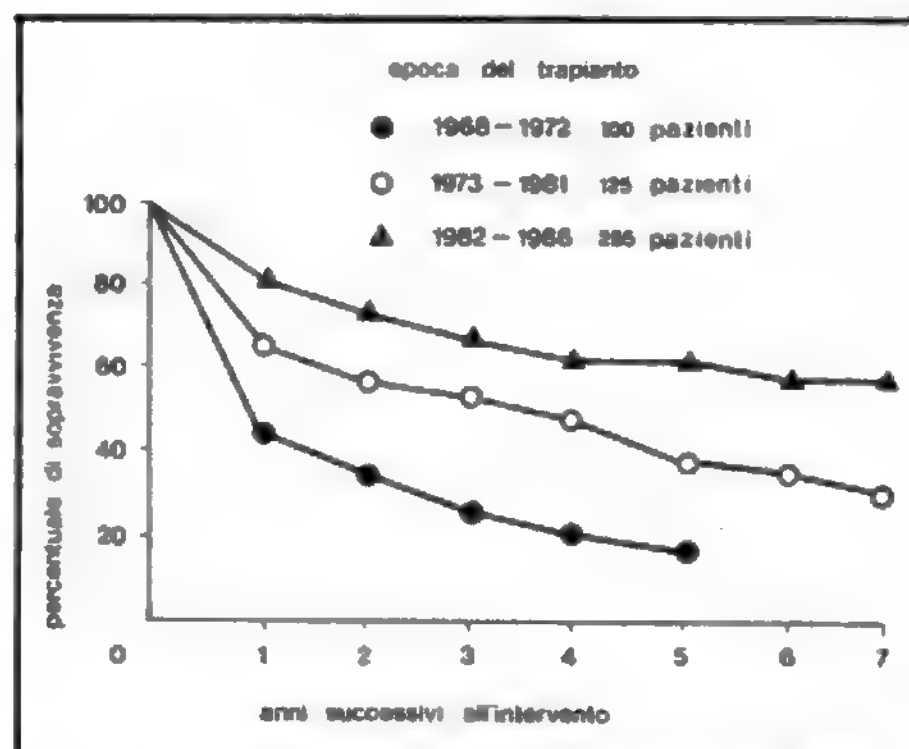



Fig. 37. Curve attuariali di sopravvivenza per tre gruppi di pazienti che rappresentano tre periodi di attività di trapianto cardiaco nel Centro Medico di Stanford.

Il rapporto del 1988 del Registro della Società internazionale dei trapianti cardiaci riporta un totale di 6800 pazienti sottoposti a trapianto cardiaco in tutto il mondo. Solamente nel 1987 sono state eseguite 2200 operazioni. Ci sono 188 centri in grado di eseguire l'intervento, di cui 109 negli U.S.A. La fig. 37 mostra le curve attuariali di sopravvivenza per tre gruppi di pazienti che rappresentano tre periodi di attività di trapianto presso il Centro Medico di Stanford. I cerchi neri rappresentano le medie di sopravvivenza dei primi 100 pazienti sottoposti a trapianto tra il 1968 e il 1973. La sopravvivenza a un anno era del 42% e a 5 anni era circa del 19%. I cerchi bianchi rappresentano 125 pazienti operati tra 1973 e il 1981. La sopravvivenza a un anno era cresciuta fino a più del 60% e la sopravvivenza a 5 anni raggiungeva il 40%. I triangolini rappresentano gli ultimi 285 pazienti. La sopravvivenza a un anno ha raggiunto l'80% e a 5 anni è al di sopra del 60%.

I miglioramenti avuti dal 1974 possono essere attribuiti

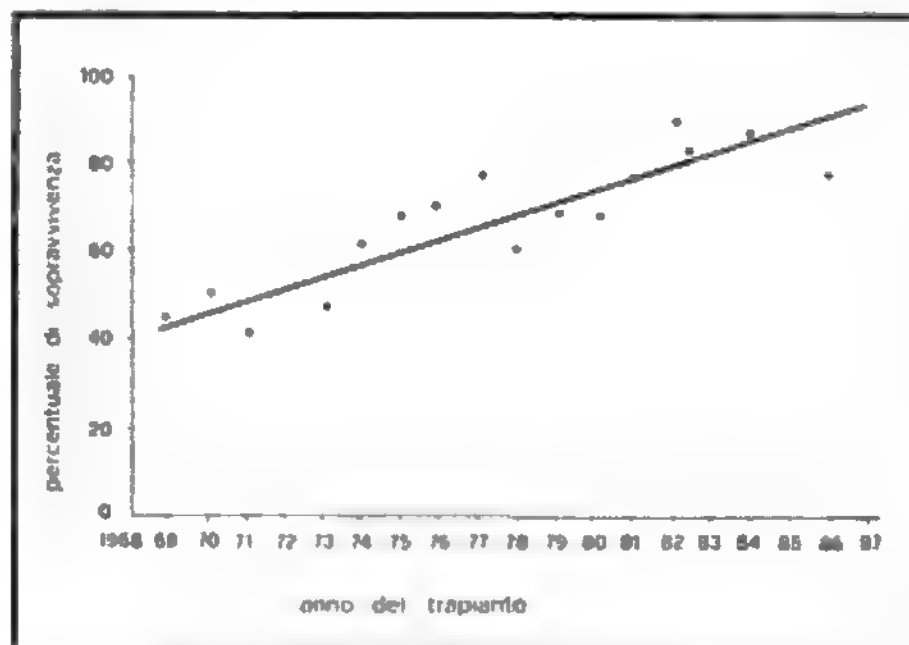



Fig. 38. Linea di tendenza della sopravvivenza percentuale a 1 anno per ogni anno di programma di trapianto cardiaco dopo il 1968 fino al 1987.

all'introduzione della biopsia endomiocardica del ventricolo destro nella diagnosi del rigetto. Il miglioramento successivo al 1981 è attribuibile all'introduzione della ciclosporina.

La fig. 38 mostra la sopravvivenza a 1 anno per ogni anno del programma di trapianti dopo il 1968, fino al 1987: è stata tracciata la linea che meglio riunisce i singoli punti definendo la tendenza statistica. Nel primo anno (1968), solo il 22% dei pazienti sopravviveva a 1 anno. Così come in molti altri centri, al Centro Medico di Stanford viene riportata oggi una media di sopravvivenza a un anno dell'80%.

Complicanze

Ci sono diversi tipi di complicanze delle terapie immunosoppressive. Le complicanze infettive sono le cause più frequenti di morte nei pazienti sottoposti a trapianto nel Centro Medico di Stanford come negli altri centri. Le infezioni opportunistiche sono difficili da trattare con successo e possono richiedere trattamenti con farmaci tossici quali l'anfotericina B.

Vi è inoltre una tendenza allo sviluppo di neoplasie linfoproliferative.

L'uso a lungo termine dei corticosteroidi è associato a demineralizzazione del tessuto osseo, osteoporosi, necrosi asettiche e intolleranza al glicoso. La ciclosporina ha una significativa nefrotossicità e richiede quindi attenti controlli dei livelli ematici. Il suo uso è anche associato a una ipertensione arteriosa di difficile trattamento. Una coronaropatia occlusiva epicardica è osservabile fin nel 40% dei riceventi il trapianto nell'arco di 5 anni. Poiché il trapianto rimane denervato, i pazienti non riferiscono l'angina quale sintomo dell'ischemia. Le lesioni coronariche differiscono molto nella loro distribuzione rispetto a quelle aterosclerotiche, essendo concentriche, longitudinali e diffusamente distribuite piuttosto che coinvolgenti brevi tratti dei vasi ed essere prossimali. La malattia può progredire rapidamente e può essere vista precocemente già nel primo anno postoperatorio.

La causa della malattia è poco chiara, ma può essere messa in relazione con un rigetto cronico. L'angioplastica e la rivascolarizzazione chirurgica non sembrano essere terapie appropriate in ragione soprattutto della diffusione delle lesioni. Un nuovo trapianto è una terapia efficace e trova indicazione nei pazienti che hanno una malattia rapidamente progressiva potenzialmente letale a breve termine.

Funzionalità cardiaca postoperatoria

All'opposto del modello sperimentale sul cane, nel trapianto cardiaco nell'uomo non è mai stata dimostrata una reinnervazione da parte del sistema nervoso. Ciò significa che i pazienti non possono rispondere a situazioni di stress con i normali meccanismi nervosi. A ogni modo questi pazienti mantengono una gettata cardiaca normale che può variare in risposta alla domanda. La frequenza a riposo del cuore denervato, e quindi senza alcuna influenza vagale, è tra i 100 e i 110 battiti al minuto e cresce con un andamento più lento durante l'esercizio dinamico, probabilmente in risposta alle catecolamine circolanti. La gettata cardiaca aumenta in risposta all'esercizio mediante il meccanismo intrinseco di Frank-Starling, cioè cresce con l'aumento del ritorno venoso centrale. In un secondo momento la frequenza cardiaca e la contrattilità miocardica aumentano entrambe in risposta alle catecolamine circolanti. Il ricevente un trapianto raggiunge approssimativamente il 70% della capacità massima di lavoro normale.

Approssimativamente l'85% dei pazienti del programma del Centro Medico di Stanford, che sono sopravvissuti almeno un anno, sono stati giudicati completamente riabilitati e cioè capaci di ritornare alle loro occupazioni e alle attività di loro scelta.

Conclusioni

Il trapianto cardiaco è ormai una terapia accettata. Rimangono ancora i problemi della disponibilità dei donatori d'organo, di farmaci immunosoppressivi meno tossici e i limiti posti dalla coronaropatia post-trapianto che spesso si presenta con andamento aggressivo. Il ruolo della sostituzione del cuore con un organo artificiale è ancora un discorso del futuro.

Bibliografia

Baldwin J. C., Stinson E. B., Oyer P. E., Jamieson S. W., Shumway N. E., *The Technique of Cardiac Transplant*, in Hurst J. W., *The Heart*, 1985, McGraw-Hill, New York.
Barnard, C. N., *S. Afr. Med. J.*, 1967, **41**, 1271.
Caves P. K., Stinson E. B., Griepp R. B., Rider A. K., Dong E., Shumway N. E., *Surgery*, 1973, **74**, 307.
Fragomeni L. S., Kaye M. P., *J. Heart Transplant.*, 1988, **7**, 249.
Lower R., Shumway N. E., *Surg. Forum*, 1960, **11**, 18.
Lower R., Dong E., Shumway N. E., *Surgery*, 1965, **58**, 1965.
Marcus E., Wong S. N. T., Luisada A. A., *Arch. Surg.*, 1953, **66**, 179.
Stevenson L. W., Laks H., Terasaki P. I., Kahan B. D., Drinkwater D. C., *Western J. Med.*, 1988, **149**, 572.

NORMAN E. SHUMWAY E EUGENE DONG

CARDIOTERAPIA INTENSIVA [v. vol. III, col. 1031]

SOMMARIO

Premessa

A 25 anni dalla loro istituzione, le *unità di terapia intensiva cardiologica* (UTIC), o unità coronariche, hanno assunto un'importanza fondamentale nell'attività ospedaliera in tutto il mondo.

I requisiti ambientali e strutturali delle unità coronariche sono rimasti fondamentalmente simili a quelli descritti nella 2ª ed. dell'*Enciclopedia Medica Italiana* (v. CARDIOTERAPIA INTENSIVA, III, 1031). Le caratteristiche tecnologiche delle apparecchiature di monitoraggio hanno invece subito profonde innovazioni in relazione alla maggiore sicurezza del paziente, a un monitoraggio delle aritmie cardiache molto affidabile, alla riduzione dei falsi allarmi (v. ELETTROCARDIOGRAFIA*, *tecniche elettrocardiografiche*), alla memorizzazione delle variabili fisiologiche e alla loro rappresentazione in tempo reale, alla valutazione delle modificazioni di una o più variabili mediante grafici in rapporto al tempo, che facilitano la valutazione fisiopatologica e guidano di volta in volta la condotta terapeutica.

Inizialmente, il fine fondamentale che si voleva raggiungere con l'istituzione dell'unità coronarica era quello di riconoscere immediatamente la fibrillazione ventricolare e di correggerla senza indugi. L'accurato monitoraggio del ritmo cardiaco e il pronto trattamento delle aritmie cardiache hanno determinato una marcata riduzione dell'incidenza delle morti intraospedaliere da aritmia (Hofvendahl, 1971; MacMillan e Brown, 1971).

Negli anni '80, tuttavia, le finalità delle UTIC, le strumentazioni, le tecniche di controllo dei soggetti ricoverati e degli interventi terapeutici sono notevolmente mutate.

TAB. I. ANALISI DEI TEMPI DI RICOVERO
(200 pazienti ricoverati di seguito in unità coronarica nel 1987)

< 1 ora:	22 pazienti		(11%)	(51,5%)
1-4 ore:	81 pazienti		(40,5%)	
4-12 ore:	39 pazienti		(19,5%)	(48,5%)
12-24 ore:	20 pazienti	58 pazienti	(29%)	
> 24 ore:	38 pazienti			

Cause di ritardo

1) Sottovalutazione medica:

4-24 ore:	18/59 pazienti	(30,5%)
> 24 ore:	26/38 pazienti	(68,4%)

2) Ritardo del paziente o dei suoi familiari nel chiamare il medico.
3) Ritardo del medico nell'effettuare la visita.
4) Diagnosi di patologia extracardiaca.
5) Consiglio di esecuzione di ECG il giorno successivo.

L'unità coronarica mobile

Più del 60% dei decessi associati a infarto miocardico acuto si verificano in soggetti di età inferiore ai 60 anni, entro 1 h dall'inizio dei sintomi e sono dovuti, in genere, alla fibrillazione ventricolare (Pantridge *et al.*, 1974; Bigger *et al.*, 1977). È quindi verosimile che almeno 2/3 delle morti avvengano fuori dell'ospedale, e pertanto la riduzione delle morti ospedaliere da circa il 30 al 15-20% ha influito solo lievemente sulla mortalità per infarto miocardico.

Dato il ritardo con cui viene effettuato il ricovero in ospedale (in media oltre le 4 h nel 48% dei soggetti colpiti da infarto miocardico acuto) (tab. I), la maggior parte di tali pazienti muore senza assistenza medica, in genere vicino al luogo in cui è stata colpita dall'attacco doloroso (McNeilly e Pemberton, 1968). I fattori che intervengono nell'influenzare il tempo di ricovero sono descritti nella tab. I.

L'istituzione delle *unità coronariche mobili*, dotate di personale esperto nel trattamento dell'infarto acuto e dell'arresto cardiaco, consente di iniziare la terapia definitiva già nel domicilio del paziente o mentre quest'ultimo viene trasportato in ospedale.

L'efficacia di tale sistema è stata dimostrata in studi condotti a Belfast e a Seattle (Cobb *et al.*, 1975). Infatti la frequenza delle morti durante il trasporto può essere diminuita dal 22 al 7%, quando sono disponibili un defibrillatore e personale adeguatamente preparato.

L'efficacia della cura preospedaliera dipende, inoltre, da molti fattori, comprendenti la mitigazione del dolore (morfina) con le sue sequele fisiopatologiche deleterie, la riduzione dell'ipertono simpatico (betabloccanti) o parasimpatico (atropina), l'abolizione delle aritmie preletali come la tachicardia ventricolare e il blocco atrioventricolare (tab. II), la somministrazione di farmaci antitrombotici e trombolitici, la ventilazione assistita.

Il trattamento delle aritmie cardiache

Negli anni '70 la mortalità dei soggetti con infarto miocardico acuto trattati nelle unità coronariche ospedaliere è diminuita di circa il 40% in seguito all'eliminazione delle tachicardie e delle fibrillazioni ventricolari primarie (non associate, cioè, allo scompenso cardiaco). Tale risultato è stato reso possibile dall'accurato monitoraggio del ritmo cardiaco e dall'intervento immediato di personale autorizzato (anche in assenza del medico) all'impiego immediato del defibrillatore, del *pacemaker* e di farmaci per il trattamento e la profilassi delle aritmie letali. Il parere degli esperti in merito al significato prognostico a breve e a lungo termine della fibrillazione ventricolare primaria è discorde (Rossi, 1983; Goldstein *et al.*, 1985). Le aritmie cardiache preletali (extrasistoli ventricolari, precoci, a coppie, polimorfe e tachicardie ventricolari) che complicano l'infarto sono facilmente controllate durante la degenza in unità coronarica con la somministrazione di lidocaina (raramente

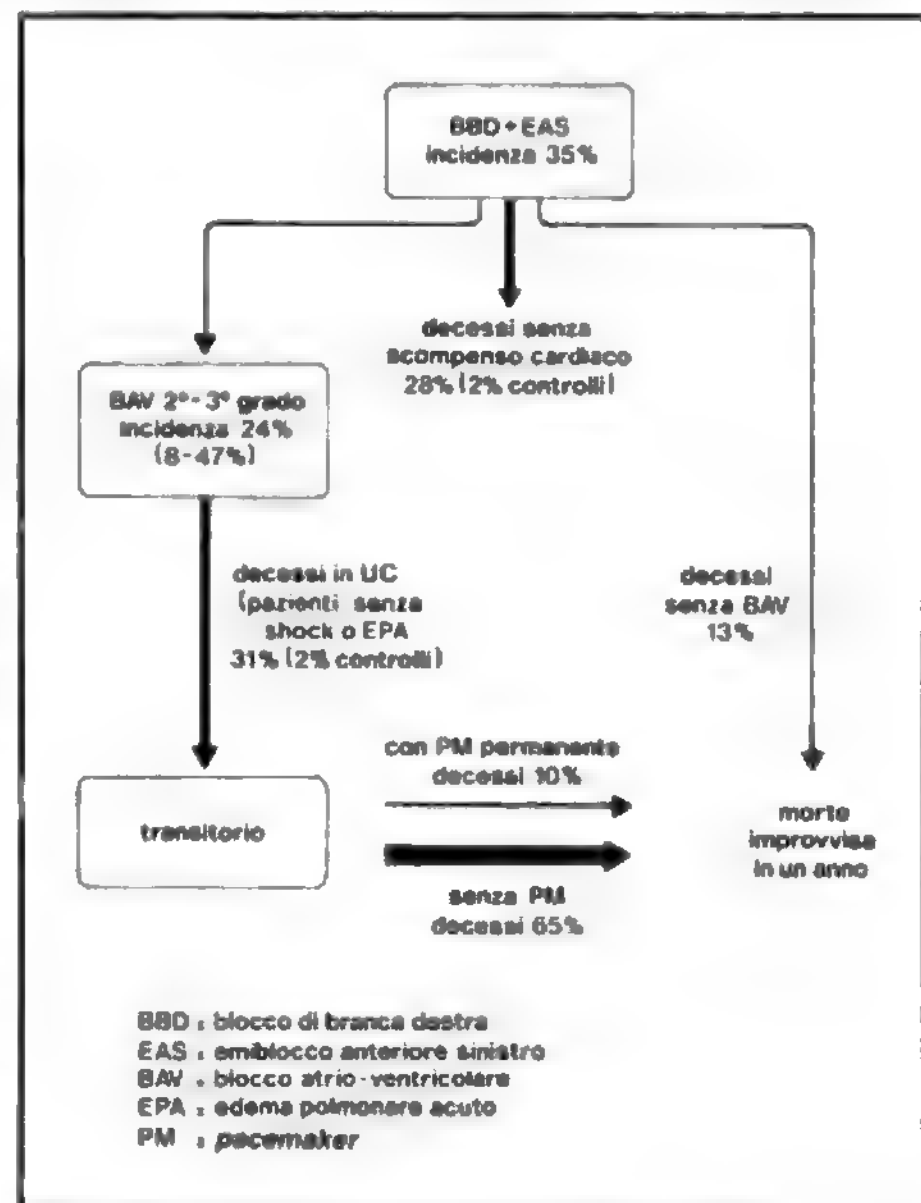



Fig. 1. Incidenza e prognosi dei blocchi nell'infarto miocardico acuto. Risultati relativi ai pazienti con disturbi della conduzione nel corso di infarto miocardico acuto senza scompenso o shock cardiaco. (*Da Hindman et al., modificata e ridisegnata*).

TAB. II. INCIDENZA DI ARITMIE ENTRO 4 h DOPO INFARTO MIOCARDICO ACUTO (294 PAZIENTI)

Disritmie (n. pazienti)	N. entro 1ª h	N. entro 2ª h	N. entro 3ª-4ª h	Totali entro 4 h
Bradiaritmia (248)	84 (34%)	9 (3,5%)	7 (2,5%)	100 (40%)
Extrasistoli ventricolari (294)	171 (58%)	80 (27%)	24 (8%)	275 (93%)
Fibrillazioni ventricolari (294)	28 (9,5%)	13 (4,5%)	5 (1,5%)	46 (15,5%)
Tachicardie ventricolari (294)	6 (2%)	4 (1,5%)	1 (0,5%)	11 (4%)
Disritmie sopraventricolari (266)	4 (1,5%)	7 (2,5%)	5 (2%)	16 (6%)

sono necessari altri antiaritmici del gruppo I), mentre non lo sono quelle associate a una grave disfunzione del ventricolo sinistro. Studi clinici controllati hanno dimostrato che i farmaci antiaritmici, somministrati nel postinfarto, non influenzano, o addirittura aumentano, la mortalità, in quanto aggravano la disfunzione del ventricolo sinistro (Velebit *et al.*, 1982). Le incidenze relative alla mortalità dei soggetti con disturbi della conduzione e infarto miocardico acuto riportate nella letteratura variano notevolmente tra le diverse casistiche. I risultati relativi a 432 soggetti trattati in unità coronarica per blocco atrioventricolare comparso come complicazione dell'infarto miocardico acuto (Hindman *et al.*, 1978) (fig. 1) dimostrano che l'elettrostimolazione profilattica riduce l'incidenza della morte improvvisa nei pazienti senza insufficienza cardiaca.

V.: ANTIARITMICI FARMACI*; CARDIOVERSIONE (III, 1055); SEGNAPASSI (XIII, 2386); SEGNAPASSI*.

Monitoraggio emodinamico

Il trattamento antiaritmico effettuato nelle unità coronariche non ha però influenzato l'incidenza dello scompenso cardiaco e dello shock cardiogeno, né ha prodotto effetti significativi sulla mortalità relativa a queste complicazioni. La necessità di conoscere le condizioni funzionali del ventricolo sinistro durante l'evoluzione di un infarto miocardico acuto ha determinato un'ulteriore evoluzione della terapia intensiva cardiologica mediante l'introduzione del monitoraggio emodinamico nelle unità coronariche di seconda generazione. Il monitoraggio della funzione ventricolare sinistra può essere eseguito con tecniche non invasive (ventricolografia radioisotopica, ecocardiogramma) e con tecniche invasive (cateterismo per le misure emodinamiche) descritte nelle figg. 2 e 3.

Nei soggetti con infarto miocardico acuto si osserva un'ampia variabilità della prestazione ventricolare sinistra. La determinazione dei valori emodinamici effettuata all'ingresso in unità coronarica si è rivelata utile per quanto concerne la prognosi a breve e a lungo termine dei pazienti affetti da infarto miocardico acuto e nella valutazione funzionale dei sopravvissuti (tab. III) (Rossi *et al.*, 1983).

Classificazione funzionale dell'infarto miocardico acuto

Si possono verificare grossolane discrepanze tra la valutazione clinica e quella emodinamica della prestazione cardiaca (Rossi, 1983). Circa 1/3 dei pazienti ricoverati in unità coronarica presenta livelli normali di funzione ventricolare sinistra durante tutta la fase acuta dell'infarto miocardico. Sono stati proposti numerosi metodi per la classificazione dei soggetti con infarto miocardico, al fine di sta-

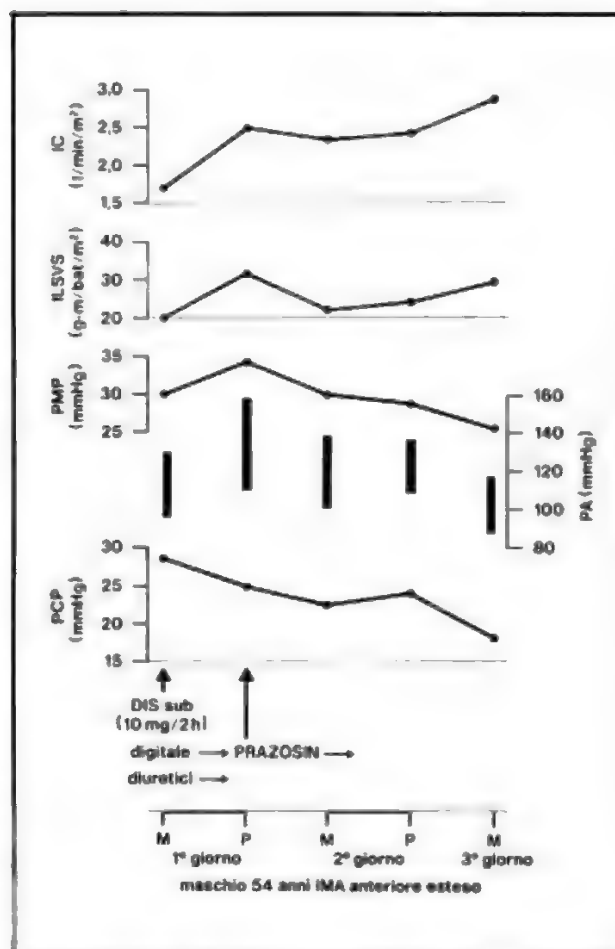



Fig. 3. Monitoraggio emodinamico nell'infarto miocardico acuto (IMA). I valori registrati il mattino (M) e il pomeriggio (P) dei primi tre giorni sono riportati dall'alto in basso: l'indice cardiaco (IC), l'indice del lavoro sistolico del ventricolo sinistro (ILSVS), la pressione media polmonare (PMP), la pressione arteriosa sistemica (PA), la pressione capillare polmonare (PCP). La prima determinazione rivela lo scompenso cardiaco grave; la somministrazione del nitrato isosorbide (10 mg sublinguali) e della furosemide (40 mg e. v.) è fatta seguire dopo 4 h dalla somministrazione di digossina (0,5 mg e. v.), dopo la quale si osserva il miglioramento dell'IC e dell'ILSVS e della PCP ma non si ottiene la riduzione delle PMP, mentre aumenta eccessivamente la PA. L'aggiunta alla digitale di un vasodilatatore periferico, il prazosin (2 mg ogni 6 h per due giorni) ha fatto migliorare tutti i parametri emodinamici. (*Da Rossi, 1983*).

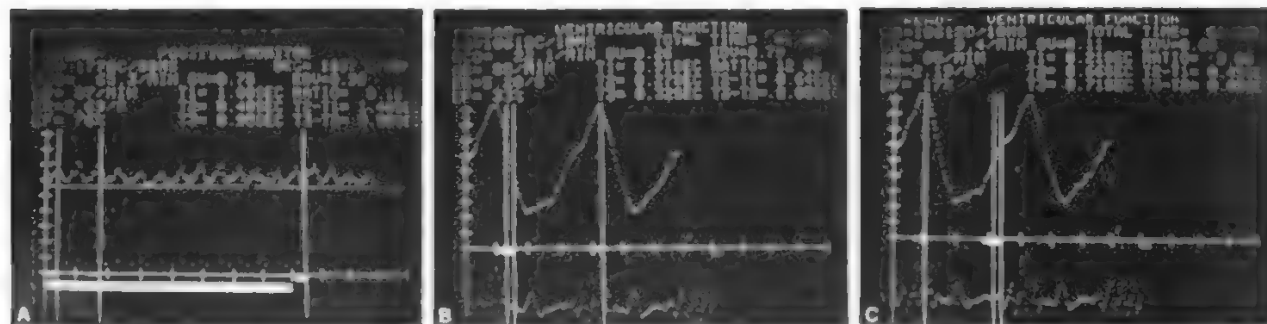



Fig. 2. Misure emodinamiche effettuate in unità coronarica (UC) con tecnezio marcato e rilevazione delle curve con stetoscopio nucleare. *A*) Frazione di eiezione (EF); *B*) picco della velocità di eiezione (ER); *C*) picco della velocità di riempimento (FR).

TAB. III. INDICE DEL LAVORO SISTOLICO DEL VENTRICOLO SINISTRO (114 PAZIENTI)

(da Rossi P., *La cardiopatia aterosclerotica coronarica*, 1983, Piccin, Padova)

Valore soglia (g-m/battiti/m²)	Sopravvissuti	Deceduti
Per la sopravvivenza > 20	63 (90%)	7
Per il decesso < 20	22 (50%)	22

bilire la gravità clinica e le probabilità di sopravvivenza. Una classificazione ampiamente utilizzabile correla le manifestazioni cliniche alle determinanti emodinamiche specifiche della funzione di pompa del ventricolo sinistro (tab. IV).

Un'altra classificazione emodinamica, basata sulla relazione esistente tra pressione capillare polmonare e indice del lavoro sistolico del ventricolo sinistro, è utile perché suddivide i soggetti affetti da infarto miocardico acuto in 6 classi emodinamiche (tab. V) che richiedono interventi terapeutici differenti descritti nella fig. 4.

V. anche: INFARTO MIOCARDICO*.

TAB. IV. CLASSIFICAZIONE CLINICOEMODINAMICA DEI SOGGETTI CON INFARTO MIOCARDICO ACUTO

Manifestazioni cliniche		Mortalità ospedaliera	Manifestazioni emodinamiche
Gruppo I	Assenza di congestione polmonare, normale o ridotta perfusione periferica	1-3%	Pressione capillare polmonare uguale o inferiore a 18 mmHg; indice cardiaco superiore a 2,2 l/min/m²
Gruppo II	Congestione polmonare senza ridotta perfusione periferica	10%	Pressione capillare polmonare superiore a 18 mmHg, indice cardiaco superiore a 2,2 l/min/m²
Gruppo III	Ridotta perfusione periferica senza congestione polmonare	18-23%	Pressione capillare polmonare uguale o inferiore a 18 mmHg, indice cardiaco uguale o inferiore a 2,2 l/min/m²
Gruppo IV	Ipoperfusione periferica e congestione polmonare	51-60%	Pressione capillare polmonare superiore a 18 mmHg, indice cardiaco inferiore a 2,2 l/min/m²

TAB. V. CLASSI EMODINAMICHE NELL'INFARTO MIOCARDICO ACUTO

Classi	Indice del lavoro sistolico (g-m/battito/m²)	Indice cardiaco (l/min/m²)	Pressione di riempimento ventricolare sinistro (mmHg)*
Normale	45-85	> 2,5	< 14
Ipercinetico	> 85	> 2,5	< 14
Riduzione volume intravascolare	< 45	< 2,5	< 14
Ridotta *compliance* ventricolo sinistro	> 45	> 2,5	> 14
Scompenso cardiaco moderato	20-45	< 2,5	> 14
Grave scompenso cardiaco o shock cardiogeno	< 20	< 2,1	> 14

* Misurata come pressione diastolica polmonare

VALUTAZIONE EMODINAMICA

PTDP 20 — IC > 2,5: stabile → osservazione; angine post IMA → nitroderivati, betabloccanti (se inefficaci) → calcioantagonisti; ipertensione tachicardica → betabloccanti (se inefficaci) → calcioantagonisti. IC < 2,5: bassa GS → espansione volumetrica ↑ PTDP, GS

PTDP 20-24 — IC > 2,5 → vasodilatatori, diuretici dell'ansa ↓ PTDP; IC < 2,5 → vasodilatatori, diuretici dell'ansa, digossina ↓ PTDP, ↑ IC

PTDP : pressione telediastolica polmonare (mmHg)
IC : indice cardiaco (l/min/m²)
GS : gittata sistolica

Fig. 4. Guida emodinamica alla terapia dell'infarto miocardico acuto.

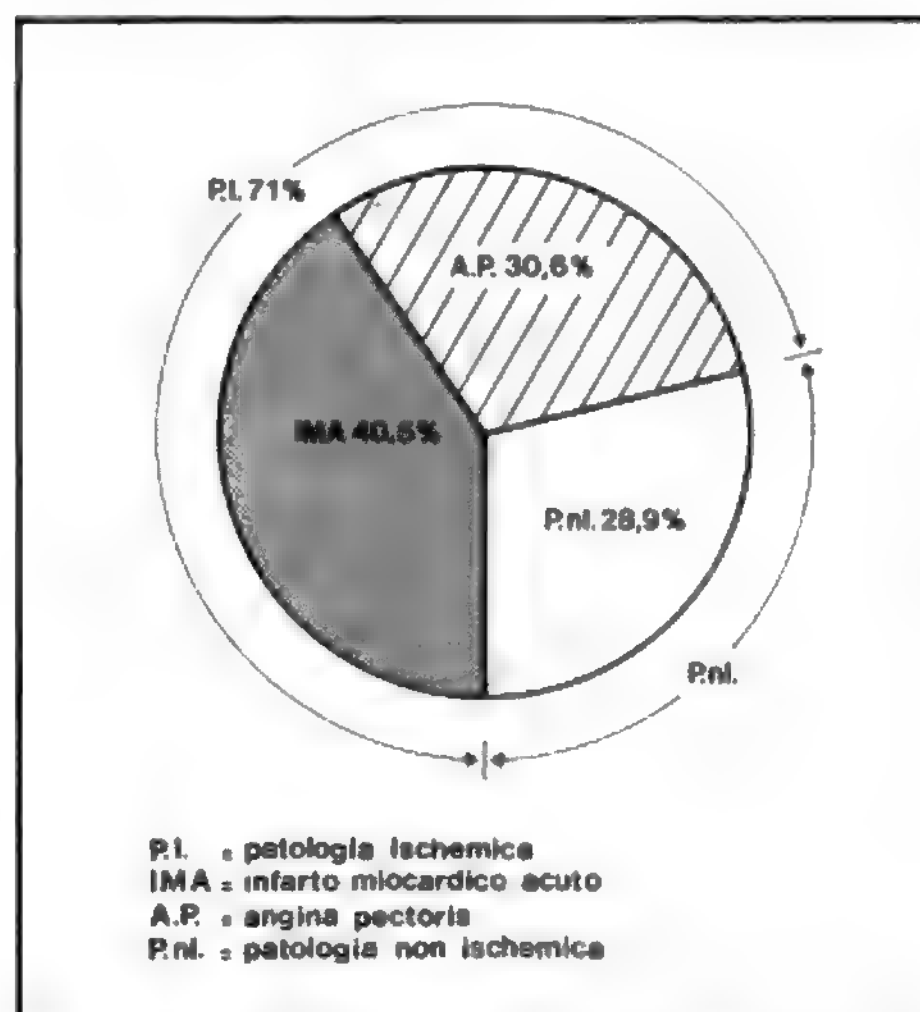



Fig. 5. Totale dei ricoveri nella nostra unità coronarica nel 1987: 1023 pazienti, di cui 727 (71% del totale) per patologia ischemica (P.I.) e 296 (28,9%) per la patologia non ischemica (P.nI.). (Cfr. testo).

Nuovi compiti della cardioterapia intensiva

Nell'attuazione delle terapie antiaritmiche ed emodinamiche le unità coronariche hanno assunto un'importanza ancora maggiore. Infatti i motivi di ricovero nell'area intensiva sono estesi ai soggetti colpiti da gravi tachicardie, shock o scompenso cardiaco dipendenti da condizioni diverse dall'infarto miocardico acuto come si può vedere nella casistica descritta nella fig. 5.

Nell'esempio riportato nella fig. 5, nell'ambito della patologia ischemica (P.I.), si sono avuti 414 pazienti ricoverati per infarto miocardico acuto (IMA) e 313 per *angina pectoris* (A.P.). Tra i 296 pazienti affetti da patologia non ischemica (P.nI.), si erano individuate le seguenti patologie:

edema polmonare acuto, 113 pazienti (38%);
scompenso cardiaco, 46 (15,6%);
embolie polmonari, 40 (13,5%);
precordialgie, 32 (10,8%);
lipotimie, 17 (5,7%);
monitoraggio, 17 (5,7%);
aritmie, 14 (4,7%);
aneurisma aortico, 8 (2,7%);
intossicazione digitalica, 6 (2%);
blocco A-V totale, 3 (1%).

Sempre durante tale periodo, tra i 1023 ricoverati nella nostra unità coronarica, si sono avuti 95 decessi (pari al 9,28% del totale dei ricoveri), di cui 51 per patologia ischemica (pari al 4,9% del totale dei ricoveri e pari al 12,3% dei ricoveri per patologia ischemica), e 44 decessi per patologia non ischemica (pari al 4,3% del totale dei ricoveri, e pari al 14,8% dei ricoveri per patologia non ischemica).

Scompenso cardiaco e shock

L'interesse dei clinici nei confronti del monitoraggio emodinamico come guida alla terapia delle complicazioni gravi è aumentato; sono state introdotte nuove tecniche terapeutiche per il trattamento dello scompenso cardiaco e dello shock, quali: la riduzione del postcarico e la contropulsazione con palloncino intra-aortico (per quest'ultima, v. CONTROPULSAZIONE*).

TAB. VI. EFFETTO DEI VASODILATATORI PERIFERICI NEI SOGGETTI CON FUNZIONE CARDIACA NORMALE E NEI SOGGETTI CON FUNZIONE CARDIACA RIDOTTA

Azione	Cuore normale	Cuore anormale
Riduzione della resistenza vascolare	Nessuna variazione della frazione di eiezione	Aumento della frazione di eiezione
Aumento della capacitanza	Riduzione della pressione capillare	Riduzione della pressione
Risultato emodinamico	Riduzione della portata cardiaca	Aumento della portata cardiaca

L'effetto prodotto dai vasodilatatori nei soggetti infartuati è descritto nella tab. VI. Le figg. 3 e 6 illustrano le variazioni dei parametri emodinamici causate dai diuretici e dai vasodilatatori in soggetti sottoposti a monitoraggio emodinamico durante la fase acuta di un infarto miocardico. Se le dosi di vasodilatatori somministrate sono troppo alte, si verifica una vasodilatazione marcata che produce una riduzione del ritorno venoso, della pressione capillare polmonare e della portata cardiaca e la caduta della pressione arteriosa. Proprio a quest'ultimo livello le sostanze vasodilatatrici periferiche determinano nei soggetti con infarto miocardico acuto dei cambiamenti che sono potenzialmente letali in quanto compromettono gravemente la perfusione coronarica.

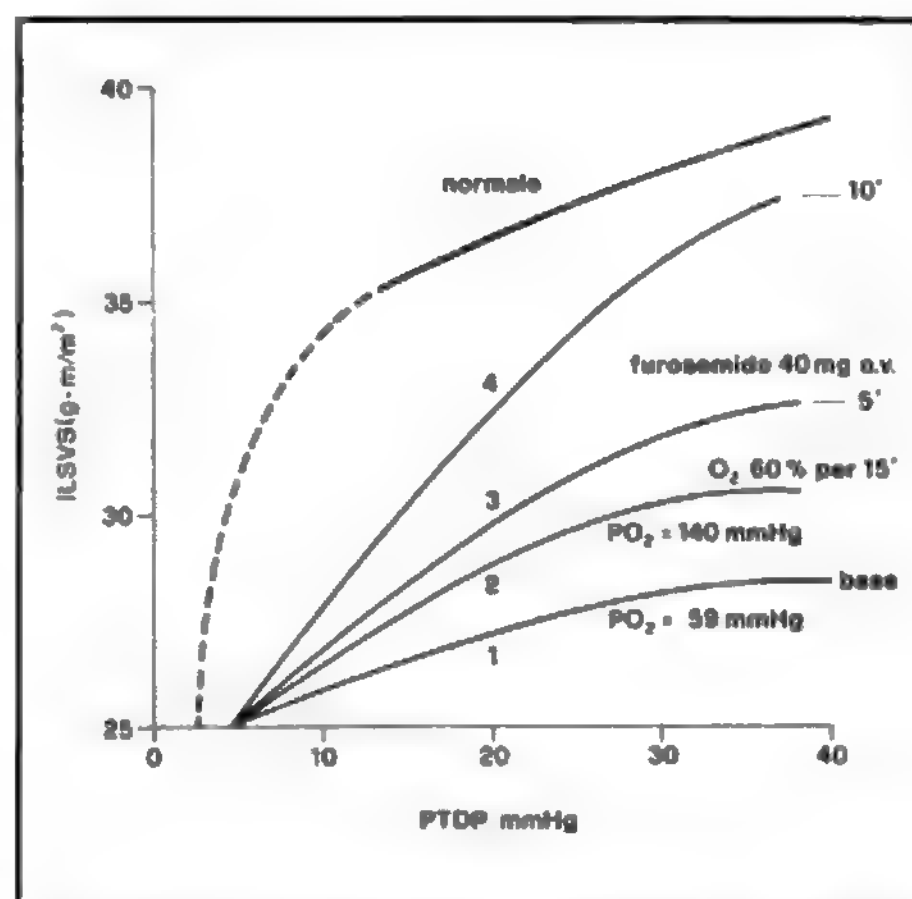



Fig. 6. Maschio di 69 anni entrato in unità coronarica con edema polmonare acuto conclamato. La relazione tra pressione telediastolica polmonare (PTDP) e l'indice del lavoro sistolico del ventricolo sinistro (ILSVS) rappresenta la curva di funzione del ventricolo sinistro. Nel grafico sono riportate le variazioni della funzione del ventricolo sinistro ottenute dopo la somministrazione di ossigeno (curva n. 2 e n. 3) mentre la PO_2 arteriosa è salita a 140 mmHg. Dopo la somministrazione di furosemide la curva di funzione (n. 4) si è avvicinata ai valori normali.

Rivascolarizzazione miocardica

Complessivamente, l'esperienza clinica nel trattamento dello scompenso cardiaco è stata deludente perché la gravità dell'insufficienza di pompa causata da un infarto miocardico è risultata essere dipendente dall'estensione della necrosi. In alcuni studi sperimentali è stato dimostrato, dopo l'occlusione coronarica, che la necrosi miocardica non è immediata né massiva, ma che una certa quantità di miocardio rimane lesionata in modo reversibile per alcune ore e può quindi progredire verso la necrosi o verso il recupero totale. Sulla base di tali esperienze, in questi ultimi anni si è andata sviluppando una nuova linea terapeutica tendente a proteggere il miocardio ischemico e a ridurre l'area necrotica. Gli interventi che possono ridurre la lesione ischemica sono elencati nella tab. VII. Purtroppo l'applicazione clinica di molti di essi è deludente, o perché presenta limitazioni pratiche, o perché alcune delle sostanze impiegate possono avere controindicazioni o produrre effetti secondari indesiderati (Rossi, 1983). La rivascolarizzazione del miocardio costituisce il mezzo più efficace per limitare un danno ischemico purché sia realizzata molto precocemente rispetto al momento dell'occlusione coronarica. Le tecniche meccaniche di rivascolarizzazione miocardica mediante il *bypass* aortocoronarico (De Wood *et al.*, 1983) o con angioplastica transluminale coronarica (Pepine *et al.*, 1984) possono conseguire buoni risultati, ma la loro applicazione in tempi utili, entro le prime 4-6 h dall'esordio della sintomatologia, comporta notevoli difficoltà organizzative e un elevato impegno in termini di personale e di strutture adeguate (v. CARDIOCHIRURGIA*; ANGIOPLASTICA TRANSLUMINALE PERCUTANEA*).

Le terapie antitrombotiche e trombolitiche hanno offerto nuove interessanti possibilità.

I presupposti teorici a sostegno di tali terapie sono:

1) l'angiografia coronarica ha dimostrato che la trombosi coronarica è causa di infarto miocardico in oltre il 95% dei casi ed è presente in oltre il 40% dei soggetti con angina instabile senza infarto (De Wood *et al.*, 1980);

2) l'iniezione di sostanze trombolitiche (streptochinasi, urochinasi, attivatore tessutale del plasminogeno [t-PA], etc.) per via intracoronarica o venosa sistemica ristabilisce la pervietà del vaso in media nel 75% dei casi (v. FIBRINOLITICI FARMACI*); per i risultati dell'impiego del t-PA, cfr. TIMI Study Group, 1989.

TAB. VII. INTERVENTI CHE POSSONO RIDURRE LA LESIONE ISCHEMICA

Intervento	Meccanismo principale
1) Blocco beta-adrenergico - Contropulsazione	Riduzione della richiesta miocardica di ossigeno
2) Trombolisi - Angioplastica coronarica o *bypass* aortocoronarico	Aumento del flusso coronarico
3) Nitroglicerina	Ridistribuzione del flusso verso l'area ischemica
4) Mannitolo iperosmolare	Riduzione dell'edema intracellulare delle zone ischemiche
5) Glicoso-insulina-potassio	Aumento del rifornimento energetico - glicolisi anaerobica
6) Ialuronidasi	Aumentata diffusione attraverso gli spazi extracellulari
7) Aumento dell'ossigeno nell'aria inspirata	Aumento del rifornimento di ossigeno

La terapia trombolitica attuata entro 3 h dall'esordio della sintomatologia ha permesso di ridurre la mortalità dei soggetti con infarto miocardico acuto in grado significativo. Tale riduzione raggiunge il 45% rispetto al trattamento convenzionale se la terapia trombolitica è iniziata entro la prima ora (GISSI Study, 1986).

La terapia con betabloccanti, quella antitrombotica con eparina, e quella antiaggregante con ac. acetilsalicilico hanno diminuito le recidive infartuali e la morte cardiaca improvvisa.

Bibliografia

Bigger J. T., Dresdale R. J. *et al.*, *Prog. Cardiovasc. Dis.*, 1977, **19**, 255.
Cobb L. A., Baum R. S. *et al.*, *Circulation*, 1975, **51-52**, Suppl. III, 223.
De Wood M. A., Spores J. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1980, **303**, 897.
De Wood M. A., Spores J. *et al.*, *Circulation*, 1983, **68**, Suppl. II, 8.
Goldstein S., Landis J. R. *et al.*, *Circulation*, 1985, **5**, 873.
Gruppo italiano per lo studio della streptochinasi nell'infarto miocardico (GISSI), *Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction*, *Lancet*, 1986, **1**, 397.
Hindman M. C., Galen S. *et al.*, *Circulation*, 1978, **58**, 689.
Hofvendahl S., *Acta Med. Scand.*, 1971, **519** (Suppl.), 9.
MacMillan R. L., Brown K. W. G., *Can. Med. Assoc. J.*, 1971, **105**, 1037.
McNeilly R. H., Pemberton J., *Br. Med. J.*, 1968, **3**, 139.
Pantridge J. F., Webb S. W. *et al.*, *The First Hour After the Onset of Acute Myocardial Infarction*, in Yu P. N., Goodwin J. F. eds., *Progress in Cardiology*, 1974, Lea & Febiger, Philadelphia, p. 173.
Pepine C. J., Prida X. *et al.*, *Am. Heart J.*, 1984, **107**, 820.
Rossi P., *La cardiopatia aterosclerotica coronarica*, 1983, Piccin, Padova, p. 93.
Rossi P., Fornaro G. L. *et al.*, *Heart Lung*, 1983, **12**, n. 4.
TIMI Study Group, *N. Engl. J. Med.*, 1989, **320**, 618.
Velebit V., Podrid P. *et al.*, *Circulation*, 1982, **65**, 886.

PAOLO ROSSI

CARIE DENTALE [v. vol. III, col. 1066]

SOMMARIO

Etiopatogenesi

Sono state enunciate in passato molte teorie sull'etiopatogenesi della carie ognuna delle quali cercava di spiegare un aspetto della patogenesi della lesione cariosa (v. CARIE DENTALE, III, 1066). Attualmente la teoria più accreditata da una serie di esperimenti svolti in tutte le parti del mondo è quella *acidogena* o *chimicoparassitaria* di Miller, rivista e correlata da recenti ricerche sul biochimismo della placca dentale dove vivono in simbiosi numerose colonie batteriche a contatto della superficie dello smalto.

Al fine di spiegare il meccanismo con cui la placca batterica, vero laboratorio biochimico, sia capace di determinare la carie e al fine di comprendere quindi anche i vari meccanismi della prevenzione è utile fare riferimento alla curva di Stephan, la cui validità è ormai da tutti universalmente accettata.

La *curva di Stephan* (fig. 1) riproduce le modificazioni del pH della placca dentale dopo l'ingestione di una soluzione al 10% di glicoso.

In un primo tempo si ha una produzione di acidi maggiore della loro eliminazione, per cui questi si accumulano, e si determina una diminuzione del pH della placca; segue poi un periodo di stasi, in cui la produzione di acidi è quasi uguale alla loro perdita, e successivamente, quando l'elimi-

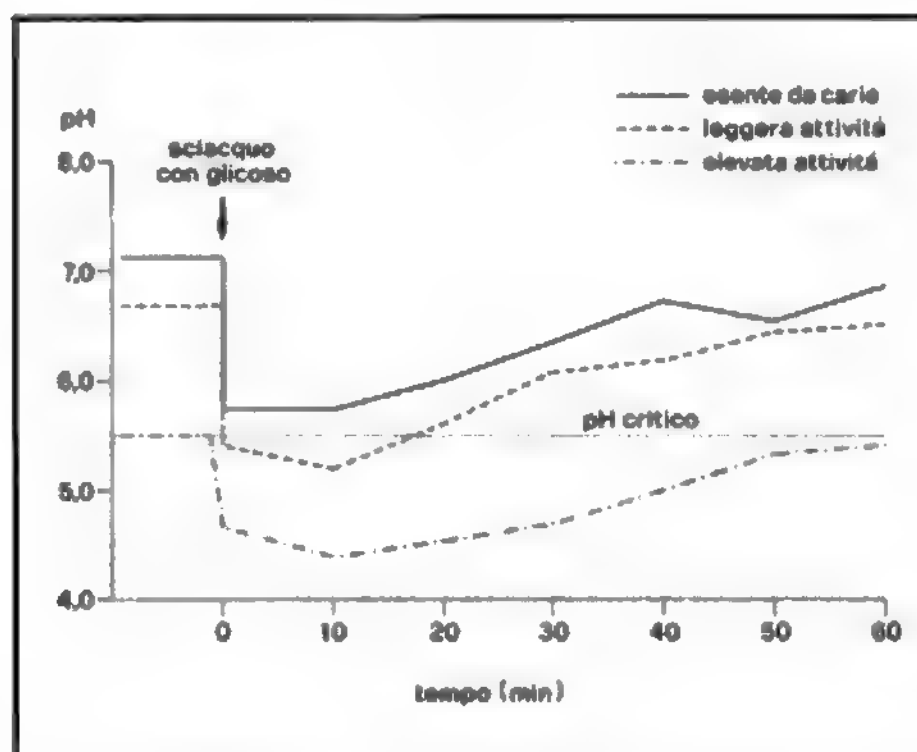



Fig. 1. Modificazioni del pH della placca dentale dopo ingestione di una soluzione al 10% di glicoso.

nazione di acidi supera la loro produzione, si ha aumento del pH fino alla condizione iniziale.

Per comprendere bene l'etiopatogenesi della carie, bisogna conoscere cosa avviene in questi tre periodi e quali fattori ne condizionano l'evoluzione.

In una *prima fase* al contatto con la soluzione glicosata si ha una produzione di acidi e diminuzione del pH della placca, che può essere più o meno rapida e può raggiungere valori più o meno bassi.

Quando tali valori sono inferiori al cosiddetto «pH critico» (pH 5,5), al di sotto del quale si ha demineralizzazione dello smalto, inizia il processo carioso.

Tali fattori, velocità di riduzione del pH e valore minimo raggiunto, variano a seconda:

a) del pH iniziale della placca e quindi anche di tutto l'ambiente orale;

b) dello spessore della placca e del rapporto cellule/componente intercellulare cui è legata la sua permeabilità;

c) della quantità e della qualità dei germi che costituiscono la placca; in quanto germi acidogeni (*Streptococcus mutans*) formano rapidamente grandi quantità di acidi, ma fino a determinati valori di pH, mentre i germi acidofili (lattobacilli) producono acidi anche a pH molto bassi;

d) della grandezza delle molecole dei glicidi, in ordine scalare dall'amido al glicoso, che caratterizza la loro permeabilità;

e) della diversa fermentabilità dei glicidi, in ordine scalare dal saccaroso allo xilitolo, che ne caratterizza la potenzialità a produrre acidi;

f) della concentrazione degli zuccheri; mentre al di sopra di concentrazioni del 50% non si ha fermentazione, la massima attività fermentativa si ha a concentrazioni del 10%;

g) della presenza di sostanze tampone nella placca, ad es. l'urea.

Nella *seconda fase*, la produzione di acidi pressoché eguaglia la loro eliminazione, si ha un periodo di stasi durante il quale il pH non subisce variazioni.

Se tale valore è al di sotto del pH critico si ha demineralizzazione dello smalto. Il pH critico varia in rapporto alla costituzione chimicofisica dello smalto e ne caratterizza la carioresistenza.

La lunghezza del periodo di stasi dipende:

a) dal tempo in cui gli zuccheri rimangono disponibili, tempo che è anche in funzione delle loro proprietà fisiche (viscosità, adesività);

b) dalla frequenza di ingestione degli zuccheri, che se troppo ravvicinata non permette l'inizio della terza fase di aumento del pH;

c) dal tipo di germi presenti, in quanto alcuni sono capaci di sintetizzare polisaccaridi intracellulari ed extracellulari rendendoli disponibili anche quando è cessato l'apporto di glicidi dall'esterno.

In una *terza fase*, l'eliminazione degli acidi formatisi supera la loro produzione e si ha allora un aumento del pH fino ai valori originari.

Tale periodo può essere più o meno breve a seconda:

a) del rapporto cellule/componente intercellulare della placca;

b) della qualità e quantità della saliva, sia come effetto tampone sia come meccanismo di autodetersione nel processo di *oral clearance* dei glicidi nel cavo orale;

c) del contenuto di O_2 nell'ambiente orale per la possibilità di trasformare acidi forti in acidi deboli.

La conoscenza di queste tre fasi ci permette di capire a fondo i concetti basilari della *prevenzione* della carie.

Prevenzione

La prevenzione della carie va attuata al fine di: *a*) controllare lo sviluppo e l'attività della placca batterica; *b*) potenziare la resistenza dell'ospite nei confronti degli agenti cariogeni; *c*) assicurare un'adeguata igiene alimentare.

Per quanto riguarda il primo punto, oltre l'igiene orale per un controllo chimico e meccanico della placca, non sono da trascurare altri metodi, anche se ancora in fase di studio. Tra questi, la somministrazione di enzimi, quali le destranasi, capaci di interferire nel meccanismo di produzione di destrani, polisaccaridi extracellulari prodotti da alcuni germi cariogeni, o le latticodeidrogenasi e l'invertasi, capaci di interferire nel meccanismo di produzione di acidi da parte dei germi cariogeni. Non è da trascurare, inoltre, la possibilità di realizzare un vaccino capace di stimolare le difese immunitarie nei confronti dei germi cariogeni. Gli esperimenti effettuati su scimmie e ratti hanno dato risultati soddisfacenti, ma appare tuttora problematico poter trasferire nell'uomo i risultati ottenuti sugli animali.

Un metodo sicuramente valido, anche se poco economico, ma con una efficacia che raggiunge quasi il 100%, è l'applicazione di *sigillanti*: una resina sintetica liquida, tipo monomero di Bowen, che si applica con la tecnica della mordenzatura dello smalto nei solchi e nelle fossette dei denti, eliminando così il contatto dello smalto con gli agenti cariogeni e con la placca batterica in particolare.

Per quanto riguarda il potenziamento della resistenza dell'ospite nei confronti degli agenti cariogeni, la fluoroprofilassi costituisce tuttora elemento fondamentale nella prevenzione della carie. Si sono formulate varie ipotesi sul possibile meccanismo d'azione.

Il meccanismo con cui il fluoro per via endogena riduce l'incidenza della carie è legato alla possibilità, durante il periodo pre-eruttivo, di una sua assunzione da parte dello smalto e in particolare degli strati più superficiali. L'aumentata concentrazione di fluoro in tali sedi favorisce una minore solubilità delle strutture dello smalto negli acidi: in breve, si abbassa il pH critico dello smalto, momento essenziale dell'inizio della demineralizzazione. Un altro meccanismo ipotizzato è quello secondo cui viene alterata la tensione superficiale degli strati più superficiali dello smalto, si modifica così sia quantitativamente che qualitativamente la precipitazione delle proteine salivari che formano la pellicola acquisita, precursore della placca batterica.

L'assunzione del fluoro per via endogena, una volta avvenuta l'eruzione dei denti, esercita su di questi, per effetto dell'alogeno che viene a trovarsi nei fluidi orali, un'azione

di tipo locale, simile a quella esercitata quando viene effettuata una somministrazione di fluoro per via topica.

I meccanismi mediante i quali i fluoruri per via topica riducono la carie, sono diversi. Infatti, il fluoro inibisce alcuni sistemi enzimatici batterici necessari per la produzione di acidi. Inoltre, fissato negli strati più superficiali dello smalto, ne riduce la solubilità negli acidi. Infine, la sua presenza nell'ambiente orale favorisce processi di rimineralizzazione nello smalto già danneggiato da un processo carioso iniziale.

Riguardo all'osservanza di alcune norme di igiene alimentare, non si tratta di eliminare l'assunzione degli zuccheri, cosa altamente pericolosa per l'economia dell'intero organismo, ma di controllarne l'assunzione stessa. Gli alimenti a base di glicidi vanno visti nella loro completezza, cioè costituzione chimicofisica e rapporto con gli altri alimenti componenti la dieta. Solo allora si potrà parlare di riduzione di fattori cariogeni assunti con l'alimentazione.

È opportuno sottolineare, ancora una volta, l'importanza della dieta, che ha da millenni condizionato l'evoluzione della carie e la sua incidenza. La dieta, infatti, oltre ad avere un'importanza fondamentale nella produzione di una lesione cariosa, esercita anche una significativa azione di protezione sia sulla trama organica (Philiphs *et al.*) sia sulla componente inorganica dei tessuti dentali. Essa inizierebbe ad agire già prima dell'eruzione dei denti, nel periodo embriogenetico, per continuare poi per tutta la vita.

Lo stato di salute dei denti, in conclusione, sarebbe determinato in gran parte da un equilibrio tra i fattori cariogeni da un lato e quelli carioprotettivi dall'altro. La carie dentale è fondamentalmente una malattia microbica che aggredisce i tessuti mineralizzati del dente, demineralizzando dapprima le strutture inorganiche dello smalto per una azione acida di origine batterica e portando poi alla disintegrazione anche della componente organica.

Terapia

Ai fini della reintegrazione della perdita di sostanza dovuta alla eliminazione dei tessuti cariosi si impiegano i seguenti materiali: *a*) gli amalgami (v.*), leghe metalliche i cui componenti principali sono il mercurio e l'argento con aggiunta, a seconda dei casi di rame, stagno, zinco; i migliori oggi sono quelli ad alto contenuto di rame, che aumenta la resistenza e riduce la corrosione. *b*) I *cementi* (v.) sono all'ossido di zinco più eugenolo, al fosfato di zinco, al silicato, al poliacrilato, vetroionomerici, etc. *c*) Recentemente sono state introdotte le *resine composite*, comunemente dette «compositi», costituite da una resina sintetica, il monomero di Bowen, un bisfenolodiglicilmetacrilato addizionato di riempitivi a base di sostanze inerti. Questi materiali oltre alla facile maneggevolezza aggiungono un ottimo risultato estetico, una valida resistenza in rapporto alla quantità e al tipo di riempitivo, tanto da poter competere in alcuni casi con gli amalgami, e una perfetta adesione alle pareti del dente, favoriti in ciò dalla tecnica della mordenzatura di Buonocore, che demineralizza gli strati più superficiali dello smalto con un acido debole e applica poi uno strato di monomero di Bowen puro, capace di penetrare nelle anfrattuosità createsi negli strati più superficiali dello smalto e vi aderisce in maniera completa (su questo strato poi si applica il composito che aderisce per azione chimica).

Questi materiali hanno, inoltre, una discreta biocompatibilità, specie se paragonati alle prime resine per otturazione che determinavano moltissime necrosi pulpari. Oggi, con una opportuna protezione della polpa tali pericoli sono scongiurati. Altro materiale è l'oro usato in blocchi fusi (intarsi [v.]) o in piccoli cilindri o fogli (oro coesivo e non coesivo), che si ammassano battendoli con un martelletto nella cavità del dente già preparata. Gli intarsi possono confezionarsi, oltre che in oro, anche in porcellana.

Ultimamente per la costruzione di intarsi in porcellana è stata ideata una apparecchiatura computerizzata. Questa, senza bisogno di prendere l'impronta della cavità preparata, ne fotografa e ne quantifica le varie dimensioni. Queste vengono riferite a un computer, che le indirizza a una macchina fresatrice che da un blocchetto di porcellana ricava in maniera precisa un intarsio per ricostruire la porzione mancante.

V. anche: MATERIALI DENTARI*; OTTURAZIONI DENTARIE.

Bibliografia

Buonocore M. G., *J. Dent. Res.*, 1955, **34**, 849.
Duschner H., Uchtmann D., *Caries Res.*, 1988, **22**, 65.
Ericson T., Ericson Y., *Helv. Odont. Acta*, 1967, **11**, 10.
Roemer R., *Recueil Int. de Legislation Sanitaire*, 1983, **34**, 3.
Stephan R. M., *J. Dent. Res.*, 1944, **23**, 257.

GUIDO GRIPPAUDO

CARMUSTINA: V. ALCHILANTI AGENTI*; NITROSOUREE (X, 1212).

CARNITINA

F. *carnitine*. - I. *carnitine*. - T. *Karnitin*. - S. *carnitina*.

SOMMARIO

Funzioni della carnitina

La carnitina è una sostanza presente sia nelle piante che negli animali, la cui principale funzione è il trasporto degli acidi grassi a lunga catena dalla membrana mitocondriale esterna alla matrice mitocondriale, dove vengono β-ossidati. Nello spazio citoplasmatico della cellula, gli acidi grassi a lunga catena vengono legati al CoA formando acil-CoA. In seguito, il gruppo acile è trasferito dal solfo dell'acil-CoA al gruppo ossidrile della c. per formare acilcarnitina. L'enzima acilcarnitinatransferasi I catalizza questa reazione. Il passaggio dell'acilcarnitina attraverso la membrana mitocondriale è facilitato dalla carnitinatranslocasi, un enzima situato sulla membrana mitocondriale interna. Superata la membrana, il gruppo acile viene nuovamente trasferito al CoA attraverso l'azione della acilcarnitinatransferasi II. Quest'ultima reazione, che prelude alla β-ossidazione degli acidi grassi prima del loro ingresso nel ciclo di Krebs, è termodinamicamente possibile poiché il legame ossigeno-acile nella c. ha un alto potenziale di trasferimento. Dopo liberazione dal gruppo acile, la c. è ritrasferita dalla matrice mitocondriale allo spazio citoplasmatico, rendendosi di nuovo disponibile per il trasporto di acidi grassi. Anche questo passaggio attraverso la membrana mitocondriale è facilitato dall'enzima carnitinatranslocasi.

È stato accertato che la c. svolge un ruolo importante nella termogenesi nel tessuto adiposo bruno. L'incorporazione della c. in questo tipo di tessuto è più veloce rispetto al cuore o al muscolo scheletrico. Nel ratto, la qualità di c. nel tessuto adiposo bruno aumenta subito dopo la nascita, raggiunge un picco intorno al decimo giorno di vita per poi regredire. Sempre nel ratto è stato dimostrato che l'esposizione prolungata a bassa temperatura induce un importante aumento del contenuto di c. nell'organismo.

La c. partecipa anche al processo che dà avvio alla chetogenesi. Sperimentalmente, è stato dimostrato che il digiuno, ad es., aumenta l'ossidazione degli acidi grassi a lunga catena e la chetogenesi nel fegato perfuso di ratto, parallelamente a un marcato aumento della concentrazione tessutale di c. Una riduzione della concentrazione di malonil-CoA e un aumento della concentrazione di c. sembra essere la combinazione che maggiormente stimola la chetogenesi.

Un ruolo della c. è stato ipotizzato nel catabolismo degli aminoacidi a catena ramificata. La L-c. aumenta l'ossidazione della catena ramificata derivante dalla leucina e dalla valina. Un altro processo di ossidazione nel quale è ipotizzato un intervento della c. è l'ossidazione degli acidi grassi nei perossisomi. A differenza del ruolo svolto a livello mitocondriale, la c. facilita l'uscita dei gruppi acilici dai perossisomi.

Ciclo della carnitina

Due aminoacidi essenziali, la lisina e la metionina, sono necessari affinché avvenga la biosintesi della c. La lisina serve come fonte di azoto e della catena carboniosa, mentre la S-adenosilmetionina funge da donatore dei tre gruppi metilici. Ioni ferro, ac. ascorbico, niacina e piridossina fungono da cofattori. Sebbene alcuni AA. abbiano dimostrato un rapido aumento dei livelli ematici di c. appena 6 h dopo la somministrazione orale di lisina, è più comunemente ritenuto che l'organismo umano, diversamente da alcuni microrganismi come la *Neurospora crassa*, utilizzi trimetil-lisina legata a strutture proteiche, e non l'aminoacido in forma libera, come precursore della c. La trimetil-lisina viene in seguito idrossilata a β-butirrobetaina, l'immediato precursore della c., dall'enzima β-butirrobetainaidrossilasi. Questo enzima è presente nel fegato, nel rene e nel cervello, ma non nel muscolo cardiaco o scheletrico.

L'assorbimento della c. presente come costituente della normale dieta è virtualmente totale. Essa viene assorbita intatta attraverso la mucosa intestinale tramite un processo di trasporto attivo sodio-dipendente. Nell'uomo i livelli plasmatici di c. variano tra le 30 e le 89 µmoli/l. Generalmente si osservano valori più elevati nel maschio; tali livelli aumentano progressivamente con l'età. Della quantità totale presente nell'organismo adulto (100 mmoli), circa il 98% è presente nella muscolatura scheletrica e il rimanente nel cuore, nel fegato e nel rene. È stata isolata una proteina associata alla membrana plasmatica della cellula miocardica, responsabile del legame e successivo trasporto della c. all'interno del muscolo. La forma levogira ha maggior affinità per tale *carrier* rispetto all'isomero destrogiro. Anche il muscolo scheletrico mostra la presenza di sistemi *carrier* per il trasporto di c.

Il tempo di *turnover* della c. nel muscolo cardiaco o scheletrico è di circa 8 giorni, 11,6 h negli altri tessuti, 1,13 h nei fluidi extracellulari e 66 giorni nell'intero organismo.

In condizioni fisiologiche, circa il 90% della c. filtrata attraverso il glomerulo viene riassorbita. Diversi fattori possono influenzare l'escrezione di c. L'ipertiroidismo l'aumenta in misura marcata, mentre l'ipotiroidismo riduce la perdita di c. attraverso le urine. La somministrazione di ACTH produce un aumento dell'escrezione parallelo a un aumento della concentrazione plasmatica di c. Questa osservazione suggerisce che modificazioni delle concentrazioni ematiche di ACTH, come ad es. quelle che si osservano durante la risposta allo stress, possono produrre variazioni dei livelli endogeni di c. Il digiuno riduce la clearance renale di c. tramite, probabilmente, modificazioni dei livelli di insulina.

Carnitina nell'organismo neonatale

L'ossidazione degli acidi grassi a lunga catena è essenziale per la sopravvivenza e il normale sviluppo del neonato. Nei primi giorni di vita la fonte principale di energia è costituita dai grassi. Nel neonato, le concentrazioni plasmatiche e tessutali di c. sono, relativamente all'adulto, basse e i meccanismi che presiedono alla biosintesi della c. non sono ancora completamente sviluppati. In condizioni normali, il latte materno, contenente 28-95 nmoli di c./ml, compensa il deficit sintetico del poppante. Al contrario, neonati alimentati esclusivamente con preparati di latte in polvere, possono sviluppare una carenza di c. Questo effetto è più marcato quando vengono impiegate preparazioni utilizzanti come fonte proteica principale, caseina o semi di soia.

Durante la gravidanza e l'allattamento aumenta la richiesta metabolica di c. È stata infatti dimostrata una riduzione dei livelli plasmatici di c. nella donna gravida. Il meccanismo biochimico che induce questa diminuzione non è stato ancora chiarito. Particolare attenzione è stata rivolta all'importanza della c. come supplemento nella nutrizione parenterale. Nell'adulto alimentato totalmente per via parenterale, si osserva, dopo il 20° giorno, una graduale diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di c. Nei neonati questo decremento si manifesta molto più precocemente.

Sindromi dismetaboliche da deficienze primarie di carnitina

Le sindromi da deficienze primarie di c. possono essere sistemiche o miopatiche. La variante sistemica è caratterizzata da encefalopatia acuta, ipoglicemia, ipoprotrombinemia, iperazotemia. I livelli plasmatici e la concentrazione di c. nel fegato sono ridotti. Sebbene esistano delle divergenze, si ritiene che la causa di questa sindrome sia dipendente da un difetto genetico nella biosintesi della c.

La forma miopatica, la prima a esser stata descritta nel 1973, è caratterizzata da debolezza muscolare accompagnata da infiltrazione lipidica nel muscolo scheletrico. I livelli di c. nel plasma, così come le concentrazioni epatiche sono normali. Al contrario, le concentrazioni nel muscolo sono ridotte. Questo dato ha suggerito che l'etiologia di questa sindrome sia dipendente da un alterato trasporto della c. all'interno del muscolo. La somministrazione di c. è seguita da una completa remissione sia della forma sistemica sia di quella miopatica. Data la natura genetica di ambedue le sindromi, la terapia deve essere mantenuta indefinitamente.

Sindromi dismetaboliche da deficienze secondarie di carnitina

Sebbene la concentrazione plasmatica di c. sia frequentemente aumentata in soggetti con insufficienza renale, durante l'emodialisi si assiste a una rapida scomparsa della c. dal distretto plasmatico. La somministrazione di c. o la sua aggiunta al fluido dializzante, previene completamente tale perdita.

Una deficienza di c. è stata descritta in soggetti affetti dalla sindrome di Fanconi, una condizione caratterizzata da una eccessiva escrezione di numerose sostanze che normalmente sono riassorbite. Rimane ancora da chiarire se la deficienza di c., tanto nel plasma che nei vari tessuti, frequentemente osservata in soggetti affetti da cirrosi avanzata, sia dipendente da un inefficace apporto dietetico di aminoacidi essenziali per la biosintesi o rifletta un'incapacità nella bioutilizzazione degli stessi.

Carnitina nei disturbi cardiovascolari

Il metabolismo degli acidi grassi rappresenta circa il 60% della fonte energetica del muscolo cardiaco. Appare quindi evidente che situazioni patologiche caratterizzate da variazioni dei livelli di c. all'interno del cuore possano indurre vari disturbi cardiovascolari.

L'utilizzazione di c. in soggetti affetti da ischemia miocardica, è motivata dal riconoscimento che l'aumento della produzione di ac. lattico e la diminuzione di produzione di energia, dipendono da una diminuzione della concentrazione di c. nel muscolo cardiaco. In uno studio effettuato su soggetti affetti da ischemia miocardica, la somministrazione di c. (40 o 140 mg/kg per e. v. o 1 g *per os*) era seguita

da una significativa diminuzione della produzione di ac. lattico. Un recente studio effettuato in diversi centri, su un totale di oltre 1000 pazienti affetti da *angina pectoris*, ha dimostrato che la somministrazione quotidiana di 2 g di c. per via orale, riduceva la frequenza degli attacchi, aumentava la tolleranza all'esercizio fisico e, ovviamente, riduceva il consumo dei classici farmaci antiangina.

Secondo un recente rapporto, la somministrazione orale di c. (100 mg/kg al giorno per 4 giorni) in 73 pazienti affetti da difterite, come supplemento alla normale terapia, ha causato una riduzione nell'incidenza di insufficienza cardiaca e di miocarditi, suggerendo che la c. svolga un ruolo importante nel trattamento di questa patologia.

Acetilcarnitina

La c. può legare a sè, tramite l'intervento dell'enzima carnitina-acetiltransferasi, i gruppi acetilici dell'acetil-CoA derivante dalla β-ossidazione formando così acetilcarnitina. La presenza del gruppo acetilico riduce la polarità della molecola che è quindi in grado di passare la barriera ematoencefalica. Tecniche cristallografiche hanno mostrato che una porzione della molecola dell'acetilcarnitina è nella stessa configurazione di quella dell'acetilcolina. Questa analogia strutturale ha recentemente stimolato alcune ricerche sui possibili rapporti tra le due molecole. L'acetilcarnitina, ma non la carnitina, è in grado di aumentare di circa il 40% la sintesi di acetilcolina dal glicoso. È stato inoltre dimostrato che l'encefalo di ratto può utilizzare acetilcarnitina come substrato per la sintesi di acetilcolina. È stato infine ipotizzato un intervento della acetilcarnitina nell'anabolismo delle mieline.

Bibliografia

Borum P. R., *Ann. Rev. Nutr.*, 1983, **3**, 233.
Goa K. L., Brogen R. N., *Drugs*, 1987, **34**, 1.
Kendler B. S., *Preventive Medicine*, 1986, **15**, 373.
Rebouche C. J., Paulson D. J., *Ann. Rev. Nutr.*, 1986, **6**, 41.

SERGIO SCACCIANOCE E LUCIANO ANGELUCCI

CAROLI, MALATTIA DI: V. FEGATO E VIE BILIARI*; V. anche: ANGIOCOLITI*.

CAROTIDE, TROMBOSI DELLA [v. vol. III, col. 1096]

SOMMARIO

Premessa

La trombosi della carotide determina l'occlusione completa dell'arteria oppure un suo restringimento, più o meno emodinamicamente significativo.

Mentre l'osservazione di un'occlusione della carotide risale a Willis nel 1664, solo l'introduzione dell'angiografia cerebrale da parte di Moniz, nel 1927, ha consentito di documentare anche le lesioni stenosanti del vaso, assai più frequenti, e di rilevare come la patologia carotidea costituisca la principale causa di ischemia cerebrale.

I meccanismi degli episodi ischemici da lesioni della carotide sono variabili secondo la patologia che ne è all'origine, ma la causa è quasi sempre l'occlusione di rami dell'arteria. In genere, in corrispondenza di una lesione della parete del vaso si forma un trombo: esso, dapprima adeso alla parete (trombo murale o parietale) può occludere il lume del vaso (trombo occludente) oppure staccarsi o frammentarsi, dando origine a embolie. Nei casi in cui il trombo determini un restringimento del lume uguale o superiore al 70-80%, l'ischemia cerebrale può dipendere dalla riduzione di flusso secondaria alla stenosi arteriosa.

Etiologia

L'*aterosclerosi* è la patologia più frequente a livello della carotide, sovente nell'ambito di una malattia aterosclerotica plurisistemica, in particolare del distretto arterioso coronarico e/o degli arti inferiori. L'incidenza è maggiore nel sesso maschile (rapporto 3:1), e cresce all'aumentare dell'età a partire dal 5° decennio di vita. Le lesioni aterosclerotiche carotidee si localizzano prevalentemente a livello della biforcazione della carotide comune con frequente coinvolgimento della carotide interna. Talora, invece, esse hanno sede al tratto terminale della carotide interna sul sifone carotideo, oppure sui rami intracranici dell'arteria (arteria cerebrale media e anteriore). Sulla base dei reperti angiografici del Joint Study (oltre 4500 pazienti studiati), si può affermare che le lesioni stenosanti si localizzano a livello della biforcazione carotidea nel 34% dei casi a destra e nel 34% dei casi a sinistra, mentre meno frequenti appaiono le lesioni occlusive (8% per ogni lato) e le lesioni del segmento distale della carotide interna (stenosi 8-9%, occlusione 9%); ancora meno colpito appare il tratto della carotide comune (stenosi 3-5%, occlusione 1-2%).

Talora la lesione aterosclerotica si localizza in corrispondenza di un aneurisma carotideo (patologia rara, ma che si può complicare con la trombosi o con l'embolia a valle), oppure in corrispondenza della plicatura di una dolicoarteria.

Oltre che dall'aterosclerosi, le lesioni carotidee possono essere causate, sia pure più raramente, da arteriti aspecifiche primitive o secondarie a processi flogistici perivasali, oppure da trattamento radiante prolungato per neoplasia della faccia o del collo. Non sono infine da dimenticare, come causa di trombosi carotidee, i traumi che, specie se contusivi, possono determinare una lesione parziale delle tuniche del vaso con lacerazione intimale e conseguente trombosi.

Anatomia patologica

La lesione elementare è in genere rappresentata dalla *placca ateromasica*, che consiste in un deposito di materiale lipidico (specie colesterolo) a livello dell'intima dell'arteria, cui si associa una risposta infiammatoria con precipitazione di sali di calcio (calcificazione). Durante l'evoluzione della placca si può avere una rottura dell'intima, specie nelle zone centrali, con formazione di cavità prive di endotelio (ulcerazione), oppure si possono verificare emorragie transmurali. In corrispondenza della lesione, più o meno complicata, si può formare un *trombo*, dapprima prevalentemente piastrinico e con poca fibrina (trombo bianco, friabile, di piccole dimensioni), poi, in alcuni casi, inglobante anche globuli rossi (trombo misto, in grado di liberare frammenti di maggiori dimensioni). Talora, specie a livello di un'emorragia transmurale, la trombosi (trombo rosso e misto) comporta l'obliterazione acuta dell'arteria con formazione di un trombo secondario (anterogrado o da stagnazione) che si propaga in genere fino alla prima collaterale efficiente (arteria oftalmica), ma che può progredire fino ai rami principali della carotide interna (fig. 1) sopprimendo il ruolo funzionale di compenso del circolo di Willis.

Gli *emboli*, che originano, nella maggior parte dei casi, a livello di placche ateromasiche ulcerate, possono essere costituiti da detriti ateromasici, da materiale piastrinico, da materiale trombotico o da frammenti di coagulo.

L'*ischemia cerebrale* è l'effetto finale comune, sia dell'embolia, sia di una riduzione critica di flusso ematico. La gravità e l'estensione delle lesioni cerebrali conseguenti dipendono dalla sede dell'occlusione arteriosa e dall'efficienza del circolo collaterale. In fase acuta, l'area di rammollimento cerebrale appare spesso circondata da un'area di edema, mentre a distanza dall'evento acuto l'esito del processo ischemico è caratterizzato da atrofia della corticale nella zona ischemica.

Sintomatologia clinica

La sintomatologia clinica dovuta a lesioni stenocclusive della carotide è molto aspecifica e varia da soggetto a sog-

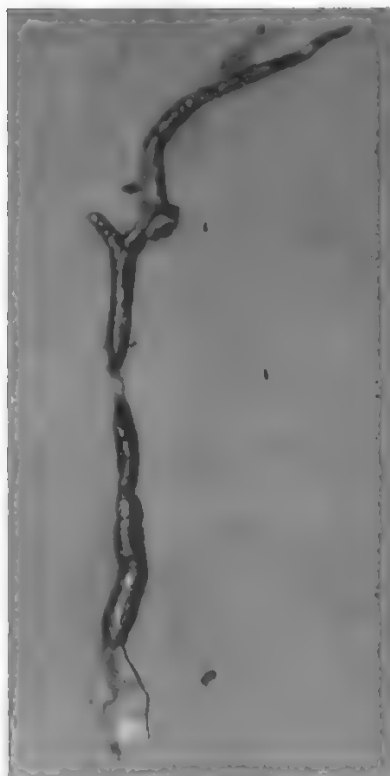



Fig. 1. Trombosi recente estesa della carotide interna extra- e intracranica, a partenza da una placca ulcerata dell'origine della carotide interna.

getto, anche se tende a essere ripetitiva nello stesso paziente. I sintomi dipendono dalla sofferenza ischemica del territorio cerebrale nutrito dall'arteria cerebrale media, o silviana, e, in ordine di frequenza, possono apparire come deficit motori, sensitivi, del *visus*, oppure come alterazione della parola, della prassia, o ancora come cefalee, crisi convulsive, etc. I deficit motori possono avere intensità variabile (dall'ipostenia alla paresi localizzata, all'emiplegia). I deficit sensitivi hanno la stessa distribuzione topografica dei deficit motori, e spesso si accompagnano a essi sotto forma di parestesie e di disestesie. Tra i disturbi del *visus* il più ricorrente è l'*amaurosis fugax*, che consiste nella perdita totale o parziale della vista da un occhio per pochi attimi, causata da riduzione o abolizione temporanea del flusso arterioso retinico, o da episodi microembolici. Più rari sono, invece, i disturbi del campo visivo, indice di sofferenza dei tratti nervosi di conduzione delle vie ottiche. Quando il deficit di irrorazione riguarda l'emisfero dominante, possono comparire disturbi del linguaggio (afasia), a volte associati a dislessia, disgrafia, discalculia. Sintomi meno specifici sono le cefalee e le vertigini. I deficit lateralizzati motori e sensitivi sono controlaterali alla lesione carotidea, mentre i disturbi del *visus* sono omolaterali alla lesione. Talora possono comparire transitorie perdite di coscienza, in genere dovute all'associazione di un'ischemia del circolo vertebrobasilare.

Lo studio clinico si basa su un attento esame neurovascolare. L'esame neurologico può evidenziare deficit motori o sensitivi, eventuali esiti di pregresso *ictus*, o possibili alterazioni di tipo neuropsichico; nei pazienti con quadri di ischemia transitoria esso può tuttavia risultare negativo. La palpazione lungo l'asse carotideo raramente evidenzia una anisosfigmia; l'ascoltazione, per contro, fa apprezzare spesso (40% dei casi) un soffio carotideo, espressione del moto turbolento del sangue nel segmento arterioso. La scomparsa nel tratto distale dell'asse carotideo di un soffio, presente invece a livello della carotide comune (segno di Millikan), può far porre diagnosi di occlusione della carotide interna. L'esame oftalmoscopico, indagando direttamente il territorio vascolare dell'arteria oftalmica, fornisce informazioni indirette sulle condizioni della carotide interna, e talora visualizza microemboli.

Forme cliniche

Una lesione aterosclerotica delle carotidi cervicali può, in un certo numero di soggetti, essere clinicamente silente: in tali casi, se la lesione stenosante determina alterazioni del flusso laminare (moto turbolento), il paziente sarà portatore di un soffio udibile sulla regione carotidea pur senza sintomi di insufficienza cerebrovascolare (stadio 0: *lesione asintomatica*).

In altri casi, invece, sono presenti segni dell'ischemia cerebrale, sia transitori che permanenti.

L'ischemia cerebrale transitoria (stadio I) è un deficit funzionale di un particolare distretto cerebrale, a insorgenza improvvisa e risoluzione completa in minuti, ore o giorni. Gli episodi, che si risolvono con piena *restitutio ad integrum* entro le 24 h vengono definiti *attacchi ischemici transitori* (*Transient Ischemic Attacks*: TIA); quando la completa risoluzione del deficit avviene entro 2-3 settimane si parla di *deficit transitori prolungati* e *reversibili* (*Reversible Ischemic Neurological Deficit*: RIND).

Se il deficit neurologico presenta una capricciosa evoluzione clinica con parziali remissioni e peggioramenti in brevissimo tempo (6-24 h) si parla di *ictus progressivo* o *stroke in evoluzione* o *changing stroke* (stadio II).

Si parla, infine, di *ictus* completo o *stabilizzato* (*established stroke*) quando il deficit neurologico perdura oltre le 3 settimane dall'inizio dei sintomi (stadio III, differenziato in lieve o grave secondo l'autonomia che il deficit consente al paziente).

Una lesione carotidea asintomatica ha un rischio annuale di *ictus* del 2%, che sale al 4% se si tratta di placca ulcerata; quando, invece, si sono verificati deficit transitori, il rischio annuale di *ictus* sale all'8,5%.

V. anche: ENCEFALOPATIE VASCOLARI*.

Diagnosi

La stenosi o l'occlusione della carotide devono essere sospettate in tutti i casi di deficit neurologico cerebrale, transitorio o permanente, specie se di territori irrorati da rami della carotide interna.

Per documentare la lesione carotidea ci sono numerosi esami non invasivi; tra questi, la fonoangiografia (che rileva acusticamente e registra graficamente il soffio) appare ormai superata, mentre di fondamentale importanza è la *Dopplersonografia*, che registra la velocità di flusso del sangue nei vasi mediante una sonda per ultrasuoni emittente-ricevente. L'esame, che consente di identificare le stenosi segmentarie emodinamicamente significative e le occlusioni, può essere integrato con test dinamici di esplorazione funzionale del circolo di Willis e delle anastomosi tra carotide esterna e carotide interna a livello periorbitario (*ophthalmic test*). Mentre le stenosi serrate e le occlusioni comportano un ritardo di flusso a livello dell'arteria oftalmica, rilevabile anche mediante l'oculopletismografia, le lesioni di minor significato emodinamico possono invece essere individuate da un esame ecografico (fig. 2). L'esplorazione ecografica bidimensionale può essere oggi integrata con l'analisi di frequenza del segnale Doppler registrato lungo il vaso in esame (*eco Doppler* o *duplexscanner*) consentendo misurazioni di flusso e di resistenza.

Gli esami diagnostici non invasivi tradizionali (esame Doppler, oculopletismografia) sono in grado di valutare le

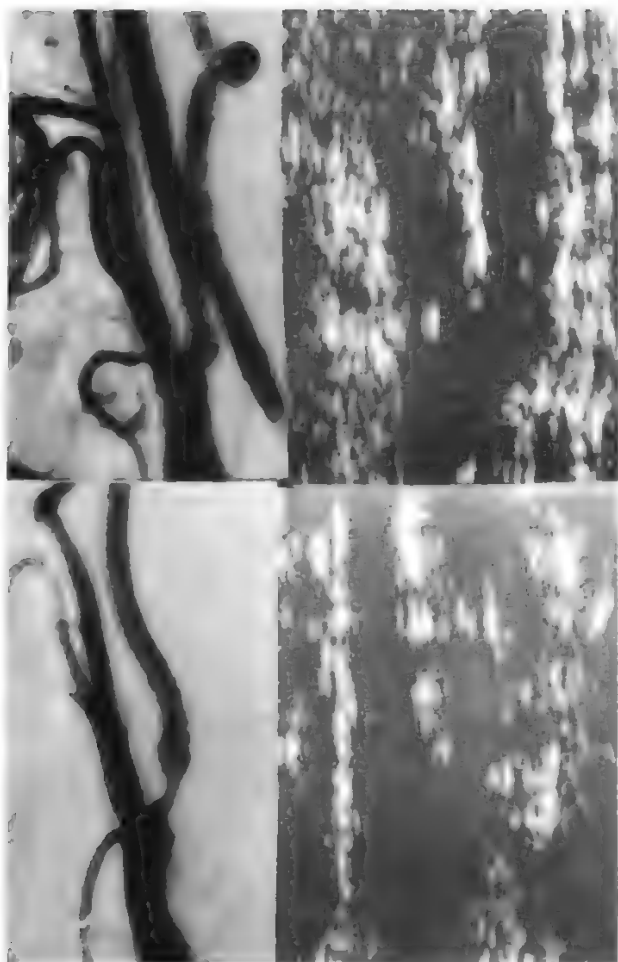



Fig. 2. Placca ateromasica stenosante della carotide interna: confronto tra immagine angiografica (*a sinistra*) ed ecografica (*a destra*) in due casi.

stenosi superiori al 50-60%, ma non le lesioni emboligene modicamente stenosanti. L'ecografia, e ancor più l'eco-Doppler, possono invece evidenziare, con una buona accuratezza, le lesioni parietali, stenosanti e non, permettendo di selezionare le indicazioni all'*angiografia* (arcoaortografia per via arteriosa femorale o ascellare con studi selettivi, angiografia digitale per via venosa o arteriosa), esame comunque invasivo anche se a tutt'oggi necessario ai fini di un intervento chirurgico, per visualizzare la lesione carotidea e le eventuali lesioni associate prossimali o intracraniche. La lesione carotidea più frequente è costituita da una placca ateromasica che riduce il diametro del vaso del 50-85%: può trattarsi di stenosi anulari brevi alla biforcazione o all'origine della carotide interna, di stenosi irregolari lunghe o di placche, spesso posteriori, talora macroscopicamente ulcerate della carotide interna e, a volte, anche dell'esterna. Talora la stenosi è superiore all'85% con alto rischio di occlusione acuta, mentre assai più raramente la lesione appare poco stenosante o addirittura localizzata in una biforcazione ectasica.

Terapia

L'irreversibilità dei danni ischemici al tessuto nervoso rende drammatica la comparsa di un *ictus* cerebrale per il rischio *quoad vitam* (33% in 2 anni) e per gli esiti gravemente invalidanti (impossibilità di vita autonoma nel 45% dei soggetti colpiti). La presenza in un elevato numero di questi pazienti (40-74%) di segni clinici di ischemia cerebrale transitoria stabilizzata lieve prima dell'episodio acuto è la ragione per cui si è passati, nel tempo, da un atteggiamento conservativo a un atteggiamento preventivo. Esso deve comprendere il controllo e la riduzione dei fattori di rischio della malattia aterosclerotica (primo fra tutti l'ipertensione), la prevenzione medica e/o chirurgica dei danni ischemici che la lesione arteriosa può determinare (terapia con antiaggreganti piastrinici, interventi di chirurgia vascolare) e la prevenzione dei danni cerebrali secondari allo *stroke* acuto.

In presenza di lesioni stenosanti o di placche ulcerate a livello della biforcazione carotidea, interessanti in genere anche la carotide interna, l'intervento più comunemente eseguito è la *tromboendoarteriectomia* (TEA) *carotidea*.

Nel paziente portatore di un soffio asintomatico il rischio annuo di episodio vasculopatico acuto è pari a quello del paziente operato (a meno che la lesione non sia una stenosi serrata superiore al 70%, o una placca ulcerata). L'indicazione all'intervento è pertanto assai controversa, al contrario di quanto avviene nel paziente con ischemia cerebrale transitoria, in cui la TEA è indicata, non solo perché fa scomparire i sintomi nel 90-96% dei casi, ma anche e soprattutto perché riduce al 2% il rischio annuale di *ictus* maggiore (8,5% dei pazienti non trattati e 5,9% dei pazienti sottoposti a terapia antiaggregante). Nei casi, invece,

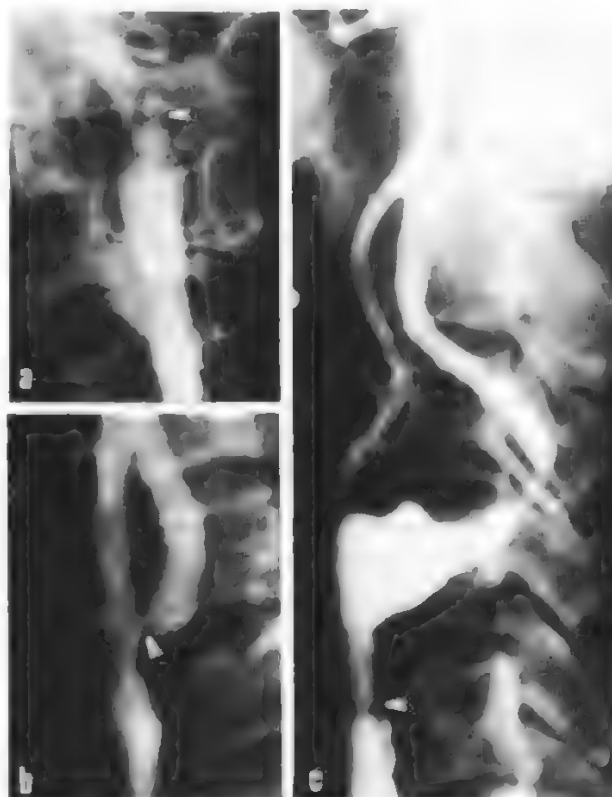



Fig. 3. Angiografia carotidea: *a*) placca ulcerata a livello della carotide interna (*punta di freccia*); *b*) stenosi preocclusiva all'origine della carotide interna (*punta di freccia*); *c*) placca ateromasica con inizio a livello della biforcazione carotidea, ectasica, ed estesa alla carotide interna, stenotica (*punta di freccia*).

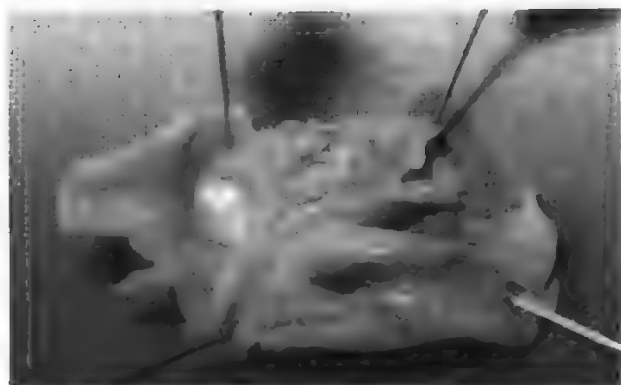



Fig. 4. Placca ateromasica della biforcazione carotidea, stenosante per oltre il 90% il lume arterioso, asportata con tromboendoarteriectomia.

di episodi ischemici acuti, si tratti di quadri progressivamente ingravescenti o di deficit stabilizzati gravi *d'emblée*, l'intervento non migliora l'evoluzione clinica e la terapia medica appare quindi da preferire.

L'intervento di TEA prevede l'isolamento dell'asse carotideo attraverso un'incisione laterale al collo, il clampaggio dell'arteria e la sua disostruzione attraverso una arteriotomia longitudinale (fig. 4).

La complicanza più temibile della chirurgia carotidea è la comparsa o l'aggravamento di *deficit neurologici al risveglio* del paziente: la causa può essere il distacco di emboli durante una manipolazione non cauta dell'arteria prima del clampaggio, oppure il distacco di frammenti intimali al declampaggio, se la TEA non è stata accurata. Il deficit neurologico al risveglio può essere conseguente anche a ischemia durante il clampaggio dell'arteria; per proteggere il tessuto cerebrale durante questa fase dell'intervento può essere posizionato uno *shunt* temporaneo in silicone inserito a livello prossimale e distale nel lume dell'arteria attraverso l'arteriotomia. Tale dispositivo, volto a mantenere inalterata la perfusione al cervello, viene da alcuni posizionato sempre, di routine, da altri solo saltuariamente, in casi selezionati a rischio in cui la tolleranza al clampaggio appare ridotta. Non esistono peraltro differenze significative nella frequenza di complicanze secondo i vari metodi di protezione dall'ischemia cerebrale impiegati: la prevenzione è, in ognuno dei tempi dell'intervento, dall'indicazione operatoria alla tecnica chirurgica impiegata.

La chirurgia carotidea è soprattutto preventiva e richiede quindi *équipes* specialistiche affinché il rischio operatorio, comprendente non solo le complicanze neurologiche maggiori, ma anche la mortalità operatoria, sia minimo (2-3%): a tali condizioni, l'intervento costituisce il trattamento di scelta nei pazienti in cui le lesioni carotidee abbiano comportato episodi di ischemia cerebrale transitoria.

Bibliografia

Bergan J. J., Yao J. S. T., *Cerebrovascular Insufficiency*, 1983, Grune & Stratton, New York.
Courbier R., *J. Vasc. Surg.*, 1986, **4** (2), 179.
Health and Public Policy Committee, American College Physicians, Diagnostic Evaluation of the Carotid Arteries, *Ann. Intern. Med.*, 1988, **109**, 835.
Kieffer E., Natali J., *Aspects techniques de la chirurgie carotidienne*, 1987, AERCV, Paris.
Natali J., *Traitement chirurgical des lésions des artères à destinée cérébrale dans leur segment extracranien*, in *Encycl. Méd. Clin.-Neurologie*, 17046 C.10, 5, 1980, Paris.
Taylor L. M., Porter J. M., *Ann. Chir. Vasc.*, 1986, **1** (2), 264-266.

VINCENZO DI GIOVANNI E ROSA COLLI

CATALISI E CATALIZZATORI [v. vol. III, col. 1125]

Catalisi enzimatica: analisi grafica

L'equazione di Michaelis-Menten

$$v = V \cdot [S]/(K_m + [S]) \qquad (1)$$

descrive la dipendenza della velocità catalitica iniziale (v) dalla concentrazione del substrato ([S]), in condizioni di stato stazionario (ovvero in cui la concentrazione del substrato [S] è in largo eccesso rispetto alla concentrazione dell'enzima [E]), per sistemi enzima/substrato semplici, cioè compatibili con il meccanismo di reazione minimo a due stadi suggerito da L. Michaelis e M. L. Menten; le grandezze V e K_m indicano, rispettivamente, la velocità catalitica iniziale massima (normalizzata per la concentrazione dell'enzima) cui tende il sistema, in condizioni in cui [S] tende all'infinito (ovvero $[S] \gg K_m$), e la costante di Michaelis, che corrisponde alla concentrazione di substrato necessaria ad ottenere il valore della velocità catalitica ini-

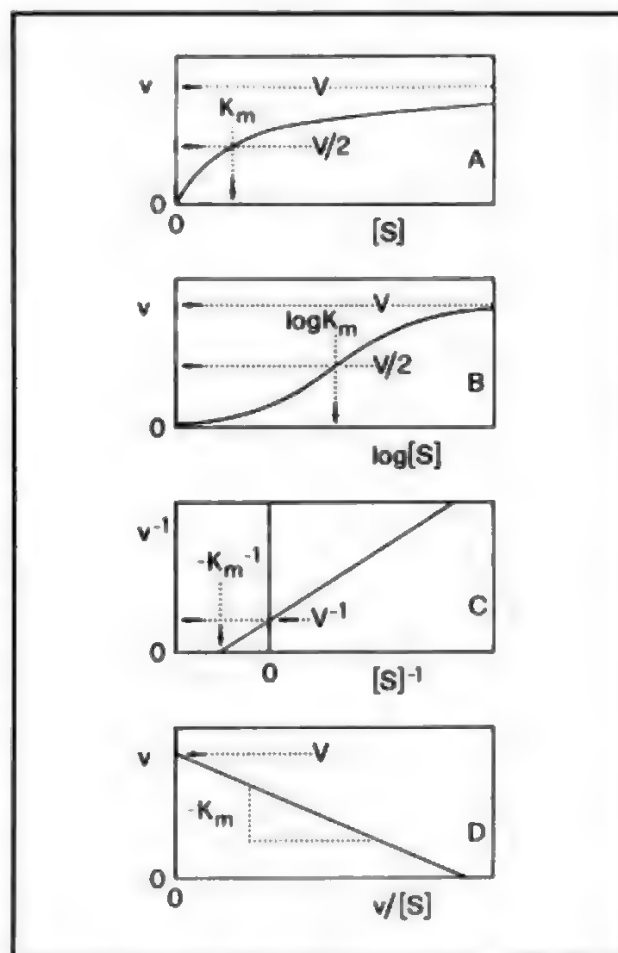



Fig. 1. Analisi grafica della dipendenza della velocità catalitica iniziale (v) dalla concentrazione del substrato ([S]) (in condizioni di stato stazionario), per sistemi enzima/substrato semplici compatibili con il meccanismo di reazione minimo a due stadi, secondo (*A*) l'equazione di Michaelis-Menten (equazione 1), (*B*) l'espressione semilogaritmica (equazione 2), (*C*) l'equazione di Lineweaver-Burk (equazione 3), e (*D*) l'equazione di Eadie-Hofstee (equazione 4). (*Ridisegnata da Purich D. L., 1979; e da Ascenzi P., Amiconi G., 1987*).

ziale pari alla metà di quello della velocità catalitica iniziale massima (K_m = [S] quando v = V/2) (fig. 1).

I dati di cinetica enzimatica (ovvero la dipendenza di v da [S]) possono essere analizzati graficamente come tali, secondo l'equazione di Michaelis-Menten (equazione 1) (fig. 1, *A*), in forma semilogaritmica (equazione 2) (fig. 1, *B*)

$$v = V \cdot 10^{\log[S]}/(10^{\log K_m} + 10^{\log[S]}), \quad (2)$$

ovvero in forma lineare secondo l'equazione di Lineweaver-Burk (equazione 3) (fig. 1, *C*)

$$1/v = 1/V + K_m/V \cdot 1/[S], \quad (3)$$

o l'equazione di Eadie-Hofstee (equazione 4) (fig. 1, *D*)

$$v = V - K_m \cdot v/[S]. \quad (4)$$

Le forme derivate dell'equazione di Michaelis-Menten (equazione 1) descritte dalle equazioni (2)-(4) sono quelle maggiormente utilizzate nello studio della catalisi enzimatica. In termini statistici, i valori sperimentali di v più significativi (ovvero che permettono di determinare graficamente i parametri V e K_m con l'errore minimo) sono quelli ottenuti nell'intervallo di [S] compreso fra $0{,}2 \cdot K_m$ e $5 \cdot K_m$.

L'analisi dei dati, secondo le equazioni (1)-(4), permette (a) di determinare i valori dei parametri catalitici che caratterizzano il sistema enzima/substrato considerato (ovvero i valori dei parametri V e K_m), e (b) di valutarne direttamente la conformità al meccanismo catalitico minimo a due stadi. La deviazione dal comportamento previsto dall'equazione di Michaelis-Menten implica che il meccanismo catalitico del sistema enzima/substrato in esame sia più complesso di quello contemplato dallo schema di reazione minimo.

V. anche: CINETICA CHIMICA (III, 2274); EFFETTORI (V, 831); EFFETTORI ENZIMATICI*; ENZIMI (V, 2229).

Bibliografia

Ascenzi P., Amiconi G., *Biochem. Education*, 1987, **15**, 83.
Eadie G. S., *J. Biol. Chem.*, 1942, **146**, 85.
Fersht A., *Enzyme Structure and Mechanism*, 1985, Freeman, New York.
Hofstee B. H. J., Dixon M., Webb E. C., *Nature*, 1959, **184**, 1296.
Lineweaver H., Burk D., *J. Am. Chem. Soc.*, 1934, **56**, 658.
Michaelis L., Menten M. L., *Biochem. Z.*, 1913, **49**, 333.
Purich D. L. ed., *Methods in Enzymology*, 63, *Enzyme Kinetics and Mechanism – Part A, Initial Rate and Inhibitor Methods –*, 1979, Academic Press, New York, San Francisco, London.

PAOLO ASCENZI, MASSIMO COLETTA E GINO AMICONI

CATARATTA [v. vol. III, col. 1142]

SOMMARIO

Terapia medica

Nelle cataratte in fase iniziale, soprattutto nelle opacità corticali, di qualche utilità può essere una terapia medica diretta a correggere le anomalie biochimiche che si suppongono alla base del processo catarattoso, arrestandone o rallentandone l'evoluzione. Non si può escludere che modeste opacità recenti possano talvolta regredire.

Sono impiegate varie sostanze tra cui, più di recente, gli antinfiammatori non steroidei e gli inibitori dell'aldoso-reduttasi. Tali farmaci hanno un duplice meccanismo di azione; in qualità di inibitori di aldoso-reduttasi portano alla riduzione del contenuto in alcol-zuccheri nelle fibre lentali, e quindi limitano la produzione di sostanze osmoticamente attive; questo meccanismo d'azione è operante soprattutto nelle c. da zuccheri, per es. quelle diabetica e galattosemica, in cui l'eccessivo contenuto di monosaccaridi determina la penetrazione di acqua nelle cellule, imbibizione e rottura delle fibre, con conseguente opacizzazione.

Inoltre, in qualità di antiossidanti i farmaci in questione riducono la formazione di radicali liberi e quindi l'ossidazione delle proteine lentali; tale fenomeno, particolarmente attivo nella c. senile, determina l'aggregazione di tali proteine in complessi molecolari di dimensioni sempre maggiori fino all'insolubilità e precipitazione degli stessi.

Un farmaco su cui si sta focalizzando l'attenzione degli oftalmologi per il trattamento della c. è il *bendazac lisina*, ben assorbito per via orale, ma disponibile anche in collirio per terapia locale, dimostratosi capace di proteggere dalla denaturazione un gran numero di proteine, incluse quelle del cristallino.

Terapia chirurgica

A tutt'oggi la cura della c. in fase avanzata è esclusivamente chirurgica. Le tecniche in uso sono l'estrazione *in toto* del cristallino, intracapsulare, la lensectomia e l'estrazione extracapsulare, che lascia *in situ* la capsula lenticolare posteriore.

Con la *tecnica intracapsulare* la c. può essere rimossa con l'ausilio di un crioestrattore che, posto a contatto del polo superiore della lente, è in grado di congelare capsula e fibre lenticolari corticali, favorendone l'estrazione. L'intervento prevede l'apertura della camera anteriore al limite sclerocorneale, di dimensioni corrispondenti alla grandezza del cristallino catarattoso; l'esecuzione di un'iridectomia basale nei settori superiori, per prevenire il rischio di un glaucoma da blocco dell'angolo camerulare durante la convalescenza, la crioestrazione e la sutura corneosclerale conclusiva (per la descrizione della tecnica, cfr. fig. 6 della voce CATARATTA, III, 1153-1154).

Una tecnica utilizzata sino a qualche tempo fa per la c. congenita, e ancor oggi per le c. molli sublussate, è la cosiddetta *lensectomia*. Tale metodica non prevede l'apertura della camera anteriore, bensì un'incisione attraverso sclera, uvea e *pars plana* superotemporalmente a 3-4,5 mm dal *limbus*; tale incisione deve essere tanto ampia da consentire l'ingresso di una cannula provvista di tagliente per infusione e aspirazione vitreale, con un foro di aspirazione di 0,5 mm che permette di asportare il cristallino *in toto*; inevitabilmente si associa una vitrectomia anteriore.

Queste tecniche sono in genere caratterizzate da un decorso postoperatorio dei più favorevoli; presentano però degli svantaggi, rappresentati da una maggiore incidenza di edema maculare e dalla possibilità che si verifichino distacchi di retina, soprattutto se l'intervento si è complicato con incarceramento di briglie vitreali nella breccia.

Di maggiore diffusione, per il mantenimento della fisiologica barriera che separa il segmento anteriore dell'occhio da quello posteriore, è oggi la *tecnica extracapsulare*, anche in rapporto alla possibile fissazione capsulare di alcuni modelli di lenti intraoculari. Questa tecnica, già in voga all'inizio del secolo, è stata ripresa negli ultimi anni con l'ausilio del microscopio operatorio e di una strumentazione microchirurgica.

Con tale metodica, la c. viene estratta lasciando *in situ* la capsula posteriore del cristallino (fig. 1). Dapprima si effettua l'apertura della camera anteriore al *limbus*, in genere meno ampia rispetto a quella che si esegue nell'estrazione

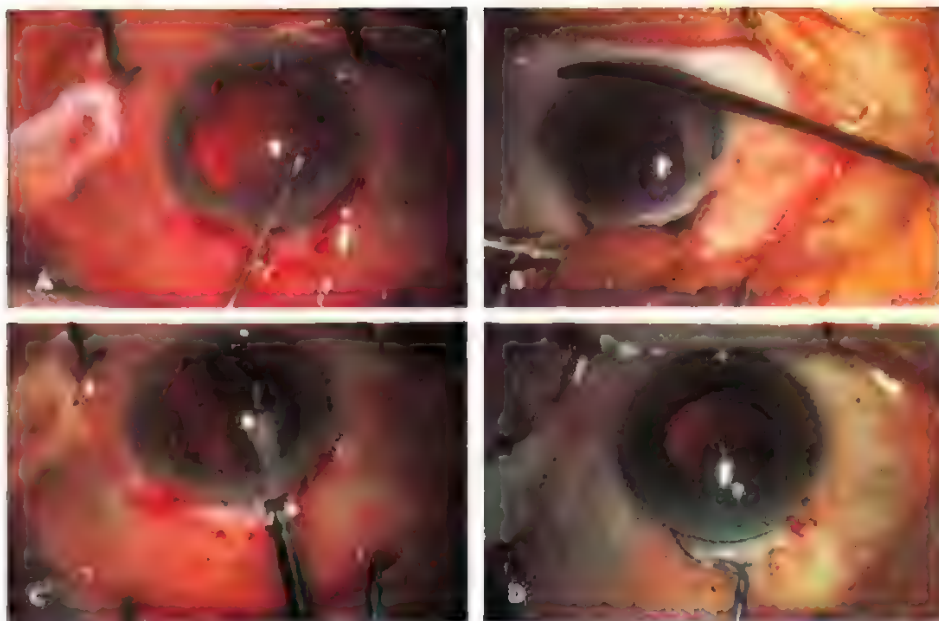



Fig. 1. Tecnica chirurgica di estrazione extracapsulare. *A*) Cistotomia anteriore; *B*) estrazione del nucleo; *C*) aspirazione strumentale delle masse lenticolari; *D*) impianto di lente intraoculare in camera posteriore.

intracapsulare; segue l'apertura della capsula anteriore con rimozione di un disco centrale della capsula stessa. A questo scopo viene impiegato un cistotomo e con esso si eseguono delle piccole lacerazioni triangolari intercomunicanti, ciascuna ad apice verso la periferia.

L'asportazione del nucleo lenticolare si effettua attraverso la ferita corneosclerale mediante manovre di pressione e contropressione del bulbo o, in alternativa, con un'ansa irrigante, inserendo la stessa attraverso l'incisione corneale sotto il nucleo parzialmente lussato in camera anteriore; successivamente con tecnica manuale o con un apparecchio automatizzato, che consentono simultaneamente l'aspirazione e l'infusione, si ripulisce il sacco capsulare di tutte le masse lenticolari residue.

In taluni casi può essere necessario ripulire ulteriormente la capsula posteriore con l'estremità ruvida di una sottile cannula sino a eliminare ogni materiale corticale visibile.

Ciò rende più improbabile la possibile formazione di una c. secondaria. Mentre, in passato, tale complicanza operatoria veniva risolta solo con un successivo intervento chirurgico allo scopo di praticare un'apertura nel campo pupillare opaco, oggi, invece, si fa ricorso allo *Yag laser* in grado di emanare un'energia meccanica elevata, ma limitata in superficie e profondità (emette un raggio della lunghezza d'onda di 1.064 nm in tempi brevissimi, cioè nanosecondi). L'effetto di ciò si traduce nella possibilità per lo Yag laser, assimilabile a un microbisturi incruento, di tagliare membrane intraoculari opache o trasparenti, anteriori e posteriori, sottili o spesse, e quindi di incidere la capsula posteriore opacata. Tale incisione è più semplice e richiede meno tempo se l'opacizzazione è avvenuta per formazione di perle di Elschnig, è un po' più indaginosa se la capsula è opacata da un processo di fibrosi.

Un'altra tecnica che consente un'estrazione extracapsulare della c. attraverso una piccola incisione corneosclerale è la *facoemulsificazione*. Questo sistema sfrutta l'energia ultrasonica per frammentare il materiale lenticolare di maggiore consistenza, quale il nucleo.

Con l'apparecchio base si utilizzano diverse sonde, una delle quali produce gli ultrasuoni che mettono in vibrazione una punta al titanio situata nella parte terminale della sonda stessa; in particolare, vi è alloggiato un vibratore acustico che subisce delle modificazioni con l'aumentare e il diminuire di un campo magnetico. La punta al titanio è collegata a questo vibratore e presenta quindi un movimento longitudinale con una frequenza di circa 40.000 Hz. L'ammontare delle emissioni ultrasoniche è molto basso, ed è dimostrato che la quantità prodotta durante un intervento non è sufficiente a produrre danni significativi all'endotelio corneale. Si procede poi con la sonda da aspirazione-irrigazione a ripulire il sacco capsulare, precedentemente aperto con un cistotomo, di tutte le masse lenticolari residue.

Nel valutare l'idoneità alla facoemulsificazione debbono essere presi in considerazione diversi fattori, quali l'età del paziente, le condizioni della cornea, la profondità della camera anteriore, lo stato dell'iride, oltre che le condizioni del cristallino nel suo insieme.

La c. ideale per la facoemulsificazione è ogni c. giovanile in pazienti al di sotto dei 40 anni perché, in questi casi, il nucleo è molle e di facile aspirazione e frammentazione. È consigliabile nelle c. dei miopi ed è da preferire in quei pazienti che necessitano di precoce mobilizzazione postoperatoria (asmatici, bronchitici).

Correzione ottica

Con la rimozione del cristallino opaco si elimina il problema della c., ma il trattamento del paziente afachico è incompleto senza correzione ottica. Al riguardo il sistema più tradizionale è l'*occhiale*, che risulta essere anche il più imperfetto perché porta a una visione distorta, con seri problemi dovuti alle aberrazioni sferiche, agli effetti di ingrandimento e alla distorsione prismatica. Più soddisfacente risulta la correzione dell'afachico con *lenti a contatto*, caso in cui sono minori l'aberrazione sferica, e la distorsione dovuta all'ingrandimento; inoltre, poiché la lente a contatto si muove con la rotazione dell'occhio, sono anche minori gli effetti prismatici. Sono disponibili in commercio diversi tipi di lenti a contatto, e in particolare lenti rigide, semirigide o gas-permeabili e lenti morbide, ciascuno con i suoi vantaggi e svantaggi.

L'utilizzazione delle stesse può essere di tipo discontinuo

(giorni), prolungato o permanente (mesi). Un dato interessante è la possibile utilizzazione di lenti a contatto bifocali per afachia.

Non tutti i pazienti sono possibili candidati alla correzione con lenti a contatto. Si sconsiglia infatti l'uso delle lenti a contatto in presenza di: iposecrezione lacrimale e tempi di rottura del film lacrimale molto brevi; palpebre ipotoniche; ammiccamento debole o incompleto; blefarite cronica, e in pazienti glaucomatosi con bozze filtranti.

Esse sono invece elettivamente indicate nella correzione dell'afachia secondaria a intervento di estrazione di c. congenita, uni- o bilaterale. Le più utilizzate, soprattutto per piccoli afachici, sono le lenti a contatto di silicone a uso prolungato; il valore diottrico della lente a contatto viene stabilito aggiungendo 3 o 4 diottrie a quello evidenziato dalla schiascopia in modo da permettere al paziente di vedere meglio alla media distanza, quella più usata dai bambini più piccoli. La definitiva riabilitazione visiva di questi pazienti si ottiene con l'impianto di un cristallino artificiale più in là negli anni, quando si è completata la crescita del bulbo oculare.

L'idea di *impianto di lente intraoculare* per la correzione ottica dell'afachico si è fatta strada da due decenni circa, e oggi è chiaramente stabilita l'efficacia clinica di questo complemento alla chirurgia della c. Attualmente, il 90% degli interventi di c. è di questo tipo. Il maggiore vantaggio teorico dell'impianto di lente intraoculare è che i suoi piani principali sono più vicini ai piani principali della lente cristallina appena rimossa; tutti quegli inconvenienti sopra citati di visione distorta sono marcatamente ridotti, se non del tutto annullati.

Le lenti intraoculari si possono distinguere in: lenti da camera anteriore, lenti a fissazione iridocapsulare e lenti da camera posteriore.

Le *lenti da camera anteriore* possono essere inserite dopo estrazione intracapsulare o extracapsulare del cristallino in un unico atto operatorio o a distanza di tempo. La tecnica prevede l'induzione di una miosi stretta, l'introduzione di aria o sostanze viscoelastiche in camera anteriore per evitare ogni contatto della lente con l'endotelio corneale, l'introduzione della stessa con l'apposizione dei punti di appoggio in corrispondenza dello sperone sclerale nei settori inferiori prima e superiori poi. L'intervento si conclude con l'esecuzione di un'iridectomia basale e della sutura corneosclerale.

Le lenti a fissazione iridocapsulare, raramente utilizzate, vengono impiantate dopo estrazione extracapsulare; i punti di appoggio vengono inseriti nel sacco capsulare mentre la zona ottica va avanti all'iride; tra queste ricordiamo la lente di Binkhorst, da taluni inserita in occhi ancora in fase di sviluppo.

Le *lenti da camera posteriore* sono completamente situate dietro il piano irideo (fig. 2); possono avere un doppio sistema di fissazione, o dentro il sacco capsulare, o avanti al sacco, cioè nel solco ciliare.

In pratica, nel corso di un'estrazione extracapsulare del cristallino, al termine della fase di aspirazione delle masse lenticolari residue, si riempie la camera anteriore di aria o sostanze viscoelastiche e si procede all'impianto, prima inserendo l'ansa inferiore della lente sotto l'iride, tra questa e la capsula posteriore, o nel sacco o nel *sulcus*, successivamente si posiziona in sede retroiridea l'ansa superiore associando un movimento di rotazione per il centraggio del disco ottico in campo pupillare. Si conclude l'intervento con la sutura corneosclerale.

Pertanto, si tratta di lenti facili da inserire e a grande stabilità interna e, in breve, per l'elevata percentuale di risultati positivi e per l'ottima tollerabilità dimostrata, godono attualmente il favore della maggior parte dei chirurghi, anche alla luce del fatto che la lente, costruita con materiali inerti (PMMA e Prolene®, silicone, HEMA) non soggetti a deterioramento, ha peso e massa ridotti, ed è posta in posizione fisiologica. Inoltre, i modelli più recenti (bifocali, multifocali) consentono anche la visione da vicino.

Fig. 2. Lente intraoculare posizionata in camera posteriore.

Si va quindi restringendo sempre più l'elenco delle controindicazioni alle lenti intraoculari; oggi questo si limita al microftalmo, alla distrofia corneale diffusa, all'uveite cronica recidivante, alla *rubeosis* iridea e naturalmente alla utilizzazione in pazienti che non desiderano una lente intraoculare.

Bibliografia

Bronner A., Baikoff G. *et al.*, *La correction de l'aphakie*, 1983, Masson, Paris.
D'Ermo F., Ponte F., Laties A. M., *Recent Developments in the Pharmacological Treatment of Cataract*, 1987, Kugler-Ghedini.
Frankhauser P. *et al.*, *J. Fr. Ophtalmol*, 1980, **41**, 279.
Kelman C. D., *Phacoemulsification and Aspiration: the Kelman Tecnique of Cataract Removal*, 1975, Aesculapiu.
Koretz J. F., Hundelman G. H., *Le science*, 1988, **41** (241), 96.
Ponte F., Giuffrè G., *La cataratta diabetica*, in *Atti LXVII Congr. Soc. Oftalmol. Ital., Roma*, 1986.
Rosen E. S., *Impianti in camera anteriore e secondari*, in *Atti Meeting sull'impianto di cristallino artificiale, 93-97, Roma 23-24 Sett. 1982*.
Spaeth G. L., *Chirurgia oftalmica*, 1983, Verduci, Roma.

FRANCESCO PONTE

CATENE PESANTI, MALATTIA DA [v. vol. II, col. 1186]

Sotto questa denominazione si comprendono disordini linfoproliferativi caratterizzati dalla produzione di molecole immunoglobuliniche (v. IMMUNOGLOBULINE*) costituite da catene pesanti incomplete, sprovviste di catene leggere.

Dopo la descrizione del primo caso effettuata da Franklin *et al.* (1963, 1964) riguardante l'elaborazione di catene H (frammento Fc) delle immunoglobuline G (IgG), numerose altre segnalazioni si sono oggi aggiunte, permettendo non soltanto di delineare meglio, anche dal lato clinico, le caratteristiche principali di questa forma morbosa, ma anche di riconoscere l'esistenza di quadri analoghi legati alla elaborazione di polipeptidi correlati alle catene H delle immunoglobuline IgA, IgM e IgD.

Patogenesi e caratteristiche immunochimiche

Le proteine anomale presenti nelle malattie da catene pesanti (HCD) rappresentano molecole immunoglobuliniche incomplete, essenzialmente costituite, nella maggior parte dei casi, dalla regione Fc delle catene pesanti, caratterizzate da delezioni interne. L'analisi delle sequenze aminoacidiche è stata condotta soprattutto per quanto riguarda la m. da c. p. γ, che mostra come, generalmente, le delezioni non si effettuino a caso, ma terminino frequentemente in corrispondenza della regione cardine (*hinge region*) oppure a livello della congiunzione dei *domains* VH e CH1, con numerose possibili varianti (delezione interna coinvolgente parte della regione VH e l'intero *domain* CH1; delezione più ampia con interessamento anche della regione cardine; delezione dell'intera regione aminoterminale VH-CH1; delezione di un segmento a livello della regione cardine o cerniera) (Frangione e Franklin, 1973; Franklin, 1975).

Gli studi biomolecolari sembrano confermare che questi eventi non sono la conseguenza di fenomeni degradativi delle molecole immunoglobuliniche, ma piuttosto l'effetto di anomalie di sintesi correlate a delezioni di geni codificanti le regioni VH e CH1 (Frangione e Franklin, 1979; Alexander *et al.*, 1982). La sintesi deficitaria di catene leggere nelle varianti γ e α risulta più complessa da interpretare sul piano patogenetico, dal momento che è difficile ammettere l'intervento di una seconda mutazione di un gene su un altro cromosoma. Dovrebbe essere posto in gioco, in queste circostanze, un difetto regolativo e non strutturale, forse conseguenza della delezione del *domain* CH1 della catena pesante.

Malattia delle catene pesanti γ (γ-HCD)

La m. da c. p. γ (malattia di Franklin), descritta in oltre un centinaio di pazienti, coinvolge quasi esclusivamente soggetti maschi, prevalentemente di età compresa fra 40 e 70 anni, ma, occasionalmente, anche individui di giovane età (Dammacco *et al.*, 1976).

La malattia si manifesta inizialmente con il quadro di una linfoadenopatia associata a splenomegalia ed epatomegalia, cui va aggiunto un corteo sintomatologico aspecifico consistente in astenia, febbre, perdita di peso, occasionalmente eritema dell'uvola, con edema, come nella mononucleosi infettiva, e spiccata suscettibilità alle infezioni batteriche.

Dal lato ematologico i casi descritti in letteratura presentano frequentemente un quadro costituito da anemia, leucopenia e trombocitopenia, messo in rapporto con una condizione di ipersplenismo. Talora è stata segnalata anche una discreta eosinofilia periferica. Più significativo, ai fini diagnostici, appare l'agoaspirato midollare che dimostra una proliferazione diffusa di elementi plasmacellulari e linfoidi associata ad iperplasia eosinofila e a cospicuo incremento di cellule reticolo-istiocitarie (Kyle *et al.*, 1981; Dammacco *et al.*, 1985) (figg. 1 e 2). Il reperto ottenuto per biopsia linfonodale dimostra una marcata infiltrazione a opera di cellule linfoplasmocitoidi, con ricca compartecipazione eosinofila e cellule macrofagiche. A differenza delle forme classiche di mieloma, non sono stati sinora posti in evidenza quadri di alterazioni litiche scheletriche.

Il tasso di proteine sieriche totali è generalmente contenuto entro i limiti normali: il tracciato elettroforetico del siero mostra spesso una banda alquanto più polidispersa che non nelle forme mielomatose, con mobilità β2-γ1. La caratterizzazione mediante immunoelettroforesi di tale proteina mostra una reazione con antisieri anti-catene γ e anti-Fc, ma non contro antisieri anti-catene leggere k e λ e anti-

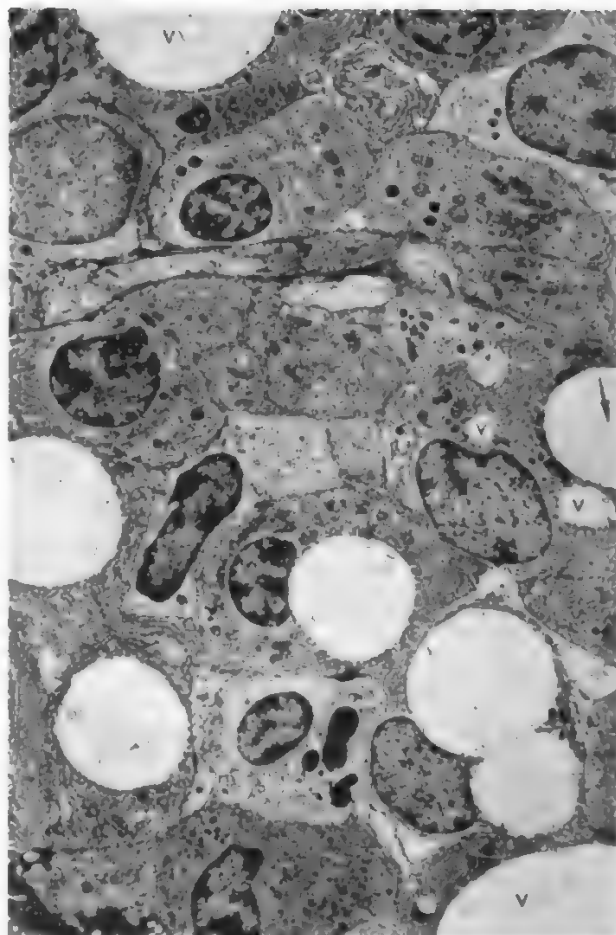



Fig. 1. Osservazione ultrastrutturale a piccolo ingrandimento di cellule del midollo osseo in un caso di m. delle c. p. Nella maggior parte delle plasmacellule si osservano uno o più vacuoli di varia dimensione (V); alcuni vacuoli contengono frammenti di membrane (*freccia*). Spesso si osserva una confluenza di vacuoli adiacenti (*a destra, in basso*). Si rilevi il buono stato di conservazione degli altri elementi midollari (2700×). (*Per gentile concessione della Dr.ssa D. Zucker-Franklin, Department of Medicine, New York University*).

Fab. Sebbene tutte le sottoclassi IgG possano essere coinvolte nel quadro clinico generale di questa malattia, tuttavia è documentabile una certa frequenza preferenziale per la sottoclasse IgG3 (Adlersberg *et al.*, 1978).

L'assenza della proteinuria di Bence Jones depone a favore della osservazione che la sintesi cellulare in questa forma morbosa è ristretta alle catene pesanti, come peraltro si è potuto osservare anche a livello citologico mediante tecniche di immunofluorescenza.

La VES ha valori generalmente normali o appena sopra la norma. Talora sono state segnalate iperuricemia o modesta iperazotemia, senza altri segni di compromissione renale.

Prognosi. – Il tempo medio di sopravvivenza è assai variabile, da pochi mesi nella maggior parte dei casi sino ad oltre cinque anni in qualche paziente. Generalmente le infezioni intercorrenti, e in particolare le forme broncopneumoniche acute, sono la causa di morte più frequente in questi pazienti.

Terapia. – In considerazione del numero relativamente piccolo di questi pazienti non sono disponibili schemi di

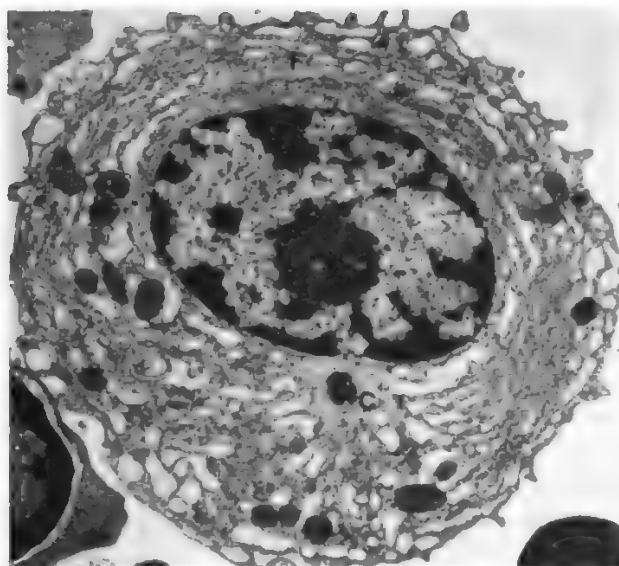



Fig. 2. Plasmacellula da un caso di m. delle c. p. di tipo IgG. La cellula presenta notevoli alterazioni dei centrioli (C) che risultano organizzati in una formazione abnorme. F: filamenti (7000×). (*Per gentile concessione della Dr.ssa D. Zucker-Franklin, Department of Medicine, New York University*).

trattamento consolidati; l'approccio terapeutico più frequente si basa sull'uso di alchilanti (melphalan o ciclofosfamide) in associazione a steroidi (prednisone).

Malattia delle catene α (α-HCD)

Identificata nel 1968 da Seligmann *et al.*, questa malattia annovera attualmente un numero di pazienti (oltre 300) più elevato di ogni altro quadro di m. da c. p.

Essa coinvolge persone di età generalmente inferiore ai 50 anni (con prevalenza per il 2° e 3° decennio di vita) e si configura per due aspetti clinici preponderanti, la cosiddetta *forma enterica*, con distribuzione geografica circoscritta ad aree a elevata incidenza di infezioni e infestazioni intestinali (area mediterranea: Tunisia, Algeria, Spagna, Turchia, Israele e anche Italia [Bonomo e Dammacco, 1970]), e una *forma respiratoria*, meno frequente, riscontrabile in pazienti di origine europea o nordamericani.

Variante enterica. – Gli aspetti clinici di questa forma derivano da un'infiltrazione linfoplasmocitaria di tutto o di gran parte dell'intestino, con interessamento dei linfonodi mesenterici, generalmente evolvente, con il progredire della malattia, verso un quadro linfoproliferativo con le caratteristiche di un «linfoma a grandi cellule» o «immunoblastico» («linfoma mediterraneo») (Rambaud *et al.*, 1978). Vi sono attualmente prove evidenti che gli elementi linfomatosi dei quadri terminali sono derivati dallo stesso clone linfoplasmacellulare presente nelle fasi iniziali (Brouet *et al.*, 1977; Pangalis e Rappaport, 1977). Nella fase d'esordio i sintomi clinici sono prevalentemente quelli di un'«enteropatia proteinodisperdente» associata a un quadro anatomopatologico di atrofia villare con infiltrazione linfoplasmacellulare della lamina propria di vari tratti intestinali (in particolare duodeno, digiuno, parti distali del tenue), e a sintomi clinici caratteristici di questa condizione morbosa: dolore addominale, steatorrea, ipocalcemia, ippocratismo digitale, perdita di peso.

In questo stadio la malattia può presentare un decorso intermittente alternando periodi di totale o parziale remissione. La progressione verso il quadro linfomatoso comporta epatosplenomegalia, la comparsa di masse profonde apprezzabili alla palpazione e, soltanto raramente, la presenza di linfoadenopatie periferiche. Poiché la malattia può presentare un decorso caratteristicamente bifasico, con una manifestazione iniziale non sicuramente neoplastica, essa è stata designata anche come *Immunoproliferative Small Intestinal Disease* (IPSID) (Asselah *et al.*, 1983).

È possibile, in effetti, che fattori ambientali determinanti una stimolazione antigenica protratta dell'intestino, possano svolgere un ruolo importante nella patogenesi della malattia. Queste considerazioni sono suggerite dalla particolare distribuzione geografica della forma digestiva associata all'occorrenza di un elevato numero di infestazioni intestinali.

La diagnosi è basata sull'analisi immunochimica del siero. L'elettroforesi dimostra generalmente una riduzione della frazione albuminica, un'ipogammaglobulinemia e una banda larga nella regione delle α_2-β_2 globuline. La proteina abnorme reagisce con antisieri per le catene pesanti α, ma non con antisieri per le catene leggere k e λ. Nei casi sinora riportati in letteratura la proteina risulta appartenere alla sottoclasse α1 delle IgA. Questa proteina è stata ritrovata anche nelle urine dopo concentrazione e, in grandi quantità, nel fluido intestinale (digiuno) come conseguenza della localizzazione delle masse linfomatose.

Variante respiratoria. – È notevolmente meno frequente della precedente e si caratterizza per un'infiltrazione plasmacellulare circoscritta all'albero bronchiale. Dal lato clinico le manifestazioni prevalenti riguardano la comparsa di infezioni respiratorie ricorrenti e di ingrandimenti di linfonodi mediastinici (Stoop *et al.*, 1971; Florin-Christensen *et al.*, 1974).

Terapia. – Il trattamento della fase premaligna con antibiotici a largo spettro (tetracicline, ampicillina) ha portato a una remissione dei sintomi in una larga parte dei pazienti, suggerendo il concetto che il quadro dell'infiltrazione linfoplasmocitaria possa essere sostenuto dalla proliferazione batterica del lume intestinale. Nella fase di progressione linfomatosa è stato adottato, peraltro con scarso successo, un trattamento con ciclofosfamide o con clorambucile.

Malattia delle catene μ (μ-HCD)

La malattia, caratterizzata dall'elaborazione di catene pesanti μ, è stata segnalata per la prima volta nel 1970 da parte di Forte *et al.* (1970) e di Ballard *et al.* (1970) ed è stata successivamente più ampiamente definita nei suoi aspetti clinico-laboratoristici in poco più di cinquanta casi sino a oggi.

Pressoché tutti i pazienti, la cui età è compresa fra i 30 e 79 anni, si presentano con un quadro di leucemia linfatica cronica o, più raramente, richiamante altre manifestazioni linfoproliferative (linfoma anaplastico). I reperti che meglio definiscono questa forma nei confronti della leucemia linfatica cronica classica, sono i seguenti:

a) presenza di notevole epatosplenomegalia, non associata a ingrandimento dei linfonodi periferici;

b) presenza nel midollo di plasmacellule contenenti grandi vacuoli intracitoplasmatici;

c) escrezione a livello urinario di notevoli quantità di catene leggere (generalmente k) nella maggior parte dei pazienti, come conseguenza del mancato *linkage* con le catene μ;

d) tracciato elettroforetico generalmente normale o con ipogammaglobulinemia. In alcuni pazienti è stato segnalato anche un picco abnorme con mobilità α_1-β_2.

La diagnosi non è spesso facile e si basa sulla dimostrazione immunoelettroforetica di una componente a rapida

migrazione che precipita con antisieri anti-μ, ma non con antisieri anti-catene leggere.

Malattia delle catene δ (δ-HCD)

È stata segnalata nel 1980 da Vilpo *et al.*, in un paziente che presentava un quadro di insufficienza renale, lesioni ossee di tipo osteolitico, un quadro midollare non dissimile da quello di un plasmocitoma, per la presenza di numerose plasmacellule, e un tracciato elettroforetico contrassegnato dalla presenza di una componente proteica migrante fra le regioni β e γ, reattiva con sieri immuni anti-δ, ma non k e λ. Le indagini di ordine biochimico hanno prospettato la presenza, in questo singolo caso, di tetrameri di catene δ, di p. m. 260.000, non rinvenibili nelle urine.

Bibliografia

Adlersberg J. B., Grann V. *et al.*, *Blood*, 1978, **51**, 85.
Alexander A., Steinmetz M. *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1982, **79**, 3260.
Asselah F., Slavin G. *et al.*, *Cancer*, 1983, **52**, 227.
Bonomo L., Dammacco F., *Rec. Progr. Med.*, 1970, **49**, 252.
Brouet J. C., Mason D. Y. *et al.*, *Lancet*, 1977, **1**, 860.
Dammacco F., Bonomo L. *et al.*, *Blood*, 1974, **43**, 713.
Dammacco F., Rigoli E. *et al.*, *Haematologica*, 1976, **61**, 278.
Dammacco F., Rigoli E. *et al.*, *Heavy Chain Diseases. An Overview*, in Veronesi U., Polli E. *et al.* eds., *Leucemie e linfomi. Diagnosi e terapia*, 1985, CEA, Milano, p. 447.
Florin-Christensen A., Doniach D. *et al.*, *Br. Med. J.*, 1974, **2**, 413.
Frangione B., Franklin E. C., *Semin. Haematol.*, 1973, **10**, 53.
Frangione B., Franklin E. C., *Nature*, 1979, **281**, 600.
Franklin E. C., *Arch. Intern. Med.*, 1975, **135**, 71.
Franklin E. C., Meltzer M. *et al.*, *Fed. Proc.*, 1963, **22**, 619.
Kyle R. A., Greipp P. R. *et al.*, *Mayo Clin. Proc.*, 1981, **56**, 439.
Pangalis G. A., Rappaport H., *Lancet*, 1977, **2**, 880.
Rambaud J. C., Galian A. *et al.*, *Recent Results Cancer Res.*, 1978, **64**, 271.
Seligmann M., Mihaesco E. *et al.*, *Immunol. Rev.*, 1979, **48**, 145.
Stoop J. W., Ballieux R. E. *et al.*, *Clin. Exp. Immunol.*, 1971, **9**, 625.
Vilpo J. A., Irjala K. *et al.*, *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 1980, **17**, 584.

GIAN LUIGI CASTOLDI

CATETERISMO CARDIACO E CARDIOANGIOGRAFIA [v. vol. III, col. 1189]

SOMMARIO

Scopi del cateterismo cardiaco

Il cateterismo cardiaco è una procedura invasiva dedicata, fino a pochi anni or sono, esclusivamente a ottenere segnali biologici e immagini utili alla conferma diagnostica di una patologia cardiovascolare, a migliorare il giudizio prognostico e a orientare in modo più preciso sulla scelta terapeutica.

Lo sviluppo di nuove tecniche di indagine e il progressivo perfezionamento di quelle già in uso, ha molto ridotto il potere diagnostico di questa procedura invasiva se essa viene considerata nell'ambito di tutte le malattie cardiovascolari (tab. I).

È necessario tuttavia ricordare che il c. c. è ancora oggi l'unico mezzo per poter raggiungere, opacizzare e esaminare le arterie coronarie. Ciò restituisce a questa tecnica tutta la sua importanza ove si consideri che la cardiopatia coronarica rappresenta tuttora in senso assoluto la più frequente causa di morbilità e mortalità.

TAB. I. CAPACITÀ DI DEFINIZIONE DIAGNOSTICA DI VARIE STRUTTURE CARDIOVASCOLARI: CONFRONTO* FRA METODOLOGIE INVASIVE (CATETERISMO CARDIACO, BIOPSIA ENDOMIOCARDICA E ANGIOGRAFIA) E NON INVASIVE (ECO-DOPPLER, ANGIO-T.A.C., RADIOLOGIA DIGITALE, RADIONUCLIDI, RMN)

Strutture	Metodi invasivi	Non invasivi
Volumi cardiaci	6	8
Spessori parietali	1	10
Movimento delle pareti	5	9
Morfologia delle valvole	1	10
Trombi endocavitari	2	9
Pressioni endocavitarie	10	7
Flussi endocavitari	9	8
Versamenti pericardici	0	10
Caratterizzazione tessutale	7	4
Morfologia vasi periferici	10	10
Morfologia vasi toracici	10	10
Morfologia vasi coronarici	10	1

* Punteggio arbitrario da 1 a 10.

Ancora, è mediante un c. c. che è possibile oggi, effettuare procedure terapeutiche di grandissima importanza nella cura di alcune malattie cardiovascolari (cardiologia interventistica). Ciò vale per le dilatazioni arteriose coronariche (angioplastica), per la dilatazione di valvole stenotiche (valvuloplastica), per la lisi di trombi endoarteriosi (trombolisi coronarica).

Infine è attraverso un c. c. che sarà possibile l'applicazione futura di tecniche diagnostiche (angioscopia coronarica) e terapeutiche (endoprotesi coronariche, lisi delle ostruzioni coronariche mediante energia laser) ancora in fase di studio.

Cateterismo cardiaco destro

Il c. c. destro viene ora quasi esclusivamente praticato usando la tecnica percutanea (a cielo coperto), sia utilizzando la vena brachiale che la vena femorale.

La tecnica è migliorata grazie all'uso di introduttori valvolati, tipo Desilet-Hoffman. Dopo aver punto con un ago la vena attraverso di esso viene fatta avanzare una guida metallica ricoperta di teflon a punta morbida. Si estrae l'ago, lasciando la guida in sede, per metà all'interno della vena, mentre l'altra metà fuoriesce attraverso la cute. Su questa guida si fa scorrere dall'esterno verso l'interno l'introduttore Desilet-Hoffman forzando il punto d'entrata cutaneo.

L'introduttore è composto da un dilatatore cilindrico a punta rastremata con un foro interno che permette di scorrere sulla guida e da un introduttore valvolato costituito da un avvolgimento tubulare attorno al dilatatore munito nella parte più esterna di una valvola antireflusso. Una volta introdotto il Desilet-Hoffman, si rimuove il dilatatore e la guida metallica lasciando in sede l'introduttore valvolato. La valvola permette l'introduzione dei cateteri dall'esterno ma si oppone alla fuoriuscita di sangue (figg. 1 e 2).

La tecnica percutanea descritta è usata correntemente anche in bambini molto piccoli, e ciò consente di non isolare chirurgicamente la vena femorale: gli introduttori sono

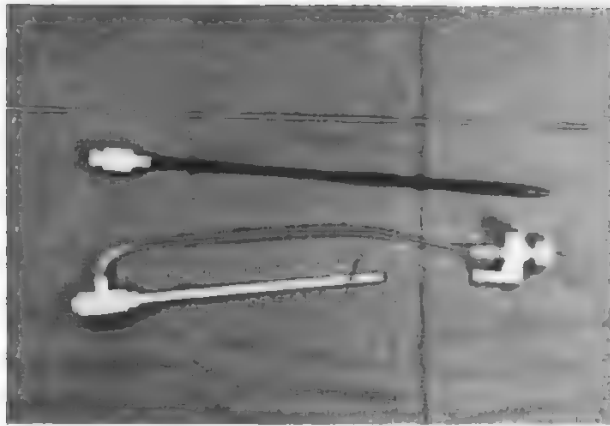



Fig. 1. Componenti dell'introduzione Desilet-Hoffman (dall'alto verso il basso): guida metallica; dilatatore; introduttore con valvola antireflusso.

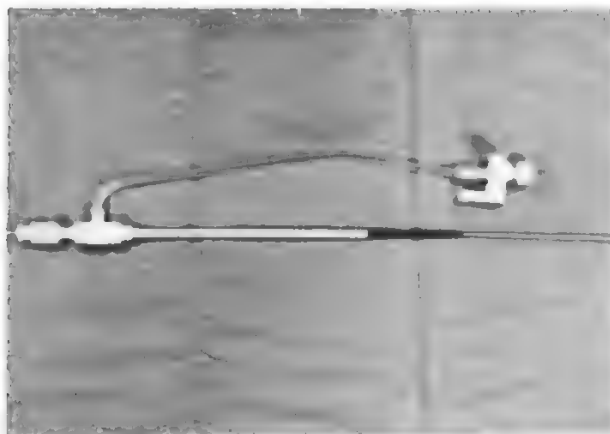



Fig. 2. Introduzione Desilet-Hoffman ricomposto, così come risulta nella inserzione percutanea.

di calibro sottile, permesso dalla miniaturizzazione del diametro dei cateteri.

I materiali più usati per i cateteri sono ora il polietilene o il poliuretano, mentre il nylon e il teflon sono stati abbandonati. I cateteri sono più resistenti e ciò ha permesso pareti più sottili e diametri interni più ampi a parità di diametro esterno (cateteri ad alto flusso). Hanno inoltre un migliore controllo di torsione e cioè la capacità che rotazioni impresse nella parte prossimale vengano fedelmente riprodotte nella parte distale senza che il catetere abbia a piegarsi deformando il lume interno.

Usando la via femorale, per il cateterismo destro, può essere non semplice dirigere il catetere in arteria polmonare e le manovre di avanzamento e rotazione possono creare inconvenienti tra i quali i traumi sulla branca destra del fascio di His che, in genere, non comportano lesioni irreversibili.

Sempre più frequentemente si usa per il cateterismo destro il catetere di Swan-Ganz che è dotato, in punta, di un palloncino gonfiabile con aria dall'esterno. Il palloncino di circa 1 cm di diametro viene spinto dalla corrente sanguigna dall'atrio destro in ventricolo destro e in arteria polmonare e ciò consente un avanzamento spontaneo della

Fig. 3. Catetere di Swan-Ganz con palloncino gonfio.

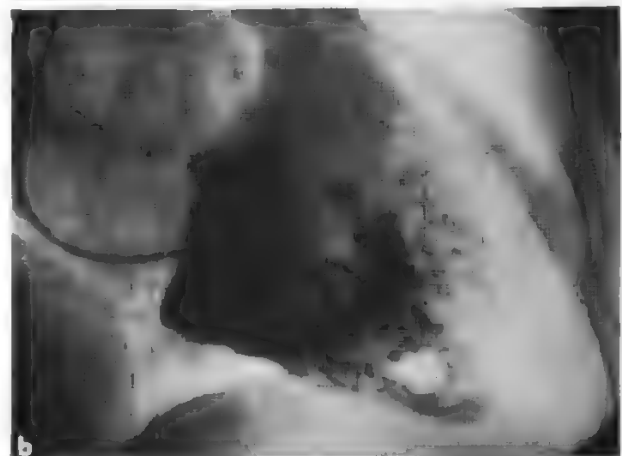
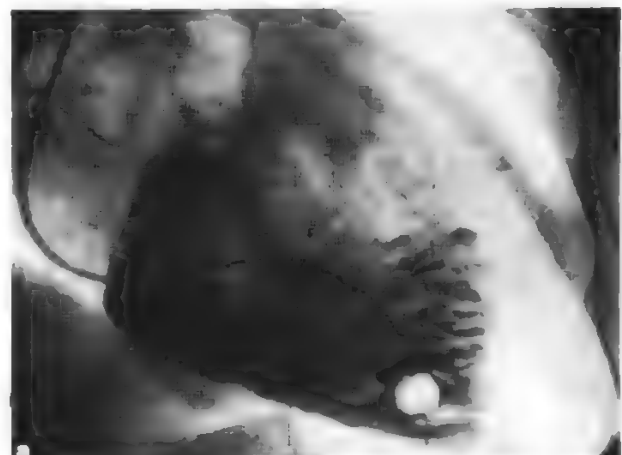



Fig. 4. Ventricolografia destra in proiezione obliqua anteriore destra eseguita con un catetere tipo Swan-Ganz. Si noti il palloncino gonfio intrappolato nelle trabecole che permette di mantenerlo nella posizione prescelta durante l'iniezione. *a*) Diastole; *b*) sistole.

sonda (fig. 3). Applicabilità e facilità d'uso hanno fatto sì che il sistema del palloncino gonfiabile sia utilizzato anche per posizionare cateteri stimolatori in ventricolo destro e, sempre in ventricolo destro, cateteri angiografici con ampio lume e fori laterali: il palloncino resta intrappolato nelle trabecole del ventricolo destro ed è stabile anche durante iniezione di mezzo di contrasto ad alta velocità di flusso, così da ottenere buone opacizzazioni (fig. 4, *a*, *b*). Il catetere di Swan-Ganz munito di termistore è molto usato in reparto di terapia intensiva coronarica per monitorizzare pressioni destre e portata cardiaca con il metodo della termodiluizione.

Determinazione della portata cardiaca con la termodiluizione

La tecnica è stata introdotta da Fegler nel 1953 per misurare la velocità di flusso distrettuale. Un catetere tipo Swan-Ganz munito in punta di un termistore precalibrato viene posizionato nell'arteria polmonare.

Il catetere è a più lumi con un lume in atrio destro. Attraverso quest'ultimo lume viene iniettato in atrio destro un bolo di soluzione fisiologica fredda. Si ha così una miscela di sangue-soluzione iniettata a temperatura ridotta rispetto a quella del sangue segnalata dal termistore posto in punta al catetere quando la miscela arriverà in arteria polmonare. Il termistore registrerà una riduzione di temperatura massima all'inizio e poi progressivamente minore man mano che la soluzione progredisce.

La curva di temperatura registrata dal termistore rispetto al tempo è in funzione della velocità del passaggio della miscela fredda che dipende dalla portata cardiaca. La velocità si riduce con il ridursi della portata cardiaca. Si deve far uso inoltre di un fattore di correzione che tiene conto della perdita di calore tra punto di iniezione (esterno del catetere) e punto di entrata della soluzione in atrio destro.

Con il metodo della termodiluizione la fase di ricircolo è trascurabile. La curva temperatura-tempo viene calcolata secondo il metodo delle curve di diluizione dei coloranti di Steward-Hamilton. La metodica è stata convalidata con gli altri metodi di misurazione della portata cardiaca ed è stata osservata una buona correlazione tra i valori ottenuti. L'analisi della curva temperatura-tempo viene eseguita da un computer alimentato a batteria di piccole dimensioni che permette di ottenere dopo pochi secondi dalla fine dell'iniezione della soluzione fredda i valori digitali della portata cardiaca.

I vantaggi della metodica sono i seguenti:

1) non si devono eseguire prelievi di sangue;
2) non si deve pungere un'arteria;
3) l'indicatore è di bassissimo costo;
4) le determinazioni possono essere eseguite molte volte e anche in continuazione, per la mancanza di ricircolo.

È così possibile ottenere una monitorizzazione dei valori di portata per avere necessarie informazioni in pazienti in precarie condizioni emodinamiche e valutare la risposta emodinamica dopo interventi farmacologici.

Cateterismo cardiaco sinistro

Le due metodiche di approccio, quella percutanea e quella a cielo scoperto con isolamento dell'arteria brachiale o radiale, sono tutt'ora entrambe usate, ma viene sempre più preferito l'approccio percutaneo femorale. I vantaggi di quest'ultima procedura possono così riassumersi: 1) la via percutanea da quando sono disponibili gli introduttori valvolati tipo Desilet-Hoffman, come per il cateterismo venoso, oltre che di più facile accesso, è anche più rapida (la tecnica a cielo scoperto comporta sempre un piccolo intervento chirurgico, il reperimento del vaso, la sutura almeno

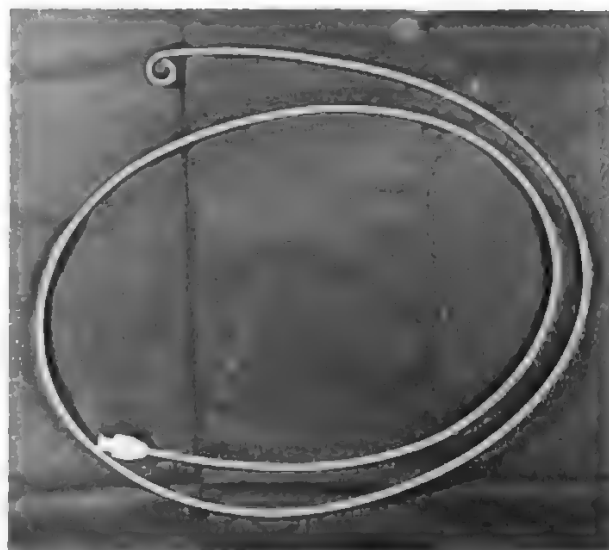



Fig. 5. Catetere *pig-tail* con fori laterali disposti lungo la circonferenza.

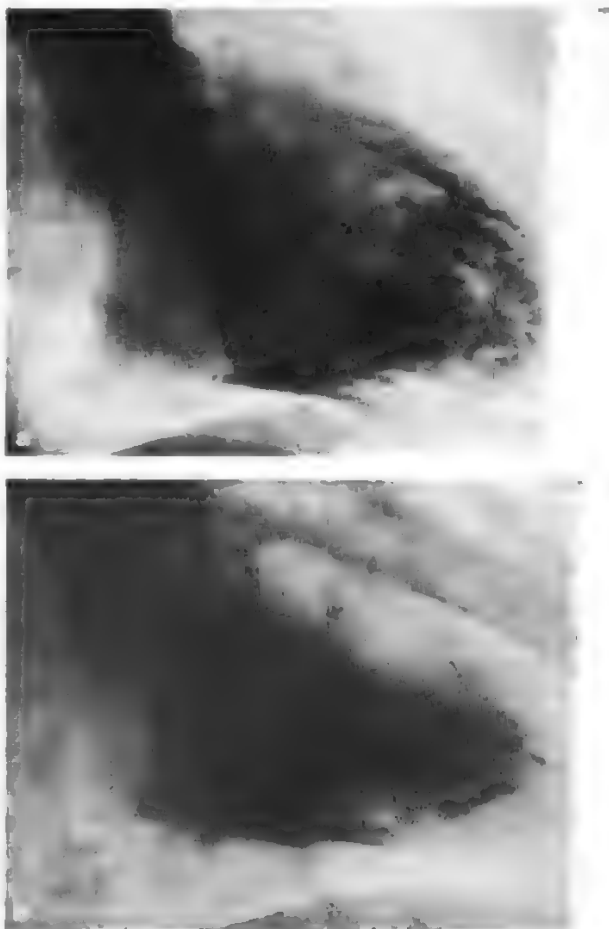



Fig. 6. Ventricolografia sinistra in proiezione obliqua anteriore destra (30 gradi) con un catetere tipo *pig-tail* a ricciolo terminale. *a*) Diastole; *b*) sistole.

nel caso dell'arteria brachiale); 2) il cateterismo per via femorale può essere ripetuto più volte nello stesso paziente senza compromettere la funzionalità dell'arteria femorale; 3) è più semplice selettivare gli osti coronarici.

Altre innovazioni tecnologiche, oltre alla disponibilità degli introduttori possono essere considerate: 1) la miniaturizzazione dei materiali (cateteri 5 french ad alto flusso) che comporta minore traumatismo sull'arteria di accesso, minori complicanze, riduzione del tempo di osservazione in ospedale e possibilità di eseguire esami in regime ambulatoriale; 2) l'uso per la ventricolografia del catetere tipo *pigtail* conformato a ricciolo terminale con 6-12 fori laterali (fig. 5) che permette iniezioni rapide di grosse quantità di contrasto in breve tempo con minori rischi di traumi sulle strutture vascolari e sulle pareti del ventricolo sinistro (fig. 6, *a*, *b*).

Cateteri con microtrasduttore in punta

Le pressioni registrate dalle cavità cardiache possono essere considerate come complesse e periodiche fluttuazioni di forza nell'unità di tempo. Secondo il principio di Fourier ogni curva pressoria registrata può essere considerata la sommatoria matematica di una serie di onde sinusoidali di ampiezza e frequenza diversa.

Il sistema composto dal catetere, colonna liquida in esso contenuta, e trasduttore ha una sua frequenza di risposta caratteristica nel senso che stimolato risponde con onde che sono emesse a frequenza propria del sistema e questa viene definita frequenza naturale. Se il sistema viene stimolato da onde con frequenze crescenti, che si avvicinano alla sua frequenza naturale esso emette oscillazioni di ampiezza aumentata e le curve registrate sono amplificate e i valori pressori registrati sono più elevati di quelli reali. Se invece viene stimolato da onde con frequenza più alta di quella naturale le curve pressorie risultano smorzate e quindi di ampiezza ridotta. Questo è il limite del sistema tradizionale di registrazione con il quale non sempre è possibile ottenere valori pressori fedeli e che può, inoltre, contenere artefatti per la trasmissione sul catetere di vibrazioni indotte dall'attività cardiaca.

Il limite può essere ovviato con l'uso di cateteri con microtrasduttore in punta. Il segnale pressorio non viene trasmesso attraverso il liquido contenuto ma viene rilevato dalla punta del catetere e trasmesso attraverso di esso come segnale elettrico già elaborato. La frequenza naturale del catetere con microtrasduttore è più alta (25-50 kHz) rispetto a quella del catetere tradizionale (10-12 Hz). Per questo tipo di catetere è così impossibile avere delle curve distorte e non fedeli. Altro vantaggio di tale catetere è che la trasmissione delle curve pressorie non è ritardata come avviene con il metodo tradizionale (20-30 msec).

È possibile così ottenere curve adatte al calcolo degli indici di contrattilità derivati dalla fase isovolumetrica della sistole che non possono essere considerati validi se vengono misurati con un catetere a trasduttore esterno tradizionale.

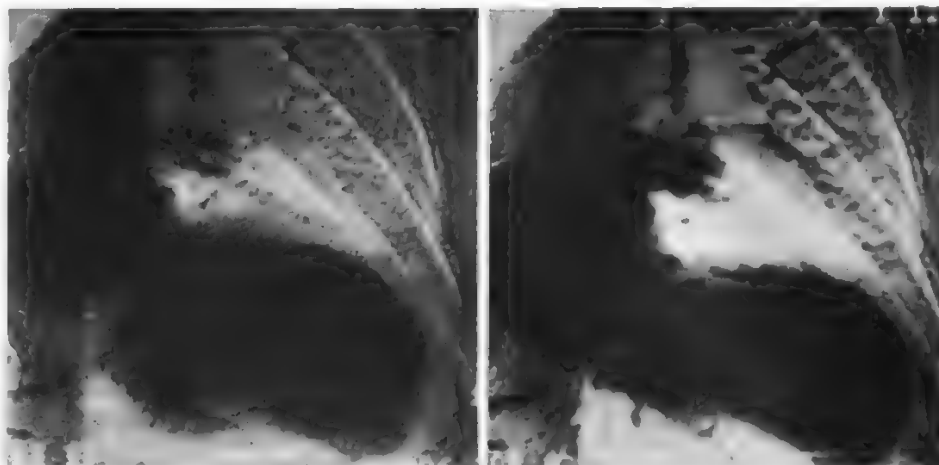
Il catetere con microtrasduttore in punta non è indicato per esami tradizionali a causa dell'elevato costo e per la grande fragilità del sistema di registrazione. Il suo uso è esclusivamente dedicato alla ricerca.

L'ultima generazione dei cateteri con microtrasduttore offre anche la possibilità di iniettare contrasto: si può così eseguire una ventricolografia sinistra mentre si rilevano i valori pressori. Con questo sistema si possono costruire, contemporaneamente, le curve pressione-volume per il calcolo degli indici di rilasciamento del ventricolo sinistro e ottenere dati sulla *compliance* ventricolare.

Angiografia digitale

L'angiografia digitalizzata è una metodica abbastanza recente che impiega una tecnologia moderna per «migliorare» le immagini angiografiche e permettere così la visualizzazione delle strutture vascolari con minori quantità di mezzo di contrasto rispetto all'angiografia tradizionale. Le modalità di elaborazione delle immagini possono essere riassunte in queste cinque fasi principali: conversione analogico-digitale, memorizzazione della maschera, sottrazione, amplificazione e riconversione digitale-analogica (v. RADIOLOGIA DIGITALE; ARTERIOGRAFIA*).

Ciascuna immagine analogica proveniente tramite una catena televisiva, dall'amplificatore di brillanza, viene trasformata in una matrice di 512 × 512 punti, ognuno dei quali assume un valore numerico diverso a seconda della sua intensità luminosa. Più specificamente, poiché un punto è in realtà un byte di 8 bit, ciascun punto può assumere $2^8 = 256$ valori diversi. Ne risulta una scala di 256 livelli di grigio. Col passaggio del mezzo di contrasto i punti posti in corrispondenza delle strutture vascolari aumentano in valore numerico; se quindi si sottrae, punto per punto, un'immagine non contrastata (la cosiddetta maschera che il computer memorizza prima di una ripresa angiografica) da un'immagine con contrasto, il risultato è la completa cancellazione delle strutture non vascolari, a livello delle quali il risultato della sottrazione è zero, e la permanenza delle strutture vascolari a livello delle quali il risultato è un numero positivo. L'immagine viene poi amplificata e quindi riconvertita in analogica.

Fig. 7. Immagini ottenute con tecnica digitale del ventricolo sinistro con iniezione di contrasto per via venosa sistemica. *A sinistra*: diastole; *a destra*: sistole.

L'elaborazione digitale delle immagini angiografiche è stata applicata dapprima allo studio delle arterie e vene periferiche, strutture che non si muovono significativamente durante le riprese e dove il processo di sottrazione sopra descritto, con una «maschera» fissa, risulta sufficientemente accurato. L'applicazione di questa metodica allo studio del cuore e soprattutto dei vasi coronarici, che subiscono rapidi ed importanti movimenti durante il ciclo cardiaco, ha dovuto attendere lo sviluppo di tecnologie più avanzate (fig. 7, *a*, *b*). È necessario infatti che il computer memorizzi non una sola ma più maschere, ciascuna relativa ad un diverso momento del ciclo cardiaco e che il processo di sottrazione avvenga in fase.

Peraltro la digitalizzazione dell'esame coronarografico consente di ottenere informazioni sul circolo coronarico un tempo assolutamente impensabili. Il riconoscimento automatico dei margini delle coronarie consente la ricostruzione e quindi la quantizzazione geometrica delle stenosi. L'analisi del passaggio del mezzo di contrasto nei vasi può essere effettuata secondo il principio della diluizione di un indicatore, permettendo di valutare le velocità di flusso in basale e durante iperemia reattiva e quindi di calcolare la riserva coronarica.

Cateterismo del seno coronarico

Questa procedura è stata inizialmente applicata per ottenere stimolazioni atriali a frequenza crescente (*pacing* atriale) e insieme prelievi seriati sui quali misurare l'effetto ischemico dalla produzione di ac. lattico. Il seno coronarico è il grosso collettore venoso che raccoglie il sangue dalle vene provenienti dal ventricolo sinistro e sbocca posteriormente in atrio destro nella parte inferiore e posteriore del setto interatriale.

Cateterizzarlo selettivamente è divenuto ancor più di uso corrente dall'inizio degli anni '70 quando si è applicato il metodo della termodiluizione alla misura del flusso coronarico. Il miglior modo di raggiungere il seno coronarico è quello di usare, per via venosa dalla vena basilica del braccio sinistro, un catetere a lunga curva preformata (tipo Gorlin) generalmente provvisto in punta di un elettrodo stimolatore. Se il paziente decombe sul fianco destro, l'immagine X-scopica consente di dirigere la punta del catetere verso la colonna e imboccare abbastanza facilmente l'ampio ingresso del seno venoso. Spingendo poi il catetere, mentre al paziente è richiesto di tossire, può in genere essere raggiunta senza difficoltà la vena cardiaca magna che raccoglie sangue refluo dal territorio perfuso dall'arteria discendente anteriore. Il prelievo di sangue direttamente dal seno coronarico è utile oltre che per determinare la concentrazione di metaboliti acidi prodotti durante ischemia, per misurare la saturazione di ossigeno, per determinare la presenza e la concentrazione di sostanze prodotte dall'attivazione piastrinica (trombossano B2, serotonina, PAF, PDGF) e per valutare la presenza di attività trombogena (fibrinopeptide A), processi questi implicati nella etiopatogenesi dell'angina instabile e dell'infarto miocardico acuto. La retroperfusione attraverso il seno coronarico di sangue ossigenato, di agenti trombolitici e farmacologici nell'intento di ridurre l'area ischemica è un tentativo di approccio terapeutico i cui risultati sono ancora incerti.

Determinazione del flusso coronarico con la termodiluizione

L'applicazione di questo metodo parte dal presupposto che la determinazione del flusso rilevata in seno coronarico è uguale al flusso delle arterie coronarie che irrorano zone di miocardio il cui sangue refluo viene raccolto nel seno venoso coronarico. Il seno venoso coronarico è infatti il collettore venoso che drena la gran parte del sangue che irrora il ventricolo sinistro. Suoi tributari sono la vena interventricolare anteriore, che raccoglie sangue dal setto interventricolare e di parte della parete libera del ventricolo sinistro, la vena marginale che raccoglie sangue dal margine ottuso e la vena interventricolare posteriore i cui tributari provengono dal setto posteriore e dalla parete inferiore del ventricolo sinistro.

Nel 1971 Ganz ha applicato il metodo della termodiluizione per la misura del flusso coronarico del ventricolo sinistro. Il principio è quello della diluizione, l'indicatore è il freddo ed è lo stesso che è alla base del metodo per la misura della portata cardiaca in arteria polmonare. Se si inietta in seno coronarico un liquido miscibile con il sangue, a temperatura più bassa e a velocità costante, l'abbassamento di temperatura del sangue, causato dall'iniezione del liquido, è funzione della quantità di sangue che scorre nel vaso nell'unità di tempo.

Perché le misurazioni siano fedeli e la quantità di flusso rilevata sia il più vicino ai valori reali devono essere soddisfatti i seguenti presupposti: 1) che la perdita di temperatura dell'indicatore, tra punto di iniezione e punto di rilevamento a monte sia trascurabile; 2) che il rilevatore sia situato proprio al punto di sbocco del seno coronarico in atrio destro e 3) che il ricircolo della soluzione non influenzi il rilevatore di temperatura.

Il catetere usato ha le seguenti caratteristiche: il diametro esterno è di 7 french con all'interno un lume rivestito in nylon che termina con un foro a 20 mm dalla punta e serve per l'iniezione della soluzione salina fredda (chiamata indicatore). All'interno del tubo di nylon un rilevatore di temperatura (termistore) fornisce il valore esatto della temperatura dell'indicatore prima che questo si versi nel sangue. Un secondo termistore è posto sul corpo del catetere a 10-15 mm prossimalmente all'uscita del foro di iniezione per misurare sia la temperatura del sangue prima di iniettare l'indicatore, sia la temperatura della miscela sangue-indicatore dopo aver iniettato la soluzione salina.

Le variazioni di temperatura dei termistori sul corpo del catetere vengono rilevate come variazioni di resistenza elettrica e registrate su carta. La formula per il calcolo del flusso è la seguente:

$$Fb = Fi \times 1.19 \times \left(\frac{Tb - Ti}{Tb - Tm} - 1 \right) \text{ ml/m}$$

dove Fb = flusso del seno coronarico, Fi = flusso dell'indicatore durante l'iniezione, Tb = temperatura del sangue, Ti = temperatura dell'indicatore, Tm = temperatura della miscela sangue/indicatore.

Un'importante modifica è stata portata al catetere per misurare contemporaneamente il flusso della vena cardiaca magna e del seno coronarico. Tale catetere ha il foro per l'iniezione dell'indicatore in punta e due termistori sul corpo del catetere, uno prossimale a 10 mm dal foro di iniezione (per il flusso della vena cardiaca magna) e l'altro termistore a 30 mm più prossimalmente per il flusso in seno coronarico (fig. 8).

La tecnica di misurazione del flusso coronarico, mediante termodiluizione, anche se limitata al solo distretto della coronaria sinistra, per la semplicità e facilità di esecuzione e il basso costo dell'apparecchiatura, ha incontrato rapidamente il favore di molti operatori ed è stata applicata allo studio fisiopatologico dell'ischemia miocardica acuta e del meccanismo dei farmaci antianginosi in pazienti con malattie delle coronarie che irrorano il ventricolo sinistro. La costante di tempo è breve e le determinazioni possono essere eseguite abbastanza frequentemente nel tempo (una determinazione ogni pochi minuti).

Fig. 8. Catetere da termodiluizione per la misura del flusso coronarico. Si noti la presenza di 3 termistori (T) per la determinazione della temperatura dell'iniettato e della miscela a livello della vena cardiaca magna e del seno coronarico. Il catetere possiede due elettrodi (E) per il *pacing* atriale.

I limiti che vengono attribuiti a tale metodo sono di ordine concettuale e metodologico. Si sottolinea soprattutto la mancanza di studi sufficienti di validazione con altri metodi in quanto non sarebbe scientificamente provata una buona correlazione tra il flusso misurato con questo metodo e quello ottenuto usando flussimetri elettromagnetici; viene inoltre avanzata l'ipotesi che la metodica, accurata in soggetti senza malattia coronarica, non lo sia più in presenza di coronaropatia per la possibilità che variazioni secondarie della circolazione venosa ne annullino il presupposto teorico.

Un altro metodo ugualmente semplice di determinazione del flusso coronarico, anch'esso basato sul principio della diluizione degli indicatori, utilizza il calcolo della conduttanza locale per misurare il diametro del seno coronarico e la concentrazione del tracciante. La validità del metodo deve ancora essere confermata: se ciò avverrà esso potrebbe avere notevole sviluppo per la possibile applicazione al catetere da angioplastica coronarica per valutare immediatamente il risultato della dilatazione.

Altri metodi per la misurazione del flusso coronarico

Numerose altre metodiche, più o meno sofisticate, sono state messe a punto per misurare il flusso coronarico e la perfusione miocardica. Ognuna presenta vantaggi e svantaggi ed è più o meno adatta ad essere applicata nella pratica quotidiana. Il metodo ideale dovrebbe avere i seguenti requisiti:

a) essere di facile esecuzione e riproducibile;

b) essere ripetibile in breve tempo così da fornire valutazioni multiple nel corso dello stesso esame;

c) essere il meno invasivo e pericoloso possibile;

d) permettere un'analisi della distribuzione regionale del flusso;

d) essere di basso costo e applicabile anche in laboratori non molto attrezzati.

I metodi attualmente usati, oltre alla termodiluizione trattata per esteso a parte, sono: 1) tecnica Doppler; 2) metodi scintigrafici; 3) videodensitometria.

1. *Tecnica Doppler*. – Consiste nel misurare la velocità di flusso del sangue in un vaso coronarico utilizzando uno speciale catetere munito di un cristallo piezoelettrico in punta. Il catetere, di piccole dimensioni (3 F), deve essere introdotto attraverso un catetere guida all'interno del vaso coronarico di cui si vuol misurare il flusso.

Il principio si basa sull'effetto Doppler per cui onde ultrasonore emesse dal cristallo piezoelettrico attraversano la colonna liquida rappresentata dal sangue contenuto nel vaso e vengono riflesse dai globuli rossi in esso contenuti ritornando al cristallo emittente con una frequenza diversa e proporzionale alla velocità di scorrimento dei globuli rossi. Perché questa misura di velocità sia correlabile al flusso si deve assumere che il diametro del vaso sia costante.

La metodica è stata utilizzata per il calcolo della riserva coronarica definita come rapporto tra la velocità di flusso misurata in condizioni di massima vasodilatazione e velocità in condizione di base. La massima vasodilatazione viene ottenuta iniettando direttamente in coronaria una quantità standardizzata di papaverina.

Le misurazioni ottenute sono fedeli e diversi studi hanno validato i dati ottenuti con la metodica Doppler con i dati ottenuti utilizzando altre metodiche. Il metodo ha limitazioni pratiche derivanti dalla sua invasività e potenziale pericolosità.

2. *Metodi scintigrafici*. – La metodica consiste nell'iniettare direttamente in coronaria un gas inerte radioattivo. Il più usato è lo Xenon 133 perché ha la caratteristica di diffondere liberamente nel tessuto miocardico creando un gradiente di concentrazione tra tessuto e sangue. Una volta che il tracciante, attraverso la circolazione coronarica, arriva ai capillari, esso diffonde liberamente nel tessuto miocardico e la sua rimozione (*wash-out*) dipende dalla quantità di sangue che perfonde il miocardio.

La velocità di lavaggio, curva di *wash-out*, è in funzione della perfusione miocardica. Il flusso miocardico espresso in ml/100 gr di muscolo è determinato dall'equazione

$$F = \frac{100\ K\ \lambda}{\varrho}$$

dove λ è il coefficiente di ripartizione miocardio/sangue, ϱ è il fattore specifico di gravità del tessuto miocardico, K è la pendenza della curva di *wash-out*.

Con questa metodica possono essere determinati anche i flussi regionali suddividendo il miocardio in quadranti corrispondenti a differenti aree irrorate dall'arteria circonflessa o dall'interventricolare anteriore. Qualche riserva viene avanzata sull'accuratezza di tale metodica in quanto il tracciante può diffondere nel tessuto grasso epicardico ed esistono inoltre dubbi sulla validità del metodo quando i flussi sono elevati (maggiori di 200 ml/100 g/min).

3. *Videodensitometria*. – Si basa sul principio che il mezzo di contrasto iniettato nelle arterie coronarie per la loro visualizzazione angiografica può essere considerato un indicatore e come tale ad esso può essere applicato il principio della diluizione.

Il flusso sanguigno è calcolato dopo aver stabilito la velocità di transito del mezzo di contrasto e la lunghezza e il volume del vaso compreso tra due sedi di misurazione delle variazioni densitometriche (finestre). Il circuito elettronico del videodensitometro analizza le variazioni di densità che, nei punti campione, sono causate dal passaggio del mezzo di contrasto, fotogramma per fotogramma, ed elabora inoltre delle curve di diluizione rispetto al tempo che sono proporzionali alla velocità di passaggio del mezzo di contrasto. I diametri e la lunghezza del segmento di vaso analizzato sono ricavati da misurazioni di angiogrammi biplani.

Il metodo è accurato ed è stato usato soprattutto per studiare il flusso all'interno dei *bypass* aorto-coronarici. Il

limite maggiore risiede nel fatto che il segmento analizzato deve essere situato in una posizione esattamente perpendicolare alla sorgente dei raggi X.

Metodo densitometrico applicato alla angiografia digitalizzata

Per sottrazione digitale di due fotogrammi consecutivi di una cineangiografia coronarica può essere localizzato il fronte di progressione del mezzo di contrasto, poiché mediante sottrazione si evidenzia dal fondo solo la quantità di contrasto che ha subito una progressione. In pratica si iniettano piccole dosi di mezzo di contrasto servendosi di un iniettore sincronizzato con la curva elettrocardiografica. La determinazione quantitativa del flusso viene derivata dalla misura della propagazione del fronte del mezzo di contrasto e le distanze percorse dal mezzo di contrasto vengono messe in rapporto con il tempo, ottenendo così dei diagrammi propagazione/tempo in cui la pendenza della curva rappresenta la velocità di flusso.

Tecnica di *imaging* parametrico

Si basa sulla determinazione in una regione miocardica del volume vascolare che è dato dalla densità media del mezzo di contrasto che arriva alla zona in esame e dal tempo di comparsa dopo aver eseguito un'iniezione in coronaria al tempo zero. Il flusso regionale della zona in esame è dato dal rapporto tra volume vascolare/tempo di transito. L'immagine elaborata da un calcolatore fornisce una visualizzazione simultanea della circolazione coronarica e ciascun punto è codificato secondo un'intensità e un colore. L'intensità è in rapporto alla densità del contrasto e il colore al tempo di comparsa. Il metodo richiede un'attrezzatura di alto costo, inoltre errori tecnici sono possibili a causa dei movimenti delle strutture in esame (cuore e vasi).

Bibliografia

Braunwald E., *Heart Disease*, 1988, Saunders, Philadelphia.
Hurst J. W., *Il cuore*, 1988, McGraw-Hill Italia, Milano.
Marcus L. M., *The Coronary Circulation in Health and Disease*, 1983, McGraw-Hill, New York.

GIUSEPPE SPECCHIA, EZIO BRAMUCCI E STEFANO GHIO

CATETERISMO DELLE VIE URINARIE [v. vol. III, col. 1243]

SOMMARIO

Cateterismo vescicale attraverso l'uretra

Il catetere urologico è stato oggetto, nell'ultimo decennio, di importanti innovazioni tecniche, al fine di renderne l'uso più agevole e meno pericoloso. Sono stati del tutto abbandonati i cateteri metallici, responsabili di lesioni iatrogene di notevole gravità, anche nelle mani più esperte. Vengono, invece, adoperati quasi esclusivamente cateteri in materiale plastico, più agevoli da introdurre e meno inclini a produrre lesioni uretrali da decubito. Fra i migliori, citiamo i cateteri in silastic, che vantano una minore azione irritante sui tessuti e una maggiore resistenza alle incrostazioni calcaree. La maggior parte degli urologi tende a usare (in analogia ad altro materiale sanitario) cateteri monouso, pratici e di basso costo, che non dovendo essere riutilizzati, evitano al sanitario e al paziente la procedura di sterilizzazione. I moderni cateteri da applicare a permanenza sono quasi sempre autostatici, grazie alla presenza di un palloncino che andrà debitamente gonfiato dopo l'introduzione. I cateteri di Foley, a palloncino, sono a 2 vie e a 3 vie: questi ultimi vengono adoperati per eseguire un lavaggio continuo vescicale, in caso di grave ematuria o nell'immediato decorso postoperatorio di interventi chirurgici vescicoprostatici. Essi hanno un canale di afflusso, un canale di deflusso e un canale di gonfiaggio del palloncino autostatico. I cateteri a 3 vie, dovendo, a parità di calibro, contenere più lumi, hanno l'inconveniente di avere un «calibro funzionale» ridotto, con una maggiore predisposizione all'ostruzione da parte di coaguli o detriti tessutali. In presenza di grossolani coaguli, può essere molto utile l'introduzione di un catetere di Couvelaire, di grosso calibro e con estremità a becco di flauto, che facilita la fuoriuscita dei coaguli stessi.

In campo uroginecologico ricordiamo il catetere a doppio palloncino per l'uretrografia a pressione positiva, utilizzato per la ricerca di diverticoli uretrali nella donna. Uno dei palloncini viene posto al collo vescicale e l'altro è gonfiato al meato uretrale esterno per evitare che il mezzo di contrasto, che fuoriesce da un foro interposto fra i due palloncini, possa sfuggire verso l'esterno o all'interno della vescica.

Cateterismo ureterale

Anche la cateterizzazione delle alte vie urinarie, eseguita a scopo diagnostico o terapeutico, si è andata evolvendo. Si conferma ancora la validità del catetere ureterale di Chevassu per una corretta ureteropielografia ascendente, grazie al fatto che l'estremità di tale catetere, inserita nel meato ureterale, riesce a prevenire la sfuggita in vescica del mezzo di contrasto. L'uso dei cateteri ureterali si è arricchito negli ultimi tempi di un'importante indicazione: la dilatazione ureterale per permettere l'introduzione di un ureteroscopio a scopo diagnostico o terapeutico. La dilatazione può immediatamente precedere l'introduzione dell'ureteroscopio. Come alternativa, è in genere sufficiente porre un catetere ureterale 5F a permanenza per 2-3 giorni, prima dell'esame endoscopico.

Un'importante innovazione nel campo dei cateteri ureterali si deve all'ideazione degli *stents* ureterali: si definisce *stent* un catetere ureterale interno a dimora, che pesca quindi con un'estremità nel bacinetto renale e con l'altra nella vescica. Gli *stents* vengono impiegati per superare un'ostruzione ureterale, quando sia impossibile o inopportuno praticare una derivazione urinaria. Una tipica indicazione va identificata nell'ostruzione ureterale da carcinosi pelvica da carcinoma del collo dell'utero. In tali casi, lo *stent* viene applicato in modo definitivo. Dovrà essere sostituito, con semplice manovra cistoscopica, ogni 2-3 mesi. Gli *stents* possono essere utilizzati al solo scopo modellante, cioè come tutore dopo pieloplastica, o ricostruzione chirurgica dell'uretere. Sono stati ideati diversi modelli di *stents* ureterali che si diversificano per le caratteristiche morfologiche al fine di evitare la migrazione craniale o caudale degli stessi. Lo *stent* ureterale di Gibbons, in silicone, che presenta delle dentellature sporgenti lungo il suo decorso e un collare all'estremità vescicale, ha l'inconveniente di un grosso calibro e di essere abbastanza lesivo per la mucosa ureterale. Si è passati, grazie allo sviluppo della tecnologia degli elastomeri in silicone, all'ideazione dello *stent* «a doppia J», fornito di un'ansa prossimale e di una distale; il *set* è fornito di un introduttore e di un mandrino. Ancora, è stato ideato lo *stent* ureterale «a doppio *pig-tail*» ('coda di maiale'), in pratica derivato dal catetere angiografico di Seldinger. È in polietilene, è più flessibile del precedente e può essere introdotto lungo un filo-guida, a sua volta introdotto con un catetere ureterale a estremità aperta (fig. 1). Sono stati fatti anche dei tentativi per creare

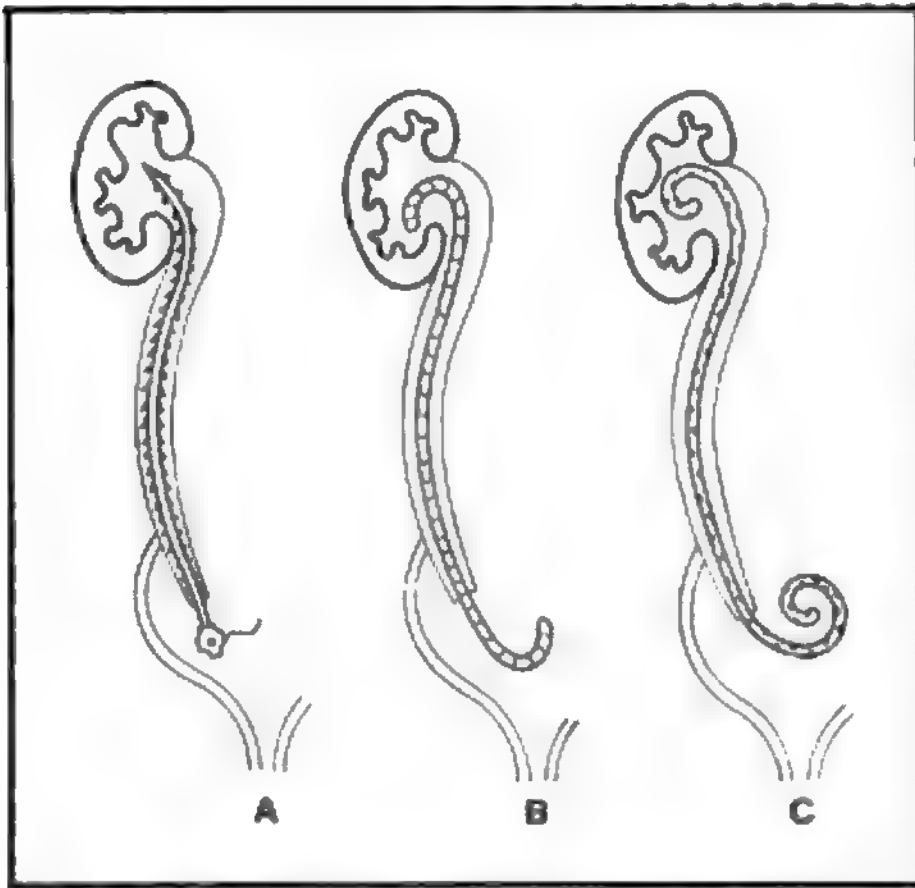



Fig. 1. *A*) *Stent* ureterale di Gibbons; *B*) *stent* a doppio «J»; *C*) *stent* a doppio *pig-tail*.

degli *stents* ureterali da adibire ai più svariati usi endourologici, come la chemiolisi dei calcoli e il cateterismo [c.] delle anastomosi ureterointestinali. Citiamo, per es., lo *stent* ureterale «universale» ideato da Smith, in silicone, di calibro 8F e fornito a un'estremità di un innesto tipo Luer-Lock; il principale vantaggio è il basso costo. Gli *stents* ureterali possono essere introdotti per via cistoscopica, per via percutanea lombare o a cielo aperto in corso di interventi chirurgici.

Cateterismo vescicale per via percutanea (soprapubica)

In tema di c. percutaneo, ricordiamo il catetere soprapubico percutaneo, o cistocath, che costituisce, secondo molti AA., la metodica di prima scelta per il c. vescicale a permanenza (e diventa ovviamente insostituibile quando è impossibile il c. transuretrale). L'uso del cistocath è controindicato in presenza di pregressi interventi chirurgici in regione ipogastrica per il pericolo di penetrare in cavità peritoneale, in presenza di una dimostrata iperreflessia vescicale per la probabile persistenza della fuoriuscita uretrale d'urina e, probabilmente, per patologia neoplastica della muscolatura addominale (per es., il desmoide) o per patologia cutanea neoplastica (sarcoma di Kaposi) o di altra natura (per es., psoriasi tipica).

Sterilizzazione e asepsi

Lo strumentario urologico, e quindi tutti i tipi di catetere (a eccezione di quelli monouso), devono essere sottoposti a sterilizzazione per la loro riutilizzazione. In proposito, sono state abbandonate le compresse di formalina e il Desogen® (un composto dell'ammonio quaternario) a favore dell'ossido di etilene e della glutaraldeide. L'ossido di etilene è un battericida (ma distrugge anche virus e spore). Questo gas è tossico (causa vomito e disturbi neurologici, anche gravi, se inalato). Inoltre, questo gas è esplosivo. Il suo uso deve essere accompagnato da un'adeguata ventilazione e richiede apparecchiature complesse e costose. La glutaraldeide possiede una notevole azione germicida (distrugge anche virus e spore). Mentre la soluzione alcalina necessita di 10 h per uccidere le spore secche e diviene inattiva in 2 settimane, la più recente soluzione acida, stabilizzata con agenti emulsionanti, si inattiva più lentamente, potendo così essere rinnovata dopo mesi, e inoltre l'azione sporicida si manifesta in 20 min. La glutaraldeide si è dimostrata più efficace della formaldeide, dell'esaclorofene e delle sostanze iodofore, per la sterilizzazione dello strumentario urologico. Può causare lesioni flogistiche da contatto, per cui gli strumenti debbono essere accuratamente sciacquati in acqua sterile prima dell'uso, e deve evitarsi il contatto con la cute dell'operatore e del paziente.

Prima dell'introduzione di qualsiasi catetere, occorre disinfettare molto accuratamente il meato uretrale esterno. Il perossido di idrogeno, come altri agenti ossidanti, è germicida ma la sua azione è di breve durata, e inoltre ha una bassa capacità di penetrazione. Il permanganato di potassio ha, a concentrazioni innocue per i tessuti organici, una bassa attività battericida e fungicida. Si preferiscano gli iodofori (complessi formati da iodio con un trasportatore che consente la sua lenta cessione), e in particolare il polivinilpirrolidone-iodio, o iodio-povidone, al 10%, il quale è notevolmente battericida e poco tossico per i tessuti.

Per la lubrificazione dei cateteri e/o del canale uretrale sono stati abbandonati i vari oli e la glicerina, di difficile sterilizzazione, a favore di gel sterili, contenenti anestetici locali: i più comunemente usati oggi sono la tetracaina e la lidocaina (la procaina e la mepivacaina sono scarsamente efficaci); questi anestetici possono passare comunque in circolo e causare reazioni allergiche. In alcune preparazioni commerciali, la tetracaina è associata a un cortisonico (desametasone) e a un antibiotico topico a largo spettro (neomicina). L'introduzione del catetere dopo adeguata lubrificazione può essere effettuata, in mancanza di guanti sterili, con pinza. In generale, le manovre di cateterizzazione non necessitano di chemioprofilassi.

Indicazioni

Per quanto attiene alle molteplici indicazioni del c., giova ricordare come il c. esplorativo sia diventato obsoleto, anche perché il ristagno postminzionale può essere valutato, in maniera non invasiva, con l'ecografia vescicale o con il cistogramma di eliminazione in corso di urografia. Il c. uretrale a permanenza trova indicazione nelle situazioni cliniche in cui una duratura disostruzione chirurgica è rischiosa, o comunque improponibile, e quando il c. sovrapubico è controindicato. La batteriuria è inevitabile dopo pochi giorni di c. a dimora e i tentativi di sterilizzare le urine con antibiotici sono aleatori. Tuttavia, alcune norme profilattiche devono essere perseguite: disinfezione della regione perimeatale, sacche di raccolta costantemente portate al di sotto del livello della vescica, connessione permanente del catetere al tubo di drenaggio. Il c. a permanenza può comportare ascessi periuretrali, calcolosi vescicale, epididimorchiti batteriche, sepsi urinarie e persino uno shock batteriemico. Il catetere a permanenza va sostituito, in media, ogni 3-4 settimane. Se il palloncino rimane gonfio si può tagliare il catetere a monte della valvola. Si può fare scoppiare il palloncino gonfiandolo ulteriormente con qualche millilitro di etere, o pungendolo con ago sovrapubico ecoguidato. Se un frammento di palloncino rimane in vescica, potrà essere agevolmente rimosso con pinza da corpo estraneo. In alcune situazioni è preferibile far ricorso, invece che al c. a permanenza, al c. intermittente (quando possibile, mediante autocateterismo). Nelle dissinergie detrusoriosfinterali secondarie a patologia neurologica, con ipertono sfinteriale urodinamicamente significativo (cospicuo ristagno postminzionale), il c. intermittente è da preferirsi alla sfinterotomia, che renderebbe incontinente il paziente. Quest'ultimo, se la patologia di cui soffre non ha coinvolto gli arti superiori, può autocateterizzarsi. L'apprendimento in genere è facile anche nel sesso femminile. Il paziente potrà autocateterizzarsi ogni 6-8 h. Per l'autocateterismo possono essere adoperati cateteri sterili monouso o cateteri riutilizzabili senza una vera sterilizzazione: in particolare si ritiene sufficiente un lavaggio delle mani e del catetere, che può essere conservato fra panni di cotone ben puliti. Il

vantaggio del'autocateterismo consiste nella diretta gestione del problema da parte del paziente e nel fatto che la flora batterica delle mani del soggetto è praticamente costante (a differenza di quanto avviene nel personale sanitario ospedaliero), generando probabilmente una sorta di tolleranza alla potenzialità patogenetica dei microrganismi.

Bibliografia

Fallon B., Culp D. A., *L'esame urologico*, in Buchsbaum H. J., Schmidt J. D., *Urologia ginecologica e ostetrica*, 1985, Verduci, Roma, p. 81.
Harvey S. C., *Antisettici e disinfettanti; fungicidi; ectoparassiticidi*, in Goodman A., Gilman A., *Le basi farmacologiche della terapia*, 1982, Grasso, Bologna, p. 1025.
Nanninga J. B., *Trattamento del paziente con catetere a permanenza*, in West P. J., *Urologia ambulatoriale*, 1981, Pensiero Scientifico, Roma, p. 58.
Smith A. D., *Endourologia*, 1983, Pensiero Scientifico, Roma, p. 131.

NICOLA CAVALLO E MICHELE PAVONE MACALUSO

CAVA VENA

F. *veine cave*. - I. *vena cava*. - T. *Vena cava*. - S. *vena cava*.

SOMMARIO

Introduzione

La vena cava [c.] è suddivisa in 2 tronchi: quello della *c. superiore* che raccoglie il sangue della parte sovradiaframmatica del corpo, e quello della *c. inferiore* che raccoglie il sangue della parte sottodiaframmatica del corpo e che si forma dall'unione delle due vene iliache comuni. L'anatomia delle due c. è ampiamente descritta sotto la voce VENE (XV, 1828 [per la c. superiore], 1840 [per la c. inferiore]).

Chirurgia

Con il progresso della tecnologia medica, e in particolare con il perfezionamento delle protesi vascolari, si è andato instaurando un nuovo capitolo della chirurgia, che è quello della c. In passato, i tentativi chirurgici in questo campo erano andati incontro a un costante insuccesso per il basso regime di pressione che vige nelle c. Più recentemente, il ricorso a protesi armate con anelli rigidi ha consentito di

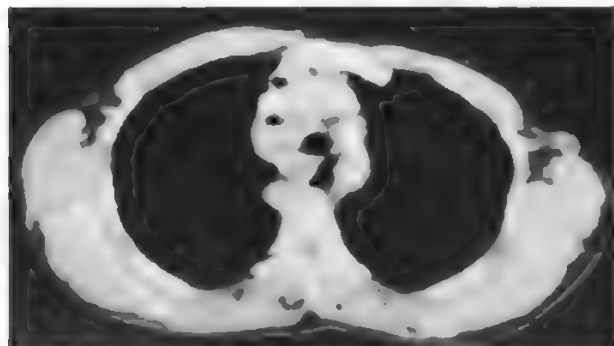



Fig. 1. T.A.C. a livello della c. superiore: in questo caso la c. appare «schiacciata» fra i linfonodi pre- e retrocavali (*frecce*). (*L'iconografia clinica, quando non diversamente indicato, è dovuta alla cortesia dei Colleghi dell'Istituto di Radiologia dell'Università Cattolica di Roma, diretta dal Prof. Pasquale Marano, che si ringraziano vivamente*).

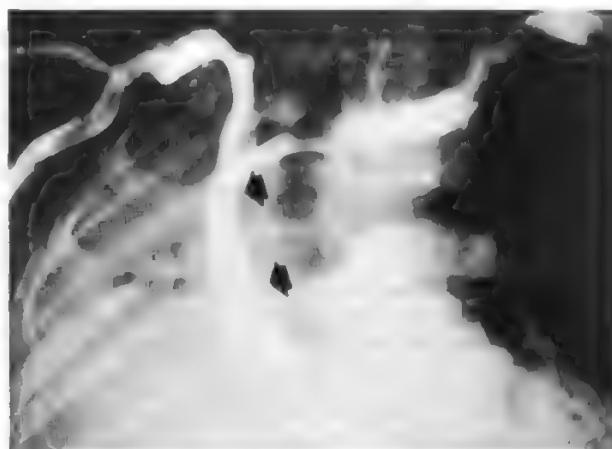
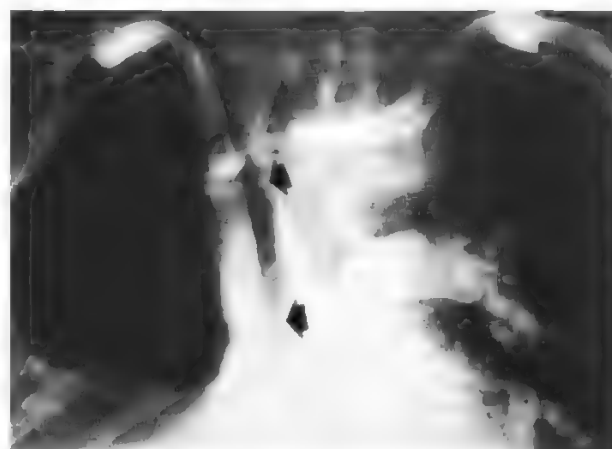
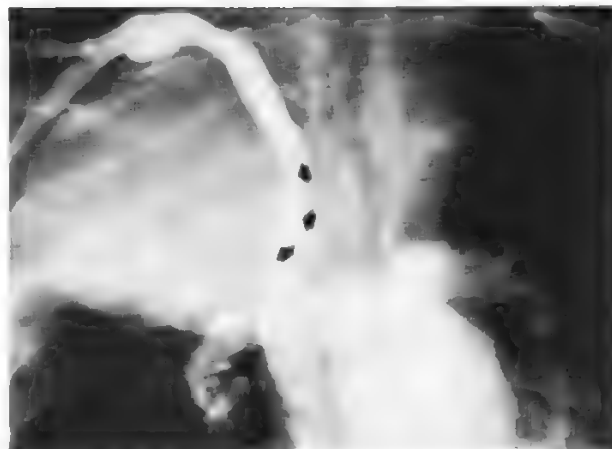



Fig. 2. Flebografie della c. superiore. *In alto*: neoplasia del lobo superiore destro, aggettante nella c. *Al centro*: pneumonectomia e sostituzione della c. con protesi (operatore: Prof. A. Picciocchi). *In basso*: controllo a 4 mesi; pervietà della protesi.

uscire dalla fase di sperimentazione per dar luogo a una chirurgia d'impiego clinico. A ciò va aggiunto il più rigoroso rispetto delle norme di chirurgia vascolare: tempi di occlusione venosa ridotti, traumatizzazione minima dei vasi, suture evertenti, eparinizzazione intraoperatoria, etc.

Da vari AA. è stato constatato che gli interventi rico-

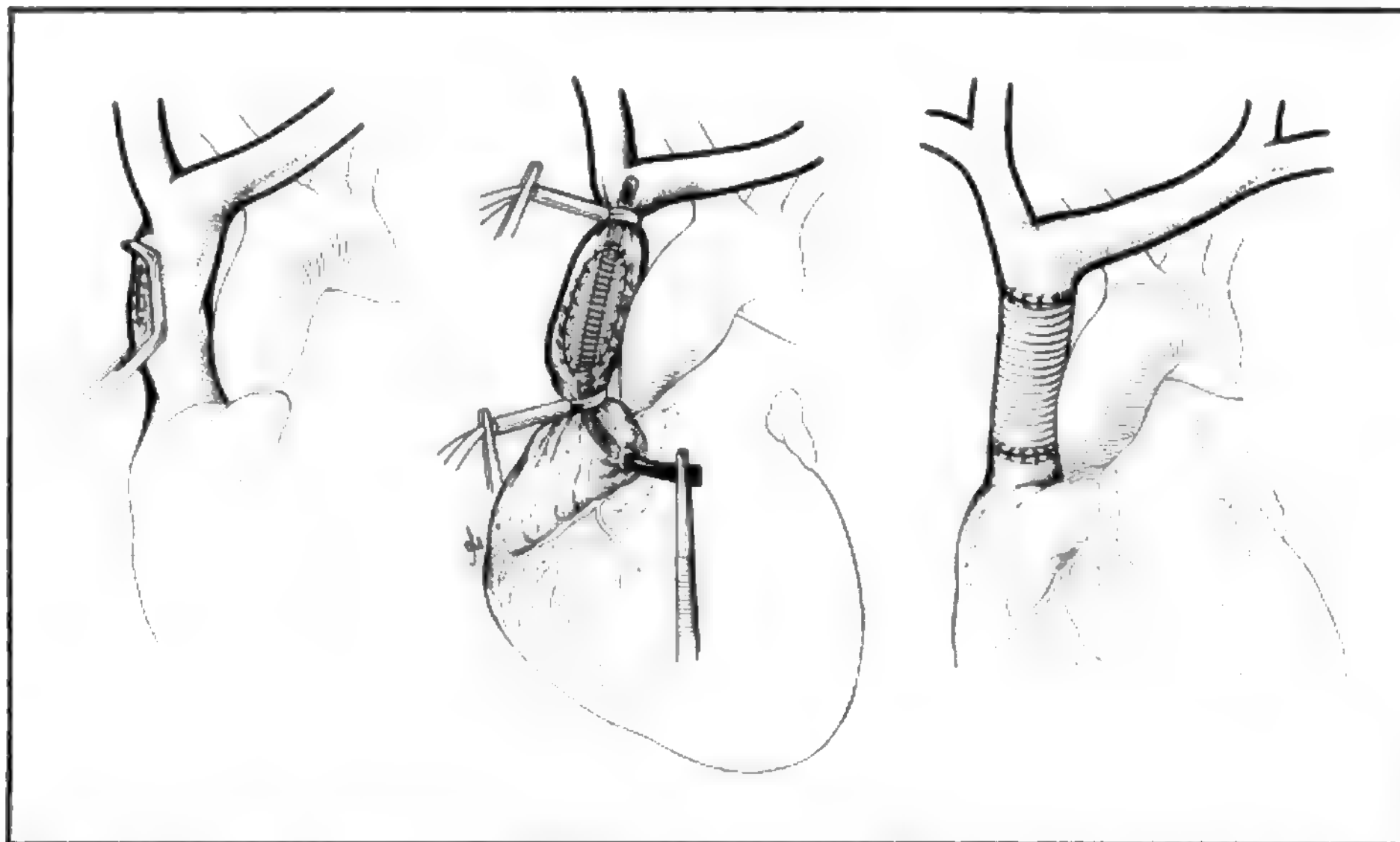



Fig. 3. Chirurgia della c. superiore. *A sinistra*: clampaggio tangenziale con sutura a sopraggitto. *Al centro*: *shunt* interno temporaneo ed angioplastica con *patch*. *A destra*: innesto sostitutivo con protesi in dacron. (*Da Paletto*).

struttivi della c. superiore presentano una maggiore percentuale di successo rispetto a quelli della c. inferiore: ciò sarebbe dovuto alla pressione negativa endotoracica che concorrerebbe a mantenere beante la neovena sostitutiva, mentre al contrario la pressione positiva endoaddominale tenderebbe a far collabire una protesi sostitutiva della c. inferiore.

Cava superiore

Le condizioni patologiche che più di frequente figurano nella chirurgia della c. superiore sono: le anomalie congenite, le lesioni traumatiche, le trombosi, le stenosi e ostruzioni da compressioni estrinseche e quelle da infiltrazione neoplastica.

La diagnostica, oltre che clinica, è strumentale e la cavografia e la tomografia assiale computerizzata risultano complementari: l'una per uno studio «panoramico» della c. e del suo circolo collaterale, l'altra per la corretta definizione di tutto ciò che è al di fuori dei vasi, nel cellulare mediastinico (figg. 1 e 2). La stratigrafia tradizionale, al contrario, risulta superata e l'ecotomografia non è indicata per il torace.

Tra le anomalie congenite, una rara variante anatomica si presenta sotto forma di *c. sinistra persistente*, che può passare inosservata, oppure, se partecipe di un complesso malformativo, rientrare nella competenza cardiochirurgica. Del tutto eccezionale, nella letteratura medica viene riportata la dilatazione aneurismatica della c. superiore, che va operata per allontanarne il rischio di gravi complicanze, quali la trombosi embolizzante e la rottura.

Anche le lesioni traumatiche sono eccezionali, ma in tempi recenti la rapida ospedalizzazione ha permesso di portare al tavolo operatorio feriti con lesione cavale ancora «tamponata» dall'agente vulnerante lasciato *in situ* (chiodo, spezzone di vetro, arma bianca). In tal caso, l'accesso preferibile è la sternotomia mediana, associata o meno a cervicotomia: ottenuto il controllo del sanguinamento, la riparazione può limitarsi a una sutura a sopraggitto (fig. 3, *a sinistra*) oppure richiedere un'angioplastica con *patch* di allargamento (fig. 3, *al centro*). Una possibile causa di lesione cavoauricolare è stata riportata anche a seguito di cateterismo venoso centrale.

Quanto alle lesioni ostruttive (da trombosi, compressioni benigne e infiltrazioni neoplastiche) va distinta una prima fase di stenosi compensata e una di scompenso conclamato. Quando l'ostruzione è ancora latente, l'evidenziazione della rete venosa superficiale dovrebbe richiamare l'attenzione, con l'apertura di vie collaterali di drenaggio venoso il cui sviluppo è tanto più importante quanto più la sede della ostruzione cavale da sovrazygotica si fa azygotica. Nella fase di scompenso, in cui la pressione venosa centrale può raggiungere o anche superare i 50 cm H_2O, compaiono le manifestazioni di congestione ed edema cerebrale (*Wet Brain Syndrome*), con cefalea intensa pulsante, turbe della vista ed eventuali convulsioni e sincopi, oltre al turgore delle vene sottocutanee, alla cianosi e all'edema «a mantellina» [v. anche : MEDIASTINO, *sindromi venose* (IX, 604)].

Tra le cause cavo-ostruttive, vengono citati processi trombotici, in genere secondari, ma eccezionalmente anche idiopatici. Le forme secondarie sono in relazione al sempre più diffuso impiego di cateteri ed elettrodi cavali. In tali casi un intervento chirurgico può essere indicato solo eccezionalmente e dopo il fallimento della terapia medica (anticoagulante e trombolitica).

Un'altra causa di ostruzione cavale è la compressione estrinseca benigna, quale, ad es., da aneurisma aortico,

ematoma mediastinico, timoma, struma endotoracico, mediastinite cronica evolutiva, etc. Con la lisi delle aderenze cavali e la rimozione dell'agente compressivo si può talora osservare la riespansione della c. Solo in caso di rigidità fibrotica della vena o per una trombosi secondaria è richiesto un procedimento complementare sulla c. con eventuale angioplastica di allargamento.

Ma la stragrande maggioranza delle ostruzioni della c. superiore è da infiltrazione maligna, in genere per un carcinoma del polmone destro. Trattandosi di una neoplasia bronchiale che già infiltra la c. (stadio T3), si ha certamente un'influenza sulla prognosi, ma non tale da controindicare l'intervento, a meno che non siano diffusamente coinvolti anche i linfonodi mediastinici. Lo sconfinamento vasale neoplastico è stato osservato dal 3 al 15% nelle casistiche operatorie di carcinomi polmonari (Picciocchi *et al.*, 1984) e in questi casi l'exeresi «allargata» è giustificata solo per un intento radicale, mentre un'oncoriduzione palliativa, che si presenterebbe assai discutibile, può essere sostituita da una terapia alternativa (chemio- e/o radioterapia).

Optando per l'intervento, si tratta in genere di una resezione tangenziale, con o senza angioplastica di allargamento. Quando invece sia richiesta una chirurgia «maggiore», cioè di sostituzione della c., si ricorre oggi a un innesto in PTFEe (politetrafluoroetilenespanso), armato di anelli rigidi incorporati esterni: protesi «sospesa» dagli anelli, a effetto anticollabimento (fig. 3, *a destra*).

Risultano superate, per complessità di tecnica o per facile ritrombosi, altre metodiche chirurgiche: *bypass* anonima-cava o anonima-atrio destro, innesto di vena autologa duplicata o confezionata a spirale, trasposizione dell'azygos con eventuale segmento venoso interposto, etc.

La cervicosternotomia è l'accesso ottimale sull'asse anonimocavale e sulle camere destre del cuore, anche in caso di necessità di circolazione extracorporea (CEC). Comunque, la CEC può essere evitata se l'intervento è di breve durata e non richiede il clampaggio di oltre 1/3 dell'atrio, oppure se viene adottato il metodo dello *shunt* endoluminale temporaneo (fig. 3, *al centro*). Nei casi di chirurgia cavale in corso di exeresi per neoplasia polmonare destra, la via d'accesso è ovviamente la toracotomia.

S'intravede infine, in futuro, l'avvento di metodiche non chirurgiche da parte della radiologia «interventistica»: ad es., l'introduzione percutanea di un catetere venoso che lascia nel lume della c. un dispositivo a rete metallica elastica, a effetto dilatante continuativo sulla parete del vaso, in cui nel tempo viene incorporato (*protesi vascolare percutanea*).

Cava inferiore

Anche la chirurgia della c. inferiore è divenuta di indicazione meno rara grazie al progresso in ogni campo: evoluzione della diagnostica strumentale, acquisizione di nuovi concetti di fisiopatologia, semplificazione delle vie di accesso e perfezionamento delle protesi sostitutive e dei dispositivi antiembolia.

Anche in questa patologia si distinguono: traumi, anomalie, infiltrazione neoplastica e trombosi.

Riguardo ai traumi, rara è la possibilità d'interessamento della c. inferiore, profondamente situata nel suo lungo decorso (circa 20 cm) nel retroperitoneo, a ridosso dello psoas. Tuttavia può verificarsi che un grave trauma contusivo dell'addome produca una lesione della c., in genere associata ad altre lesioni viscerali. Altrettanto raro può essere un trauma perforante, più da proiettile che da arma bianca, a interessamento cavale. Quando il traumatizzato giunge ancora in vita in sala operatoria, s'impone una laparotomia esplorativa, mediana totale. In tal caso, aspirato

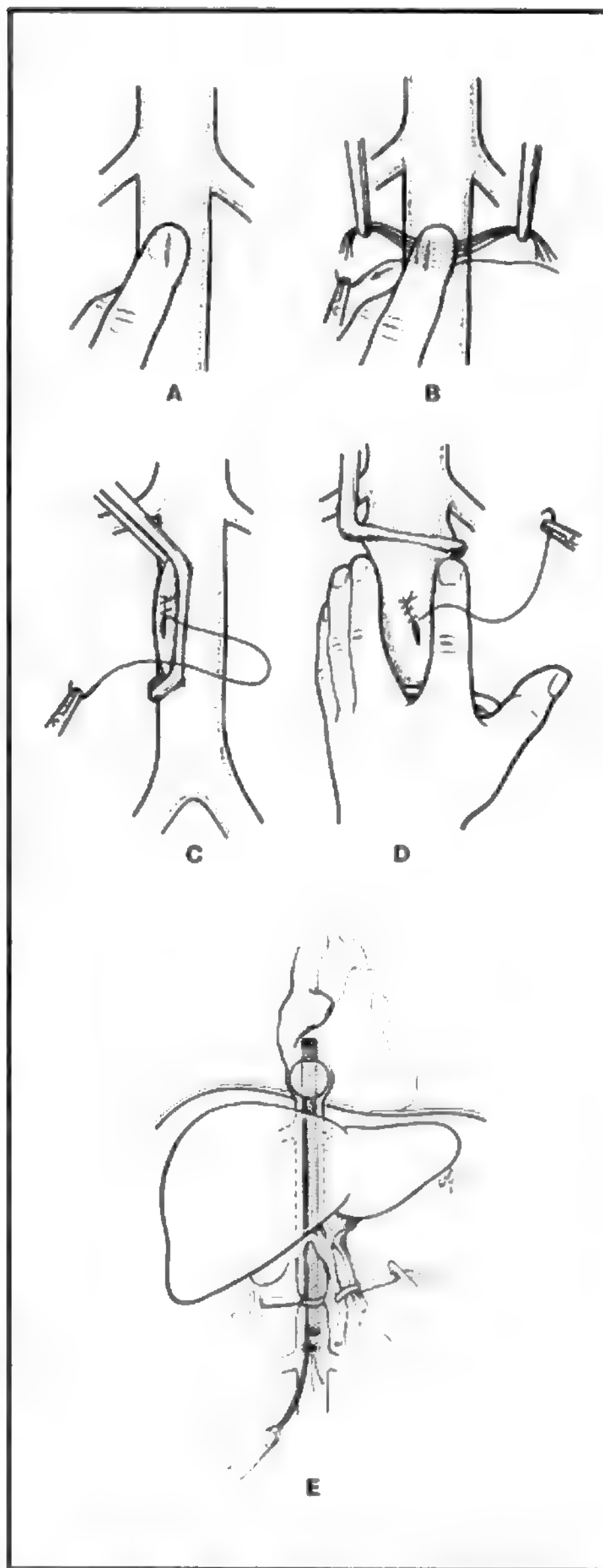



Fig. 4. Riparazione cavale in emergenza: *A*) Tamponamento manuale. *B*) Sutura semplice. *C*) Sutura dopo *clamp* tangenziale. *D*) Sutura dopo *clamp* sottorenale e tamponamento bidigitale. *E*) *Shunt* temporaneo interno per sospetta lesione della c. retroepatica, prima di mobilizzare il fegato.

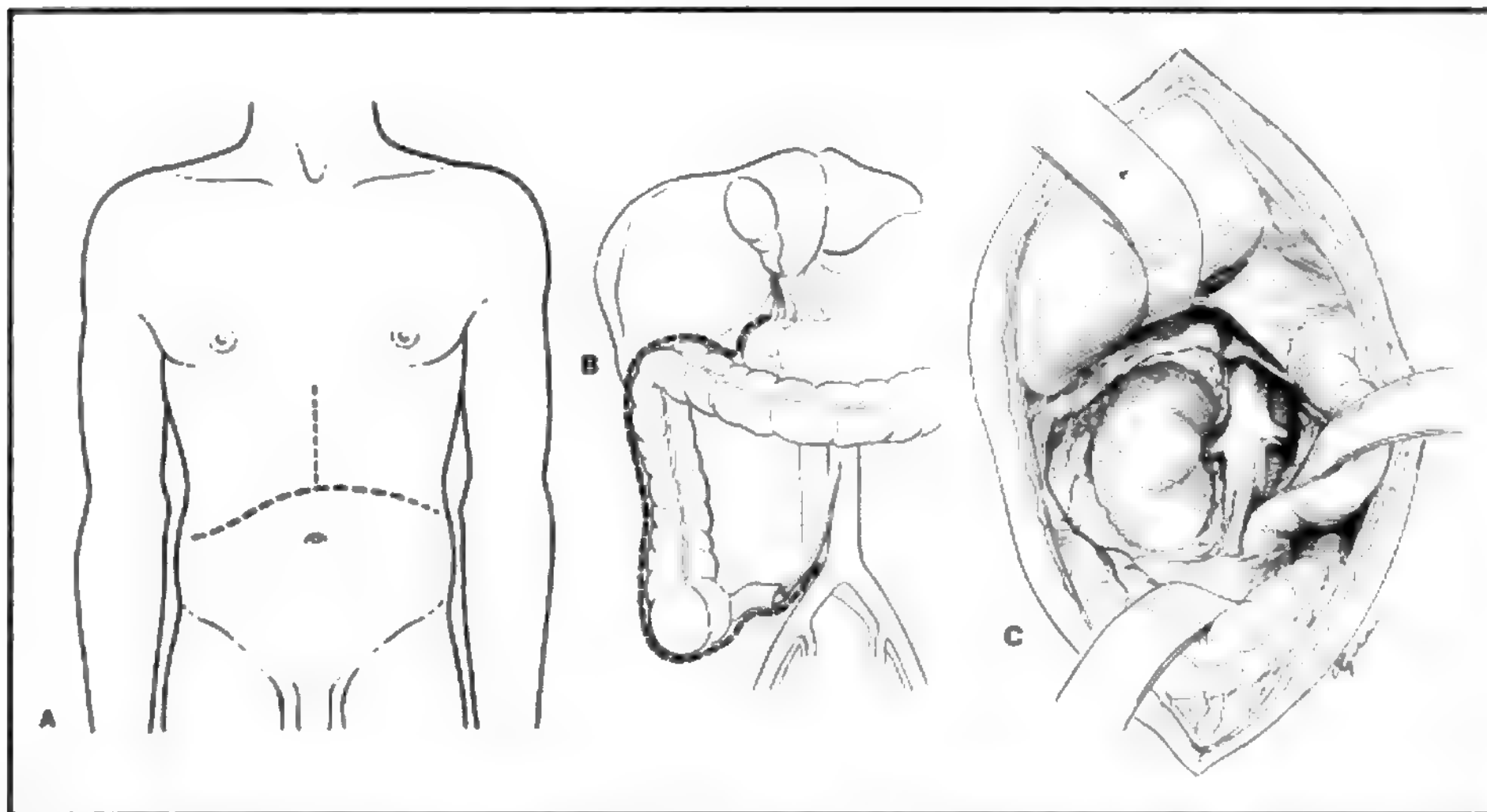



Fig. 5. *A*) Laparotomia trasversale «arcuata», prolungabile in alto a destra come una lombotomia, ed apertura supplementare mediana alta. *B*) Incisione del peritoneo parietale lungo il duodeno, il colon destro ed eventualmente il mesentere. *C*) Campo operatorio in profondità: dopo aver ribaltato a sinistra il blocco duodeno-pancreatico (manovra di Kocher) e il colon destro, un'esposizione maggiore del piano cavale può essere ottenuta liberando anche il mesentere. (*B e C da Paletto*).

l'emoperitoneo, la manovra istintiva è quella di tamponare manualmente o con *clamp* (fig. 4) la lesione cavale se essa è subito visibile, per poi accorrere alle altre sedi emorragiche (clampaggio del peduncolo splenico, pinzamento bidigitale del peduncolo epatico, etc.). Una volta assicurata sommariamente l'emostasi, ci si può soffermare sulla c. per la riparazione. Il clampaggio tangenziale e la sutura a sopraggitto costituiscono la soluzione più semplice. Più frequentemente, specie nei traumi chiusi da contraccolpo, può essere lesa la c. alta per lacerazione del fegato e delle sovraepatiche principali e accessorie, con voluminoso ematoma retroperitoneale. In questo caso si può eseguire una emostasi temporanea con catetere a palloncino attraverso una cavotomia distale, per poi mobilizzare il fegato e accedere alla c. soprarenale e retroepatica (fig. 4, *E*).

In elezione, invece, la via di accesso ottimale è di tipo trasversale e cioè bisottocostale arcuata, che attraversa l'addome da un lato all'altro passando qualche centimetro al di sopra dell'ombelico e che a destra può essere prolungata verso l'alto a tipo di lombotomia; se poi è necessario, soprattutto per la c. retroepatica, vi si può aggiungere il tratto alto dell'incisione mediana con asportazione della apofisi ensiforme (fig. 5, *A*).

In profondità, il peritoneo parietale va inciso lateralmente al colon destro e al duodeno, per mobilizzare il colon con la sua flessura epatica e il blocco duodenopancreatico (manovra di Kocher), con eventuale incisione anche a sinistra del mesentere: si ottiene così l'accesso alla c. sotto- e soprarenale, fino al fegato (fig. 5, *B* e *C*). Per accedere alla c. retroepatica è necessario aggiungere la mobilizzazione ampia del fegato, incidendo il legamento falciforme e i legamenti triangolare e coronarico di destra (fig. 6). Se, infine, è necessario accedere anche alla c. toracica (2-3 cm di lunghezza, fino all'atrio), si può ampliare lo iato cavale e incidere il diaframma, al davanti della c., e il pericardio, evitando, se possibile, il più traumatizzante accesso toracotomico. Ci si trova allora a dominare la c. inferiore dalla sua origine bisiliaca fino all'atrio, con possibilità d'inserire nel suo lume uno *shunt* temporaneo dall'alto o dal basso, se necessario prima di agire sulla c. per un qualsiasi intervento e in qualsiasi tratto.

Il progresso della diagnostica strumentale ha comportato una maggiore dimestichezza con questa chirurgia. Ad es., l'ecotomografia, con la sua innocuità e conseguente ripetibilità, offre uno strumento prezioso per un primo orientamento diagnostico e durante l'evolvere della patologia, consentendo la tattica chirurgica nel momento più opportuno (fig. 7). In particolare, l'ecodoppler permette di accertare anche il flusso residuo a c. parzialmente ostruita.

Vi sono tuttavia dei limiti alla visibilità ecografica della c. inferiore: l'obesità, il contenuto gassoso intestinale, la profondità della c., soprattutto toracica, etc. A ciò supplisce la tomografia computerizzata, che offre la massima risoluzione d'immagine sia del lume cavale che del suo territorio limitrofo, strato per strato. Tuttavia, anche la T.A.C. ha i suoi limiti, per la sua minore ripetibilità, la sua scomodità (trasbordo del malato dal letto all'apparecchio) e la relativa difficoltà d'interpretazione in rapporto alle possibili anomalie congenite (c. sinistra, doppia c., decorso preaortico, uretere retrocavale, vena renale sinistra retroaortica).

Una visione «panoramica» è offerta dalla cavografia (fig. 8), ottimale per una valutazione dell'intero distretto venoso, ma certamente ancor meno ripetibile. Le tre indagini nel loro insieme dimostrano una stretta complementarietà che consente il perfezionamento diagnostico nel suo complesso, nei dettagli e nella sua evoluzione. Infine, in caso di patologia consensuale epatica, come per un'ipertensione

Fig. 6. Con una frenotomia precavale per via laparotomica o per via mista addomino-toracica, si può mobilizzare il fegato incidendone il legamento falciforme e il triangolare e coronarico destro. Si espone così la c. per tutta la sua lunghezza. (*Da Paletto*).

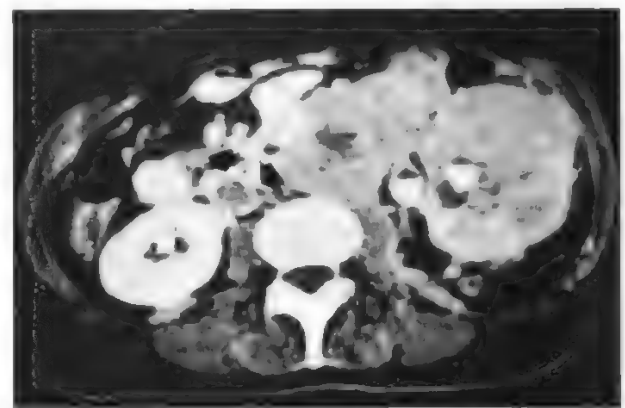
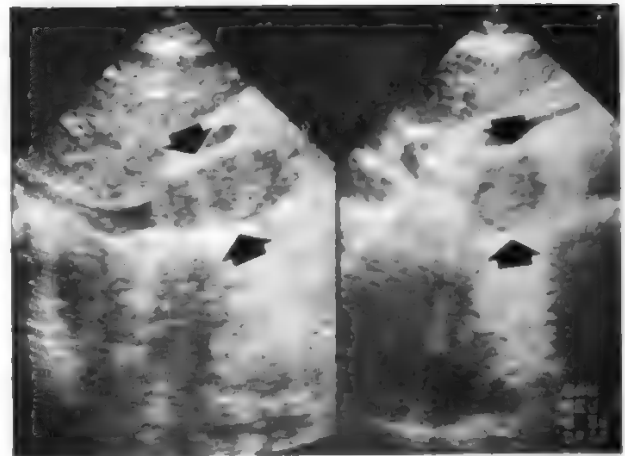



Fig. 7. *In alto*: ecotomografia della c. soprarenale in sezione sagittale (*a sinistra*) e trasversale (*a destra*): il lume cavale è quasi completamente occupato da un trombo neoplastico (*frecce*). *In basso*: T.A.C. a livello cavo-renale: la c. mostra il trombo nel suo lume (*frecce*), proveniente da una neoplasia del rene sinistro con voluminosa adenopatia ilare.

portale da patologia sovraepatica (sindrome di Budd-Chiari), è necessario aggiungere un'arteriografia splancnica selettiva con fase portografica.

Un problema emodinamico di notevole importanza si può presentare nella chirurgia della c. alta, quando, per mobilizzare il fegato e accedere al segmento cavale retroepatico ed endotoracico, si deve angolare fortemente il lobo destro del fegato verso sinistra, producendo così per torsione la chiusura parziale o totale del lume della c. Ne consegue un forte calo del ritorno venoso all'atrio (con riduzione della portata cardiaca fino al 50%), il cui effetto ipotensivo acuto è in parte prevenibile con un riempimento adeguato del circolo e un attento controllo della pressione venosa centrale nel corso dell'intervento. Tuttavia, se si prevede un tempo lungo di clampaggio cavale può imporsi l'impiego di uno *shunt* temporaneo interno oppure della circolazione extracorporea cavoatriale (c. pre-*clamp* → succlavia sinistra, come nel trapianto di fegato).

Tornando alla patologia, consideriamo innanzitutto le anomalie congenite, e in particolare la sindrome di Budd-Chiari. Si rende necessario operare sul tratto alto della c., retroepatica, con mobilizzazione del fegato e apertura del diaframma e del pericardio, per accedere all'atrio destro. Può essere necessario un clampaggio breve della c., o una circolazione extracorporea, con eventuale intervento del cardiochirurgo per i problemi cardiaci associati. Se vi è una membrana stenosante intratriale, può essere sufficiente una membranotomia digitale transatriale a cuore chiuso (fig. 9, *A*). Se si tratta un diaframma stenotico nella c. sottoatriale può bastare un breve clampaggio, per una rapida escissione della membrana, e un'angioplastica di allargamento (fig. 9, *B*). Ma se si è in presenza di un'ostruzione della c. sovraepatica, il problema è superabile solo con un *bypass* cavoatriale (fig. 9, *C*), cui può essere necessario associare una connessione porta-cava laterolaterale per derivare anche il circolo portale: il tutto con risultati aleatori, come si può comprendere.

Una patologia di più frequente riscontro è l'interessamento della c. da parte di una neoplasia renale allo stadio T3. È noto l'atteggiamento caratteristicamente angioinvasivo di questo tumore, che però tende in genere a costituire un trombo neoplastico non aderente, cioè non infiltrante la parete cavale, ma che si può prolungare eccezionalmente fino all'atrio. Ciò non può e non deve sfuggire alla moderna diagnostica, che consente di programmare l'intervento. Una misura indispensabile in tal caso è quella di accedere alla orecchietta destra (fig. 10), per bloccare dall'alto la via venosa onde prevenire la migrazione polmonare del trombo neoplastico durante la sua estrazione, che comporterebbe l'arresto cardiaco.

Fig. 8. Flebografia della c. inferiore, con voluminoso trombo «flottante».

Fig. 9. Chirurgia per sindrome di Budd-Chiari. *A*) Membranotomia a cuore chiuso. *B*) Membranotomia per clampaggio cavale ed angioplastica. *C*) *Bypass* cavo-atriale per ostruzione inoperabile (con eventuale connessione porta-cava latero-laterale). (*Da Paletto*).

Tuttavia, quando il trombo aggetta di poco ed è flottante nella via venosa, si può procedere più semplicemente a un'estrazione retrograda, dal basso, con la sola fettuccia sulla c. sottoepatica a scopo precauzionale; clampando allora la c. sottorenale e la vena del rene sano (fig. 11) e arrestando la ventilazione in fase espiratoria, si può asportare cautamente il trombo neoplastico per trazione verso il basso con una pinza ad anelli. In questo caso, mancando il clampaggio in alto, l'impiego del catetere a palloncino è rischioso, nel momento in cui esso viene sospinto verso l'alto a ridosso di tutto il trombo.

Più raramente la neoplasia infiltra la parete cavale e richiede una resezione venosa di variabile entità: tangenziale e con sutura a sopraggitto (fig. 12, *A*), oppure segmentaria e con sutura o con innesto sostitutivo (fig. 12, *B-D*). Se il segmento asportato è al crocevia delle due vene renali, l'esperienza ha dimostrato che: quando il rene superstite è quello di sinistra, esso tollera l'interruzione della vena a valle delle sue maggiori affluenti (gonadica e surrenalica: fig. 12, *B*); quando invece il rene superstite è quello di destra, la sua povertà di affluenti non consente l'interruzione della vena principale e richiede tassativamente, pena la vitalità dell'organo, di mantenere la continuità con la c. (fig. 12, *C*), eventualmente anche con impianto o innesto protesico. Quando si opta per l'innesto, la protesi armata in PTFE è quella che offre i migliori risultati; l'innesto è consigliabile soltanto se soprarenale (fig. 12, *D*), mentre nel tratto sottorenale il flusso non è sufficiente a mantenere la pervietà della protesi. Quando allora si rende necessaria la resezione della c. sottorenale si deve ricorrere ad altre soluzioni, quali, a seconda dei casi, un'angioplastica tan-

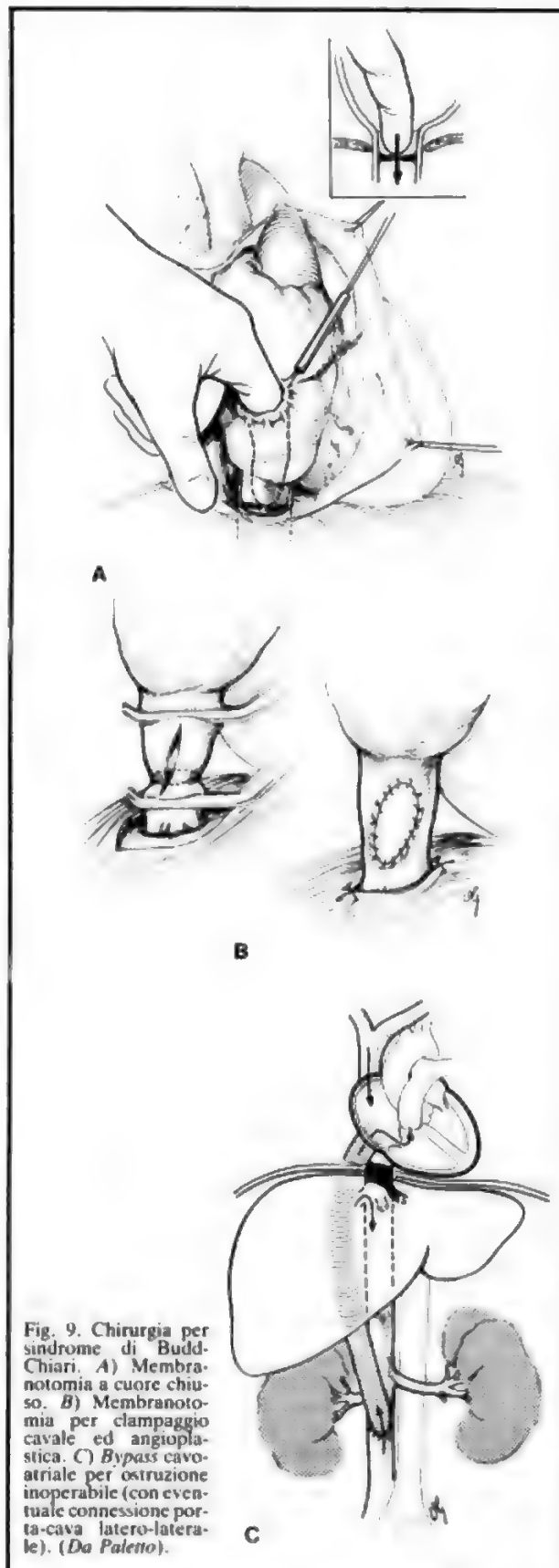
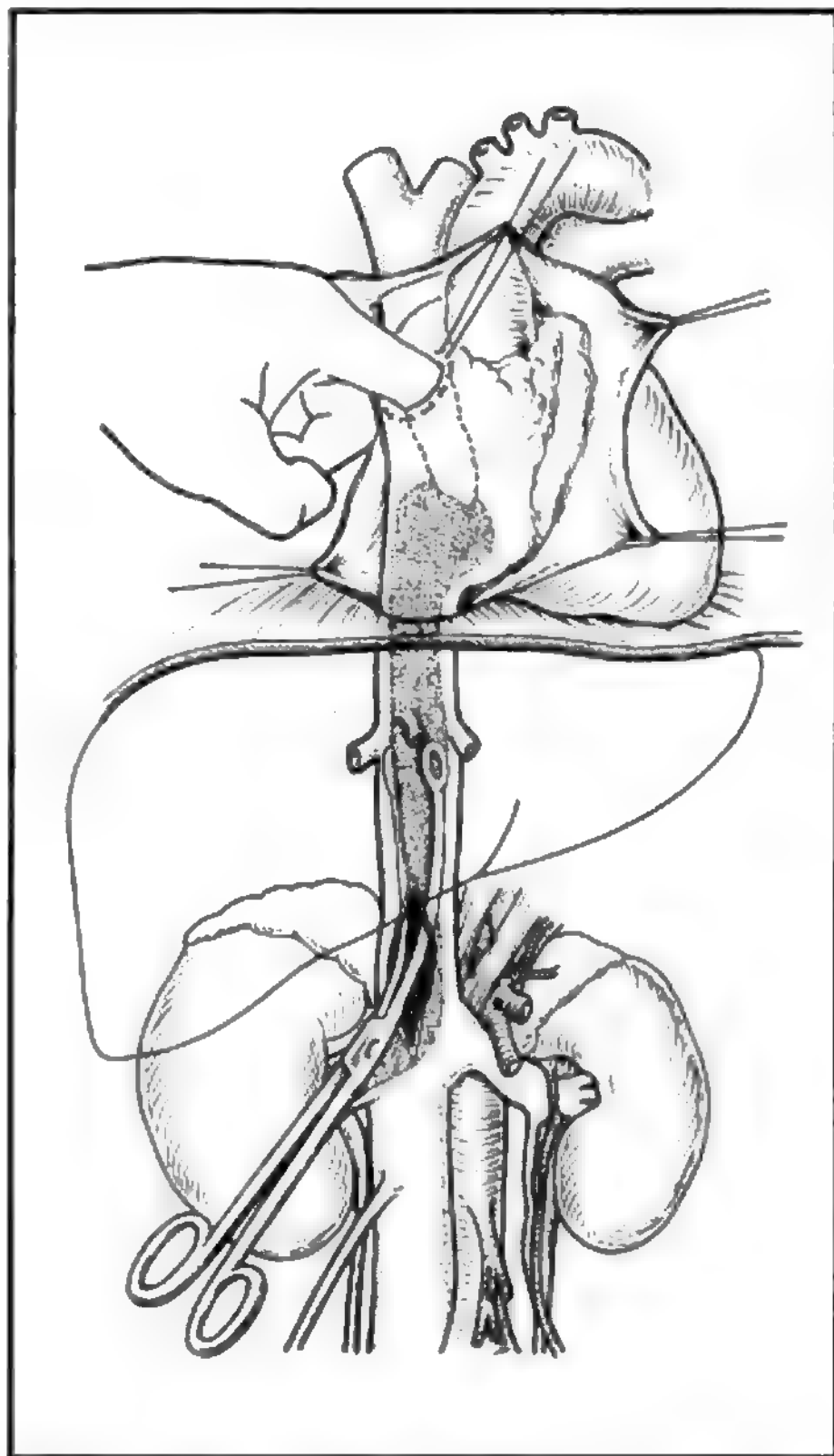



Fig. 10. Caso di trombo neoplastico flottante dalla vena renale destra all'atrio. Per via laparo-sternotomica venne bloccato il trombo dall'alto, con un dito attraverso l'orecchietta, ed estratto dal basso con una pinza ad anelli. (L'impiego di un catetere a palloncino fu giudicato rischioso). Si noti l'estremità superiore del trombo, sporgente in atrio «a batacchio di campana». (*Da Picciocchi, Intonti e Lemmo, 1985, ridisegnata*).

genziale oppure una sutura rasente al piano delle renali senza lasciare un cul di sacco, che diverrebbe trombotico ed embolizzante (fig. 12, *E*).

Ancor più rara è una patologia neoplastica non renale infiltrativa della c., in genere da sarcoma retroperitoneale. Si tratta in genere di un interessamento cavale a sede alta, che esige un grande spazio operatorio, con massima mobilizzazione del fegato ed eventuale accesso misto addomino-toracico e circolazione extracorporea: si vede come l'indicazione all'exeresi si restringa di molto per la complessità dell'intervento e per una poco probabile «radicalità».

Una patologia di più comune riscontro è quella da flebotrombosi agli arti inferiori o alla pelvi, con possibile interessamento iliocavale e rischio assai elevato di embolia polmonare (v. EMBOLIA; POLMONARE ARTERIA*). A questo proposito va precisato che il rischio d'embolia è tanto maggiore quanto più recente è la trombosi, che alla flebografia as-

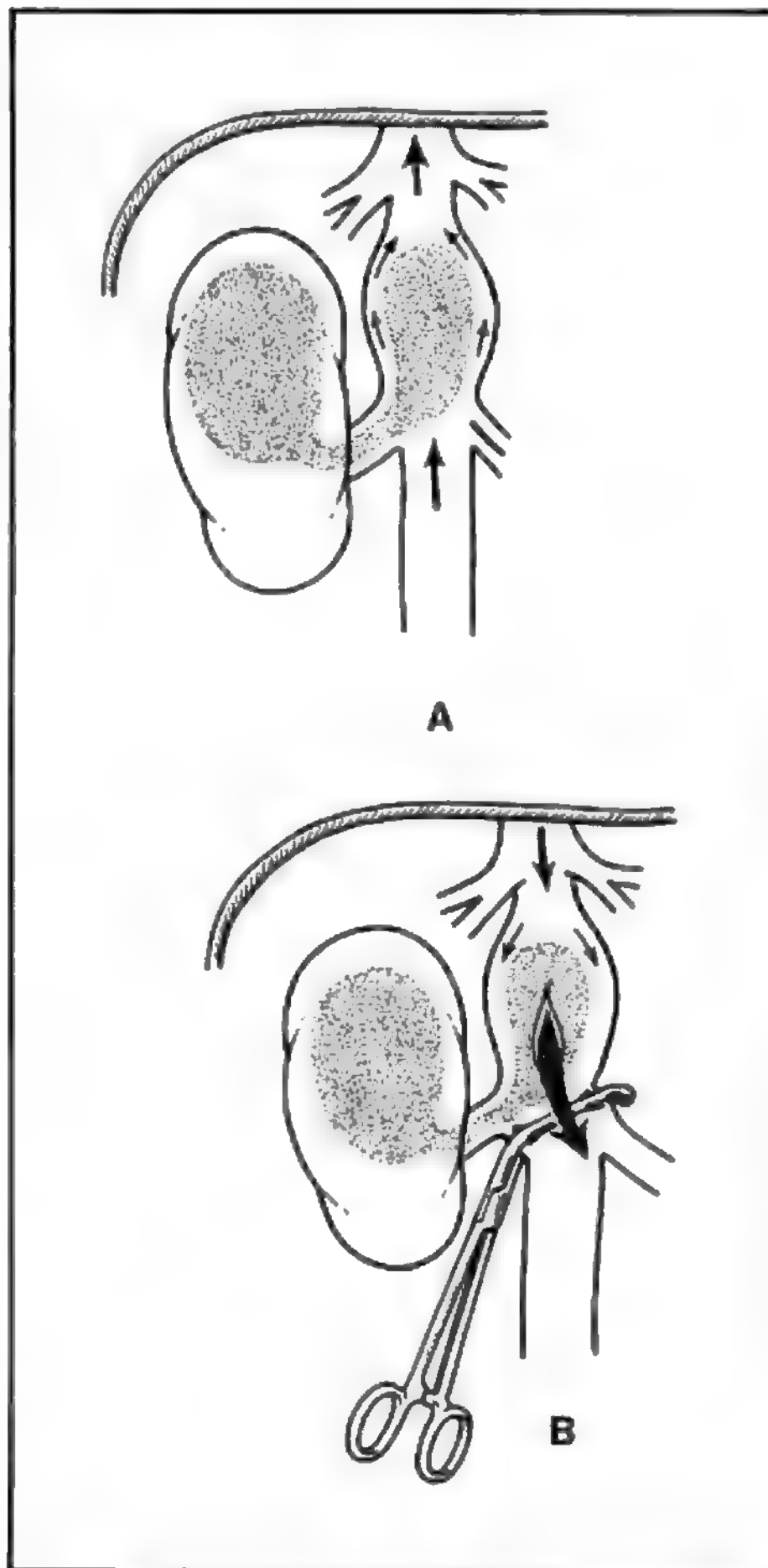



Fig. 11. Schema dell'inversione del flusso cavale per clampaggio a monte. In *A* il flusso è normale, verso l'atrio. In *B* il flusso s'inverte per clampaggio a monte (cioè sulla c. sottorenale e sulla vena del rene sano): in tal modo il flusso favorisce l'estrazione «retrograda» del trombo, per trazione dal basso.

sume l'aspetto «flottante», cioè di trombo non adeso alla parete venosa e pertanto circondato dal mezzo di contrasto (v. sopra fig. 8). Se si tratta di pazienti giovani, in buone condizioni generali, con trombo recente e aggettante solo per breve tratto in c., può essere indicata una disostruzione con catetere a palloncino per via femorale. Quando, invece, vi è una trombosi prolungata in c., o quando si sono verificati episodi embolici, la disostruzione cavale sarà eseguita sotto la protezione di una *clip cavale*, posta per via laparotomica sulla c. immediatamente al di sotto delle renali (fig. 13). In alcuni ambienti chirurgici si fa ricorso

Fig. 12. Resezione cavale per neoplasia. *A*) Resezione tangenziale e sutura a sopraggitto. *B*) Resezione della c. inter-renale e nefrectomia destra: il rene sinistro sopporta l'interruzione della sua vena principale, perché il deflusso si scarica attraverso la gonadica e la surrenalica. *C*) Resezione della c. inter-renale e nefrectomia sinistra: il rene destro deve restare connesso in qualsiasi modo alla c. (per resezione cavale obliqua come nella figura, oppure per reimpianto o per interposizione d'innesto protesico). *D*) Può essere necessario un innesto sostitutivo soprarenale; il sottorenale è sconsigliabile, per il minor flusso. *E*) Resezione della c. sottorenale e semplice legatura, ma senza lasciare un cul di sacco (in tratteggio) perché diverrebbe trombotico e fonte d'embolia.

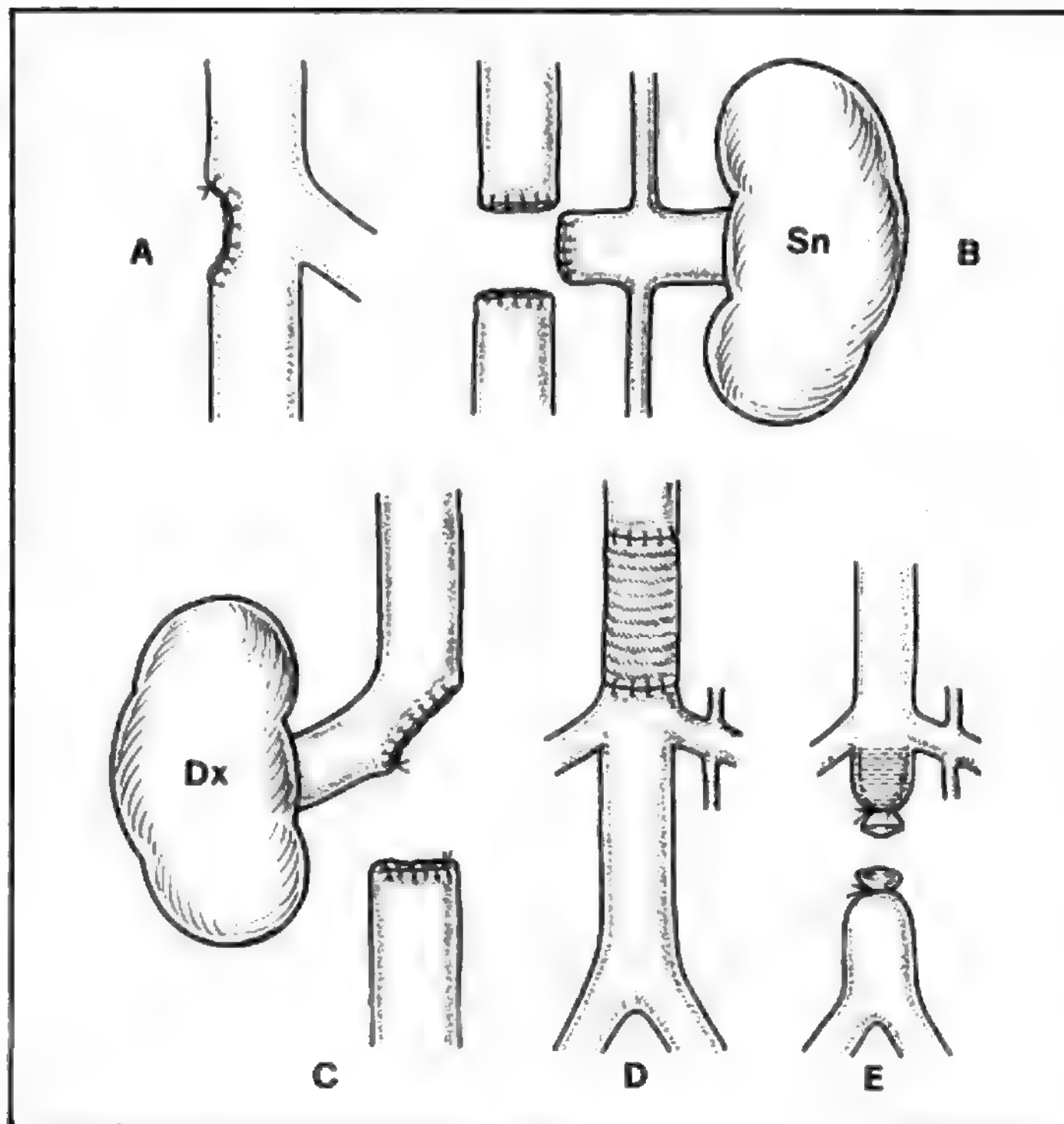



Fig. 13. L'interruzione parziale della c. per via addominale con *clip* di Adams-De Weese (*A*) permette una trombectomia femoro-ilio-cavale senza rischio (*B*).

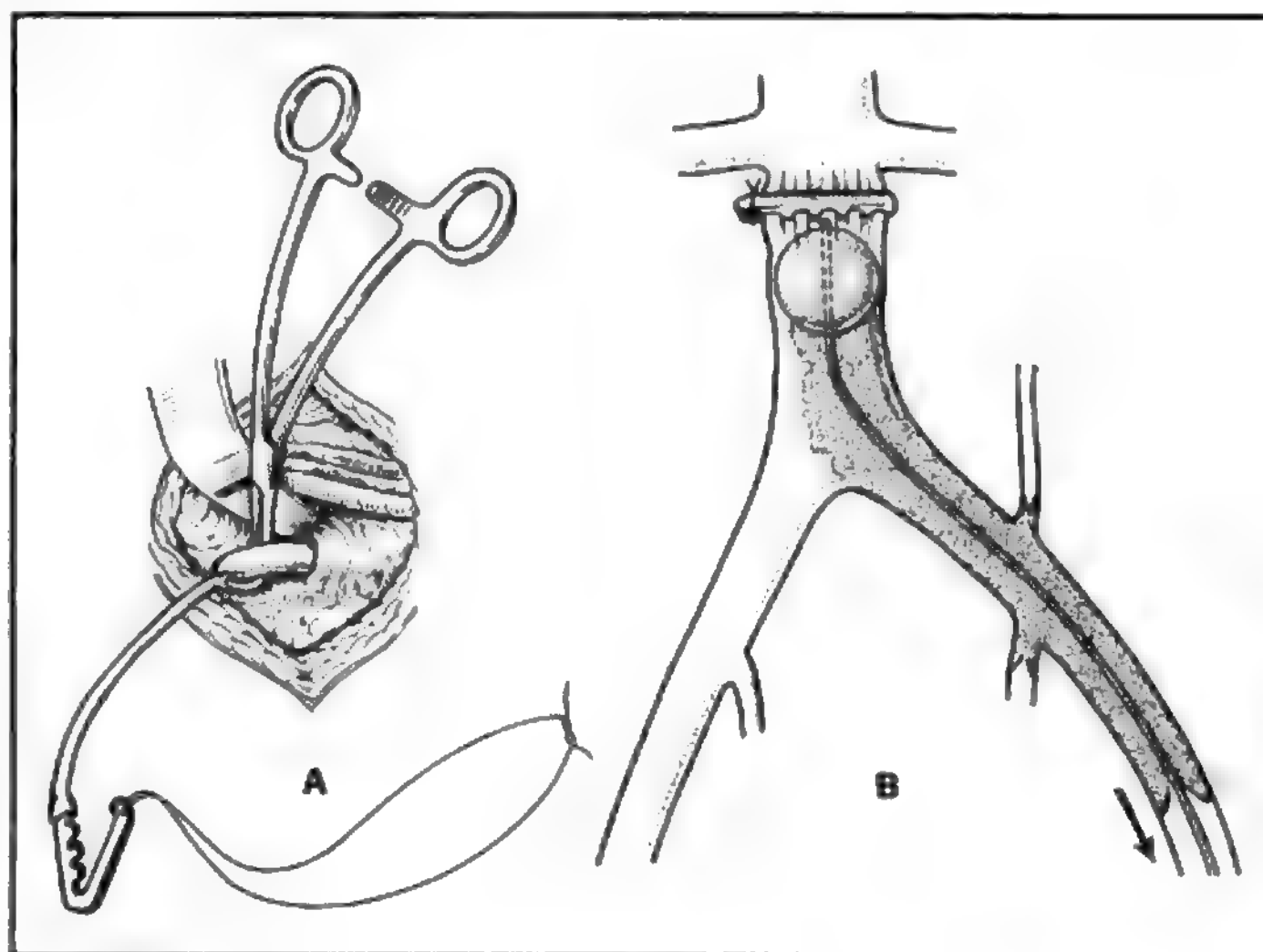
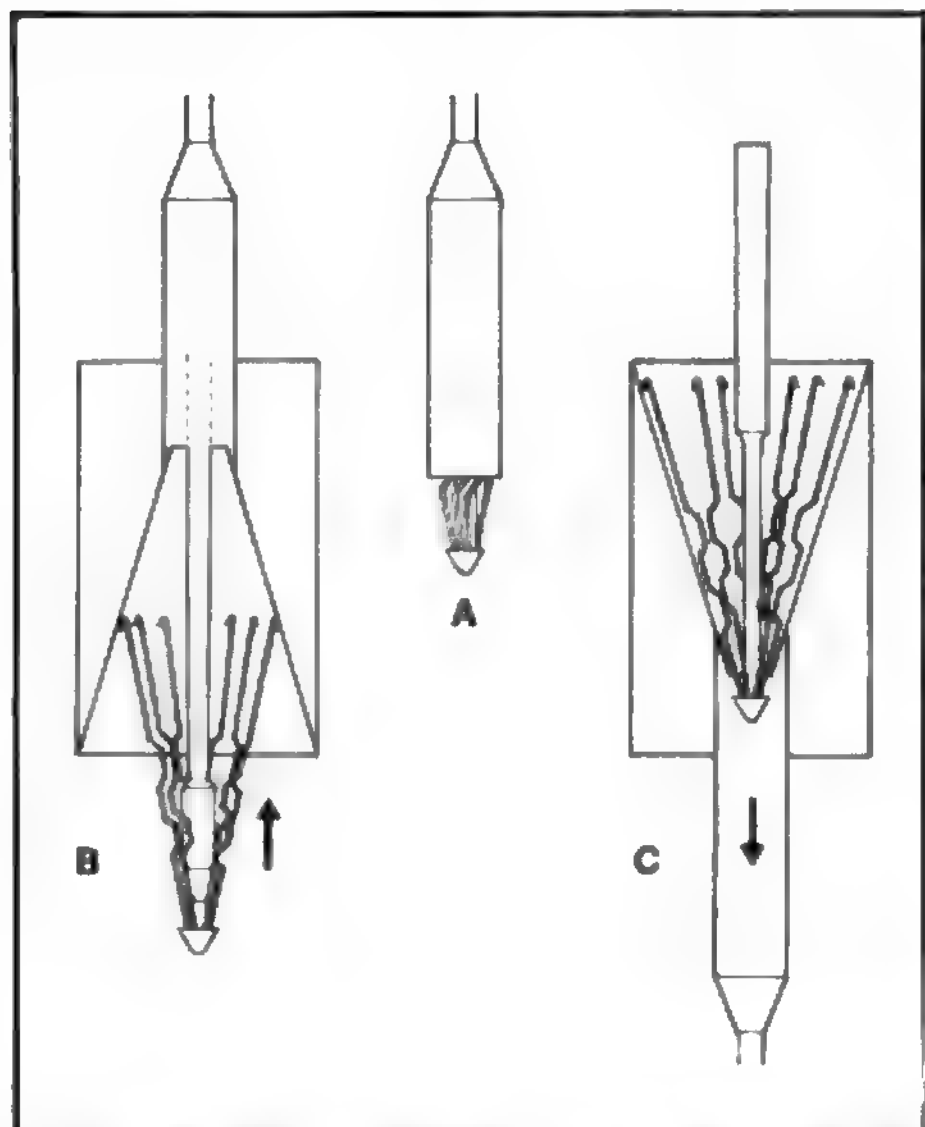



Fig. 14. Filtro cavale di Greenfield: *A*) Filtro ancora chiuso nell'applicatore. *B*) Filtro aperto per retrazione dell'applicatore (transgiugulare) verso l'alto. *C*) Filtro aperto per retrazione dell'applicatore (transfemorale) verso il basso.

come misura supplementare anche al confezionamento di una fistola arterovenosa periferica (ad es., safenofemorale, sul tipo di quelle attuate per emodialisi), per arterializzare e quindi mantenere pervio il tratto venoso disostruito. Vi può inoltre essere un'indicazione alla *clip* indipendentemente dalla trombectomia: ad es., nei pazienti con trombosi non recente o che abbiano presentato episodi di embolia polmonare sotto anticoagulanti, oppure che presentino delle controindicazioni assolute agli stessi anticoagulanti. Un'altra indicazione particolare si ha per una patologia addominale concomitante, come, ad es., per una neoplasia peritoneale o pelvica che per compressione abbia causato la flebotrombosi, e allora il «clippaggio» della c. può divenire un'opportuna misura complementare.

Tuttavia, altre volte la laparotomia può risultare controindicata sul piano generale, come per un'età assai avanzata e con deficit d'organo, o per una grave malattia intercorrente che per la lunga degenza abbia favorito la stessa flebotrombosi. In questi casi il clippaggio per via addominale può essere sostituito da una soluzione «parachirurgica». Si tratta del noto *filtro antiembolia*, da posizionare nella c. sottorenale mediante un catetere transvenoso per via percutanea e in anestesia locale. Un primo filtro cavale, ideato da Mobin-Uddin nel 1969, veniva inserito dall'alto (in genere dalla giugulare interna), sotto controllo radioscopico, fino alla c. sottorenale e ivi aperto a ombrello; ma esso si è dimostrato non scevro da inconvenienti, quali la migrazione in atrio e la lacerazione della c. Oggi si dispone di un filtro perfezionato (di Greenfield: fig. 14), privo dei rischi suddetti e che può inserirsi anche dal basso con apposito catetere guida per via transfemorale, quando l'asse venoso, dalla femorale in su, è libero da trombi, allo scopo di arrestare la migrazione embolica da una flebotrombosi distale (tibiale e poplitea). Per tali motivi, oggi v'è la tendenza a sostituire le indicazioni al clippaggio per via addominale con il filtro di Greenfield per via percutanea.

V. anche: EMBOLIA (V, 1168); POLMONARE ARTERIA (XII, 355); FLEBOTROMBOSI E TROMBOFLEBITI, (VI, 1755); VENE, *interruzione venosa* (XV, 1849).

Bibliografia

AA. Vari, *Actualités de chirurgie vasculaire: Chirurgie de la veine cave inférieure et de ses branches*, 1985, Ed. Expansion Scientifique Française, Paris.
Paletto A. E. ed., *Trattato di tecnica chirurgica*, vol. XIV/2, 1980, UTET, Torino.
Picciocchi A., Lemmo G., D'Ugo D., Chirurgia al limite nel cancro broncogeno. L'interessamento cavale superiore. (Relazione). *Atti Soc. It. Chir. Torac., 19° Congr., Lipari 1984.*
Picciocchi A., Intonti F., Lemmo G., *Intern. Surg.*, 1985, **70**, 159.
Puglionisi A., Di Giovanni V., Camilli S., Cina G., Problemi di terapia chirurgica delle trombosi venose acute degli arti. (Relazione). *Atti Soc. It. Chirurgia, 74° Congr., Roma 1972.*
Puglionisi A., Picciocchi A., Cina G., Snider F., Implicazioni delle vene cave in chirurgia generale. (Relazione). *Atti Soc. It. Chirurgia, 82° Congr., Roma 1980.*
Puglionisi A., Picciocchi A., Granone P., Lemmo G., *Chirurgia del mediastino*, in *Trattato di tecnica chirurgica*, 1983, Piccin, Padova.
Puglionisi A., Cina G., *Chirurgia delle grosse vene*, in Paletto A. E. ed., *Trattato di tecnica chirurgica*, vol. XIV, 1984, UTET, Torino.
Santi L., *Surgery*, 1970, **67**, 852.
Zollikofer C., *Percutaneous Vascular Prosthesis*, Congreso Radiología Vascular Intervencionista, 11 Nov. 1988, Las Palmas.

FILIPPO ASÒLE

CEFALEA [v. vol. III, col. 1290]

SOMMARIO GENERALE

CEFALEA ESSENZIALE O PRIMITIVA

SOMMARIO

Introduzione e generalità

In pochi campi della medicina sono esistiti ed esistono tanti equivoci e malintesi come in quello della *cefalea*. L'equivoco maggiore è scaturito dalla constatazione che alcune c. sono secondarie a un processo espansivo intracranico (cisti, tumore), vascolare intracranico (aneurisma) o extracranico (arterite temporale), infiammatorio meningeo sterile (emorragia sottoaracnoidea) o settico (meningite), o a malattie in genere flogistiche dei seni paranasali (sinusite), oppure ad affezioni oculari (glaucoma) o dentarie (periostiti mascellari).

La possibilità di guarire contemporaneamente con un solo atto, medicamentoso o chirurgico, affezione primitiva e disturbo secondario ha portato il medico alla ricerca, talvolta sin troppo pervicace ed estenuante, di un motivo etiologico per ogni tipo di c. Oggigiorno si sa che esistono c. *secondarie*, o *sintomatiche* (per le quali rinviamo alla col. 1298 del vol. III) e c. *primitive*, o *essenziali*. Come per altre malattie l'aggettivo «essenziale» o «primitiva» è pleona-

stico e quindi può essere sottinteso. Si può perciò parlare semplicemente di c. sia pure specificandone la caratteristica clinica (accessionale, continua, etc.); si aggettiva invece con «secondaria» o «sintomatica» la c. che dipende da una causa obiettivabile.

Giustamente Greppi (1948), il primo che ha affrontato il problema clinico delle c., parla di c. come malattie a relativa autonomia clinica (cioè c. essenziali) differenziandole dalle sintomatiche (cioè c. secondarie). Allorché si parla di c. ci si riferisce quindi a una precisa malattia autonoma, a etiologia sconosciuta, spessissimo a carattere familiare, a patogenesi abbastanza oscura, con caratteristiche cliniche relativamente costanti, con variabile accessibilità terapeutica.

In sostanza le c. secondarie o sintomatiche hanno interesse per le c. essenziali più che altro in funzione diagnostica differenziale. In attesa di una più precisa puntualizzazione etiopatogenetica, la c. può definirsi come un'affezione a decorso usualmente cronico, ad andamento parossistico, discontinuo o continuo, caratterizzata obbligatoriamente da dolore cefalico e facoltativamente, seppure con elevata incidenza, da disfunzioni psicovegetoaffettive.

Fisiopatologia

Nei riguardi dell'evoluzione del pensiero medico sulla fisiopatologia delle c. si possono considerare tre fasi distinte. Durante la prima fase, avviata in Europa da Bing e Pasteur-Valler e poi sviluppata dall'insigne studioso Wolff, l'argomento è stato affrontato per la prima volta con rigore scientifico. Il merito maggiore di Wolff e della sua Scuola è la stesura della mappa dei tessuti e delle strutture, all'interno e all'esterno del cranio, provvisti di terminazioni sensitive e quindi capaci di dolere. Sulla base di queste osservazioni, e forse anche sotto la suggestione della capacità dell'ergotamina di costringere le arterie e contemporaneamente troncare il dolore, Wolff propose la teoria *vascolare-meccanica*, o *secca*; secondo questa teoria, in passato largamente accettata dagli studiosi, il dolore sarebbe provocato dall'urto dell'onda sfigmica sulle pareti atoniche delle arterie.

Gli elementi a sfavore di questa teoria sono risultati più tardi numerosi. In primo luogo, la nitroglicerina provoca c. solo nei cefalalgici e nei soggetti normali ma con anamnesi familiare positiva per c.; ciò suggerisce l'esistenza di una peculiare predisposizione al dolore. Invece, nel normale, la c. si provoca soltanto con vasodilatatori provvisti anche di proprietà algogena diretta, come istamina, bradikinina e prostaglandine. Altri vasodilatatori, come la papaverina e l'eleidoisina, non provvisti di potere dolorifico, non provocano c. nel soggetto normale. Nei cefalalgici possono essere sufficienti dosi minime di tali farmaci per esacerbare la c. La vasodilatazione spontanea e farmacologica invece, di per sé, non è dolorosa nel soggetto normale. Infine, altri vasocostrittori, diversi dall'ergotamina, come la vasopressina e l'angiotensina, non interrompono la crisi emicranica. Si evince pertanto che la vasocostrizione non costituisce il meccanismo fondamentale dell'azione terapeutica dell'ergotamina.

Alla teoria vascolare di Wolff ha fatto seguito la teoria *serotoninica* o *umida* (Sicuteri, 1959). È noto che la serotonina sensibilizza a lungo e notevolmente i nocicettori dei vasi e dei tessuti, potenziando altre sostanze neurovasoattive come la bradikinina e le prostaglandine. La liberazione e la reciproca interazione di queste sostanze, a livello dei vasi dei tessuti sensibili del cranio, potrebbero creare uno stato di iperalgesia e di franco dolore. Data la loro azione di permeabilizzazione sui piccoli vasi, le sostanze neurovasoattive potrebbero avere un ruolo anche nell'edema locale sottocutaneo, non raro nelle crisi dolorose di alcuni tipi di c.

La liberazione di serotonina si verificherebbe anche a livello encefalico, conseguentemente, in via diretta o indiretta, si potrebbero spiegare i fenomeni che accompagnano o precedono l'attacco doloroso, come il vomito (*chemo-trigger-zone*), il brivido, le febbricole o raramente l'iperpiressia (centro termoregolatore), la vasocostrizione-vasodilatazione (centro vasopressore), un transitorio abbassamento del tono dell'umore.

Le recenti acquisizioni nel campo dell'anatomia, della neurochimica e della fisiologia della funzione dolore ci hanno convinto dell'inadeguatezza della suddetta teoria, spingendoci verso la formulazione di una nuova interpretazione fisiopatogenetica che abbiamo definito teoria *centrale* della c. (Sicuteri, 1971).

Tra le molteplici funzioni che ci mettono in contatto con l'ambiente esterno quella nocicettiva è una delle più sofisticate, sia come «invenzione di mezzo» che come «struttura di realizzo». L'«invenzione di mezzo» è quella sensazione penosa o insopportabile, con risonanza anche vistosa sulle funzioni vegetativa ed emotiva, che una qualsiasi *noxa* evoca allorché stimola aree somatiche o viscerali del nostro organismo. Le «strutture di realizzo», che solo oggi si cominciano a individuare, mostrano un'architettura in grado di realizzare quella bilancia «funzione-antifunzione» presente, anche se in termini più elementari, in altri meccanismi biologici.

Il segnale (non ancora dolore), raccolto da recettori specializzati distribuiti ubiquitariamente, arriva alla corteccia cerebrale attraverso i neuroni sensitivi di 1°, 2° e 3° ordine. I neurotrasmettitori coinvolti in questa funzione non sono ancora stati identificati con certezza, anche se la sostanza P sembra svolgere un ruolo fondamentale, soprattutto per ciò che riguarda il passaggio di informazioni dalla periferia al midollo spinale.

La complessa macchina del dolore, oltre all'apparato di trasmissione, si avvale di un altro sistema, filogeneticamente più recente, incaricato di modulare il segnale nocicettivo. Per meglio assolvere questo compito l'apparato modulatore si integra con altri apparati (vegetativo, endocrino, psicoaffettivo) con pronta e costante reciprocità d'influenza. Mentre l'apparato di trasmissione del dolore è rimasto, nell'uomo, rudimentale e rigido nelle sue risposte stereotipe allo stimolo (simile in questo a quello degli animali inferiori), il sistema adibito alla modulazione della trasmissione è sviluppatissimo nei primati. Quest'ultimo sistema avrebbe, in condizioni d'emergenza, lo scopo di rendere l'individuo iposensibile al dolore, in modo che gli stimoli nocicettivi non divengano da strumenti difensivi meccanismi offensivi.

Studi sperimentali hanno evidenziato il ruolo fondamentale svolto dal tandem endorfine (oppioidi naturali)-serotonina nella funzione di controllo del dolore. Si ritiene pertanto che tali sostanze endogene siano i neurotrasmettitori dell'analgesia fisiologica.

La teoria centrale della c., elaborata sulla base di osservazioni cliniche e sperimentali, postula la possibilità di un difetto funzionale, biochimico e neurotrasmettitoriale, dell'apparato modulatore del dolore.

Storicamente questa teoria è scaturita dall'osservazione che pazienti cefalalgici, trattati con la paraclorofenilalanina, un inibitore della sintesi della serotonina, sviluppano, nel 40% dei casi, una sindrome sistemica dolorosa, reversibile con la sospensione del farmaco, ma ripetibile con la risomministrazione. Il dolore agli arti, alla testa, al tronco, alle spalle può essere così intenso da rendere difficili e penosi anche i più elementari movimenti. L'analisi cli-

nica di questi dolori rivela la loro inequivocabile natura centrale.

Il fatto che nel soggetto normale non si sviluppa la panalgia da paraclorofenilalanina è compatibile con il postulato di una fragilità, una vulnerabilità del ricambio serotoninico a livello del S.N.C. e dell'apparato analgesico naturale dei cefalalgici. Verosimilmente questa deficienza monoaminica è strettamente connessa a un'originaria insufficienza del sistema endorfinergico che si serve del sistema monoaminico per indurre analgesia e che, proprio nella fenomenologia clinica della c., trova la sua evidenza più immediata e convincente.

La crisi di c. è infatti dominata da tre ordini di sintomi: *dolore*, *anedonia* e *disautonomia*. Nello stesso individuo questi fenomeni possono avere un'identica, ripetitiva successione cronologica; in differenti soggetti però la cronologia dei tre gruppi di fenomeni può cambiare. In altri termini, si tratta di fenomeni non interdipendenti, ma piuttosto interindipendenti e pertanto legati a un unico movente.

Soltanto il sistema endorfinergico è in grado di controllare contemporaneamente l'edonia, la nocicezione e l'equilibrio vegetativo. È noto infatti che gli oppioidi endogeni, come quelli esogeni, annoverano tra le loro funzioni quella di modulare-inibire, in via indiretta, i neuroni (detti perciò oppioidodipendenti) della sfera vegetativa, nocicettiva e della edonia. Una loro insufficienza cronica o intermittente può pertanto condizionare la triplice disfunzione (ipernocicettiva, anedonica, disautonomica) dell'attacco.

Della implicazione endorfinergica si ha, come riprova indiretta, oltre al documentato calo degli oppioidi endogeni nel liquido cefalorachidiano dei cefalalgici, specie in occasione delle crisi, la stretta analogia, sotto il duplice profilo vegetativo e doloroso, tra la sintomatologia della c. essenziale e la sindrome acuta da astinenza nella morfinodipendenza.

Il tipo e la successione cronologica dei fenomeni vegetativi (sbadiglio, ostruzione nasale, congestione oculare, lacrimazione, senso di freddo con «pelle d'oca» e qualche volta rialzo termico, nausea, vomito, a volte diarrea, oliguria o poliuria) sono, nelle due sindromi, quasi sovrapponibili; le manifestazioni dolorose, benché con diversa distribuzione topografica, riconoscono le stesse anomalie di tipo centrale.

Si può pensare che un difetto cronico (forse genetico) della inibizione oppioide sui neuroni vegetativi e nocicettivi possa provocare un esaurimento dei loro neurotrasmettitori principali (noradrenalina, sostanza P) per cronico «gocciolamento» intrasinaptico, conseguente, appunto, a una incontinenza neuronale da insufficiente inibizione. Si delinea così un quadro di neuroni oppioidodipendenti «poveri» o «vuoti» (tipo denervazione parziale) con conseguente compenso omeostatico rappresentato dalla iperreattività della cellula effettrice su cui il neurone agisce. Questa concettualizzazione è, in fondo, un'estensione della legge di Cannon, originariamente postulata per spiegare la ipersensibilità di compenso, provocata dalla denervazione delle fibre efferenti, in questo caso vegetative, (deefferentazione), alle afferenze, nel nostro caso nocicettive (deafferentazione).

In effetti, l'esistenza di neuroni simpatici oppioidodipendenti «vuoti» è stata dal nostro gruppo comprovata indirettamente, *in vivo*, a livello della giunzione neuromuscolare dell'iride, della vena superficiale della mano e del sistema cardiovascolare (riflesso ortostatico).

Ci si può domandare se, accanto al neurone vegetativo (efferente) «vuoto», si possa proporre la figura del neurone nocicettivo (afferente) «vuoto», caratterizzato anch'esso da iperreattività recettoriale compensatoria (fig. 1).

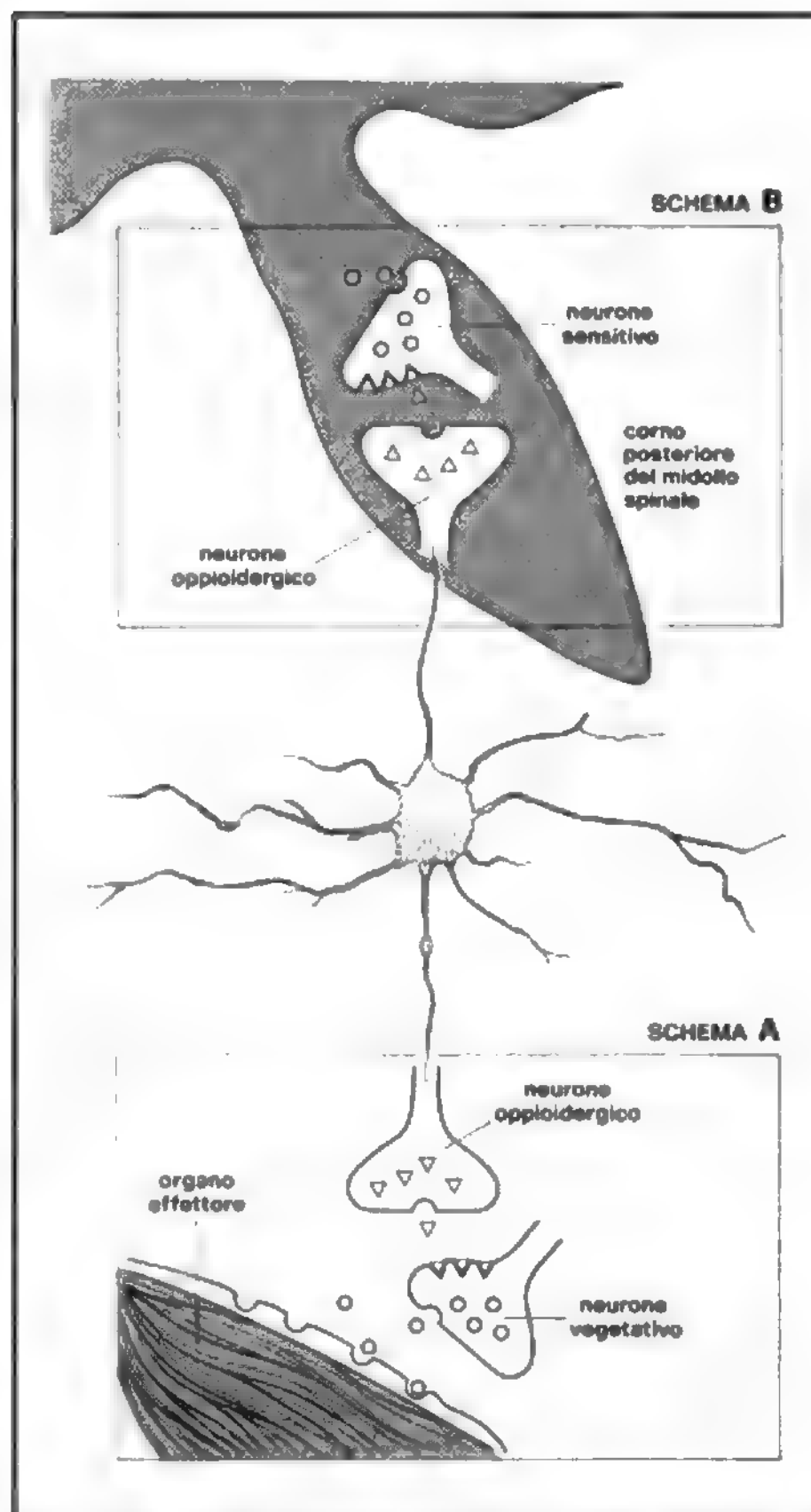
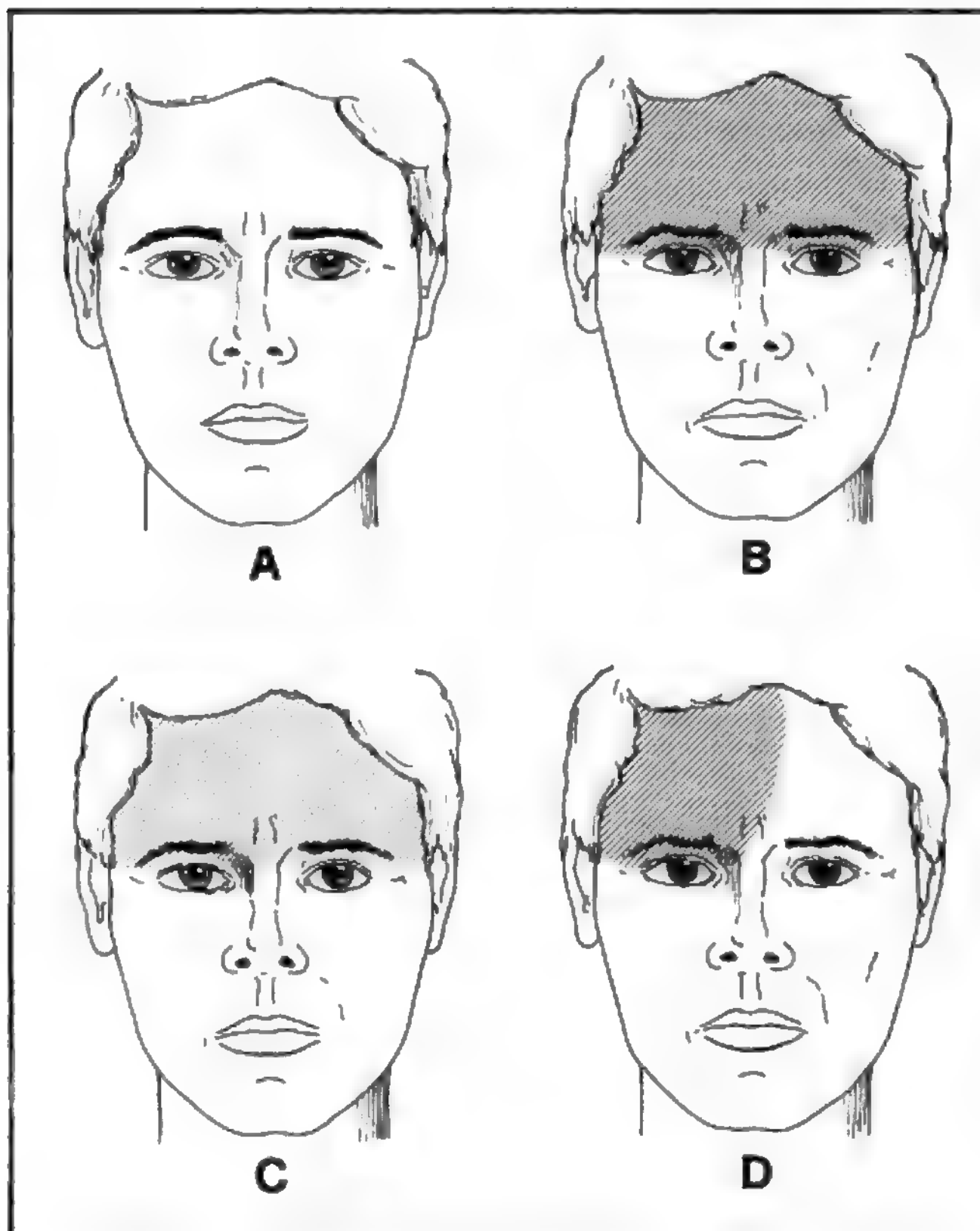



Fig. 1. I neuroni oppioidergici modulano sia l'attività effettrice dei neuroni efferenti, vegetativi (schema A) sia l'attività dei neuroni afferenti, nocicettivi (schema B).

Recenti dati sperimentali hanno indicato la possibilità che il neurone sensitivo, oltre a trasmettere per via ortodromica impulsi dalla periferia al S.N.C., sia in grado, a livello delle terminazioni periferiche, di liberare, per via antidromica, peptidi capaci di regolare funzioni quali la contrattilità della muscolatura liscia, il trofismo tessutale, la secrezione ghiandolare, i processi infiammatori detti appunto neurogenici.

Invero, l'amplificazione nocicettiva appare come il fenomeno più vistoso che emerge dall'esplorazione funzionale del cefalalgico. Essa consiste in una reazione dolorosa esagerata in latenza, intensità e durata, evocata da stimoli sia adeguati che inadeguati, intendendo con i primi, stimoli fisiologicamente nocivi, e, con i secondi, stimoli o condizioni non nocivi o anche fisiologicamente analgesizzanti quali il digiuno, le emozioni, l'eccitazione sessuale. Un test semplice ed espressivo in grado di evidenziare ulterior-

Fig. 2. La somministrazione perlinguale di nitroglicerina induce, nel soggetto cefalalgico (*A*), una reazione dolorosa di lieve entità, dissimile dall'attacco spontaneo e di breve durata (*B*), seguita da un periodo di tempo variabile, durante il quale si registra una notevole attenuazione del dolore (*C*), cui fa seguito un attacco similspontaneo di c. (*D*).

mente questa abnorme reattività algogena è il test alla nitroglicerina, dove la somministrazione di tale farmaco determina nel cefalalgico, inizialmente una lieve cefalea, totalmente dissimile dall'attacco spontaneo, seguita, dopo circa 50 min, da una reazione dolorosa, in tutto sovrapponibile a un attacco spontaneo di c., che s'instaura quando ormai le reazioni vasomotorie sono estinte (fig. 2) e che è completamente assente in soggetti con anamnesi personale e familiare negativa per c. Tale fenomeno può essere spiegato con la presenza di iperreattività postsinaptica (da neurone nocicettivo «vuoto») dei nocicettori, che sarebbero stimolati da quantità anche scarse del neurotrasmettitore liberato a seguito dello stimolo vasodilatatore della nitroglicerina. Ciò giustificherebbe la persistenza della sintomatologia dolorosa anche in assenza dell'effetto vascolare diretto.

Non vi è chi non veda in questa condizione di denervazione nocicettiva funzionale un'assonanza con la *deafferentazione* (DAF) organica, causa di dolori centrali. La DAF può essere traumatica o chirurgica (conseguente a grossolane lesioni anatomiche quali l'amputazione, lo strappamento e la resezione di tronchi nervosi, oppure trattotomie), infettiva (da *herpes zoster*) o tumorale, o anche d'origine autoimmune (sclerosi a placche); può essere inoltre di origine farmacologica (da esaurimento o blocco del rilascio dei neurotrasmettitori). La caratteristica fondamentale della DAF si può pertanto riassumere in una deconnessione delle afferenze nervose dalle strutture periferiche. Solo per esigenze tassonomiche la DAF è stata smembrata nei due corpi della *decentralizzazione* (per lesioni che occorrono a livello del nevrasse, quindi dei neuroni sensitivi di 2° e 3° ordine), e della *DAF propriamente detta* (per lesioni che interessano il neurone sensitivo di 1° ordine e quindi sezioni dei nervi); in realtà il quadro patogenetico e clinico delle due entità nosologiche è assolutamente sovrapponibile. Difatti ambedue sono caratterizzate da dolori non fisiologici (cioè non provocati da stimolazione adeguata dei nocicettori periferici), ma patologici (cioè insorgenti a prescindere da stimolazione dei recettori).

È proprio l'analisi delle caratteristiche del dolore dell'attacco di c. e degli stimoli capaci di scatenare la c. a fornire un ampio numero di analogie tra c. e sindrome deafferentale, analogie che possono aiutare a comprendere la natura della c. stessa.

Le caratteristiche del dolore, sia nella DAF organica che nella c. sono: *a*) evocazione o esasperazione del dolore per

stimoli inadeguati, cioè incapaci di evocare o esasperare il dolore fisiologico (variazioni climatiche, stimoli sensoriali: uditivi, olfattivi) o, ancora, per stimoli fisiologicamente analgesizzanti (stress, emozioni, digiuno, eccitazione sessuale); *b*) iperreazione dolorosa, che consiste in dolore d'intensità paradossale che insorge con una discreta latenza rispetto allo stimolo e permane per lunghissimo tempo oltre la rimozione dello stimolo stesso. Un chiaro esempio di tale iperreazione dolorosa è offerto dal sopramenzionato test alla nitroglicerina che individua le due caratteristiche del dolore da DAF: 1) stimoli inadeguati; 2) iperreazione.

Altri fenomeni che contrassegnano sia la DAF che la c. sono le ipoestesie, le iperalgesie, le parestesie sensitive (senso di gelo, sensazione urente) che non obbligatoriamente si presentano durante il parossismo doloroso.

La DAF è seguita da riarrangiamento anatomofunzionale all'interno delle vie di trasmissione e modulazione del dolore, che trova il substrato sia nella capacità di rigenerazione di connessioni assodendritiche vicarie, che nella capacità, caratteristica anche dei recettori centrali, di proliferare e sviluppare ipersensitività.

Questa plasticità, insieme con la presenza di una iperreattività postgiunzionale indotta per compensazione omeostatica, è verosimilmente all'origine della formazione, lungo le vie sensitive per la conduzione degli stimoli nocicettivi, di foci d'iperattività elettrica neuronale spontanea. Tali foci sono stati ben documentati nella deafferentazione organica, definiti «quasi epilettici» per la stretta somiglianza con i foci riscontrati nel S.N.C. degli epilettici e considerati espressione neurofisioelettrica di uno stato di ipersensitività dei neuroni deprivati di connessioni con la periferia.

Caratteristica di questi foci sensitivi è quella di disseminarsi rostralmente, a partire dal livello deafferentato, raggiungendo così il talamo e la corteccia (fig. 3). La iperattività elettrica dei neuroni deafferentati è spontanea oppure può venir smascherata in conseguenza dell'applicazione di stimoli non dolorosi, quali un semplice pizzicottamento della cute. L'impulso neuroelettrico così generato viene decodificato a livello centrale quale sensazione dolorosa avente le caratteristiche di perversione descritte precedentemente. Ammettendo che la c. riconosca una patogenesi parallela alla DAF organica (si tratterebbe quindi di una DAF funzionale), risulterebbe spiegato il riscontro frequente di alterazioni aspecifiche, ma anche specifiche, sino ad assumere connotati similepilettici, negli EEG dei cefalalgici, fenomeno che altrimenti risulta difficilmente spiegabile, poiché l'epilessia clinica colpisce i cefalalgici con la stessa frequenza della popolazione generale.

La floridezza di sintomi vegetativi contrassegna la DAF funzionale e logicamente la differenzia da quella organica. I fenomeni vegetativi aggiuntivi sono legati alla deefferentazione funzionale dimostrata, come già detto, nel nostro laboratorio, e ampiamente confermata da altri, sia sul substrato irideo che su quello della vena dorsale della mano. Invero, la condizione di neurone vegetativo vuoto, capace di determinare una iperreattività postsinaptica da deefferentazione è, sinora, l'unica teoria in grado di spiegare quasi tutte le manifestazioni vegetative della crisi di c.

La *c. a grappolo* (CAG) è una delle c. più delineate clinicamente. È difatti contrassegnata da: 1) duplice ritmo: circadiano degli attacchi relativamente brevi (20-30 min), durante il periodo del grappolo; circannuale per i grappoli (2-3 ogni anno); 2) stretta lateralizzazione a una emifaccia; raramente la lateralizzazione della CAG è alternante; 3) netta prevalenza per il sesso maschile; 4) localizzazione del dolore a livello del globo oculare con irradiazione temporale e/o mascellare; 5) manifestazioni vegetative intra-

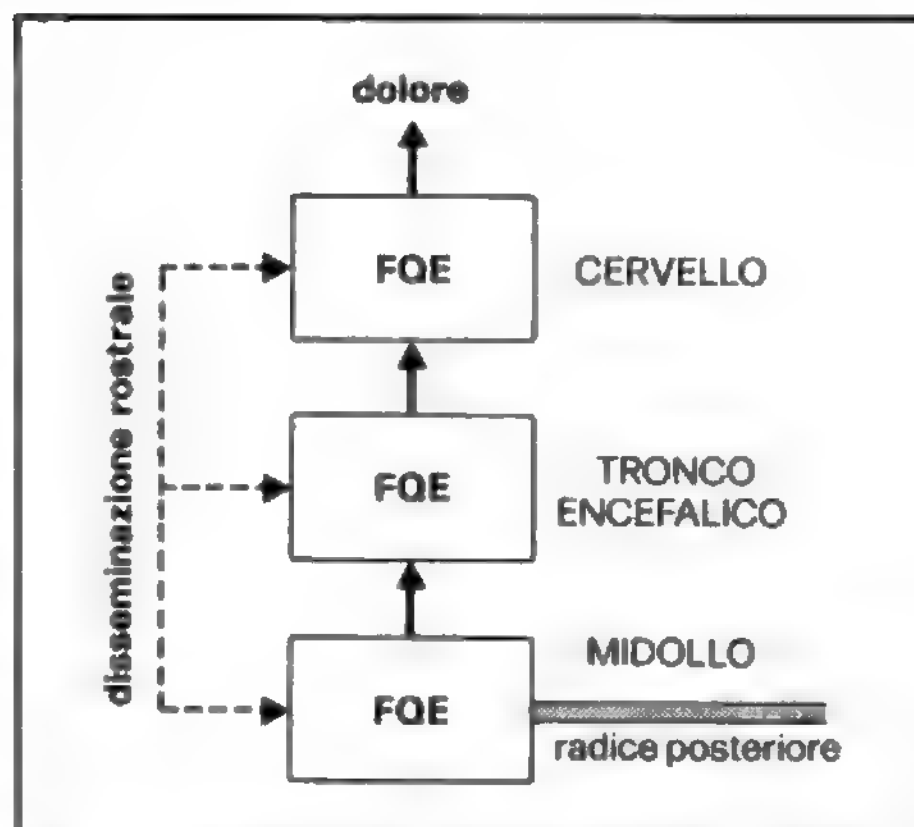



Fig. 3. Le vie di trasmissione del dolore necessitano di un normale afflusso di impulsi sensitivi somatoestesici e nocicettivi per il fisiologico mantenimento delle loro funzioni e del loro trofismo. Interruzioni (deafferentazioni) a qualsiasi livello (neuroni di 1°, 2° o 3° ordine) provocano alterazioni neuroelettriche (foci quasi epilettici [FQE]) che nel tempo vanno incontro a disseminazione rostrale. La maggior parte dei fenomeni nocicettivi dell'emicrania potrebbe essere spiegata da una condizione di deafferentazione «funzionale» in tutto simile alla deafferentazione organica.

extraoculari quali miosi, ptosi palpebrale, lacrimazione, iperemia congiuntivale, rinorrea, ipsilaterali all'attacco. Il fenomeno clinico che definisce il quadro è però il dolore, che può raggiungere livelli d'intensità intollerabile. Anche nel caso di questo particolare tipo di c. si può ipotizzare che il dolore possa derivare da una DAF funzionale e che i descritti fenomeni vegetativi extradolorosi originino da una *deefferentazione* (DEF). Anche in questo caso, come nella c. emicranica, la duplice condizione di DAF-DEF funzionale deriverebbe da una difettosa regolazione da parte dei neuroni oppioidergici sui neuroni sensitivi afferenti e su quelli vegetativi efferenti, caratterizzati dalla oppioidodipendenza.

Nel quadro clinico della CAG è enfatizzata, durante la crisi dolorosa, la caratteristica capacità del nervo sensitivo trigeminale, dimostrata da molti ricercatori nell'animale, di secernere sostanza P, sia ortodromicamente, provocando la trasmissione del segnale doloroso, sia antidromicamente, determinando, a livello oculare, congestione vasale, lacrimazione e miosi. In effetti il ruolo della sostanza P nella miosi ha trovato suffragio in una serie d'esperimenti condotti da molti studiosi sull'animale e, in particolare, è sostenuto da ricerche operate dal nostro gruppo, sull'uomo, *in vivo*, con farmaci (ecotiofato ioduro e analoghi sintetici delle neurochinine) e stimoli fisici (elettrostimolazione transcutanea del nervo infratrocleare). Nel loro complesso queste ricerche suggeriscono che la miosi della CAG non sia legata solo al dimostrato squilibrio tra sistema adrenergico midriatizzante e colinergico miotizzante, ma anche, o soprattutto, a iperreattività del muscolo irideo nei confronti di tachikinine, quali la sostanza P.

In conclusione, la patogenesi delle manifestazioni cliniche di queste malattie dolorosovegetoaffettive, dette c., dovrebbe ricercarsi in una cattiva regolazione dei sistemi neuronali addetti alla modulazione di questi tre canali di funzione (nocicettiva, vegetativa, affettiva), essendo il si-

stema oppioidergico il sistema modulatore implicato. La natura del dolore che si origina da tale condizione sarebbe dunque deafferentale come sostenuto anche dalla specularità del quadro sindromico della c. rispetto a quello della DAF e DEF sperimentali (farmacologicamente indotte).

Classificazione

Ogni classificazione nosologica ha anche lo scopo pratico di indirizzare l'intervento terapeutico. Pertanto un errore d'impostazione nosografica implicherà l'utilizzazione di una terapia scorretta o approssimativa.

I dolori cronici continui o ricorrenti che compaiono in assenza di alterazioni anatomiche o biochimiche grossolane sono usualmente definiti come «funzionali» o «idiopatici». È proprio il dolore «funzionale» o «idiopatico» il sintomo cardinale che giustifica la diagnosi di c.

Sinora la c. mantiene l'etichetta di «malattia idiopatica», a indicare che, nonostante gli sforzi speculativi, il meccanismo d'origine è in gran parte ancor oggi sconosciuto; per questa ragione qualsiasi denominazione quale «vascolare», «muscolotensiva» o «psicogena» risulta essere arbitraria e pertanto non utilizzabile.

D'altra parte, anche se la patogenesi di un dolore è sconosciuta, è comunque possibile ottenere informazioni circa la sua origine dall'osservazione delle sue caratteristiche patognomoniche.

La metodologia nosografica qui proposta si basa sul rilevamento di quelle caratteristiche che inducono a reputare coinvolta l'innervazione sensitiva somatica oppure quella viscerale. In tale modo si possono distinguere tre gruppi di c. sulla base delle strutture anatomiche coinvolte nella genesi del dolore. Tali strutture possono essere intracranicoviscerali (arterie e vene cerebrali, meningi e forse alcune strutture cerebrali) oppure extracranicosomatiche superficiali e profonde (cute, complessi muscolotendinei dello scalpo). Il primario interessamento di un tipo di struttura anatomica e della sua peculiare innervazione impartisce al dolore una fisionomia inconfondibile, essendo difatti il dolore viscerale contraddistinto dalla topografia mal definita, dal florido accompagnamento di fenomeni vegetativi e dalla sensazione di profondo malessere (sensazione d'essere malati), mentre il dolore somatico ha le caratteristiche molto più precise di localizzabilità e praticamente non è accompagnato da nessun fenomeno vegetativo.

Ma, poiché il dolore, quando intenso e ricorrente, tende a «trasferirsi» o, come più frequentemente detto, a «riferirsi», dalle strutture viscerali alle somatiche o, più raramente, dalle somatiche alle viscerali, esso può perdere le caratteristiche di stretta specificità per assumere delle caratteristiche miste o di «transizione». Seguendo quindi le indicazioni fornite dalla fisiognomica del dolore, possiamo distinguere tre grandi categorie di c.: 1) *viscerali intracraniche*; 2) *somatiche extracraniche*; 3) *di transizione* (tab. I).

Questa impostazione nosografica per grandi linee deve essere considerata come una metodologia di «prima frontiera» o di «smistamento» e ha ovviamente il difetto di una supersemplificazione non offrendo alcuna raffinata suddivisione in sottogruppi, per la quale si rimanda alle precedenti classificazioni, ma presenta il vantaggio, non trascurabile, della rapidità di inquadramento per il medico pratico, oltre a permettere un'identificazione dell'entità nosologica basata, non su ipotesi teoretiche, ma su evidenze anatomocliniche.

In questa classificazione l'emicrania deve essere considerata come il prototipo del gruppo delle c. viscerali intracraniche mentre la c. «muscolotensiva» o «psicogena» è prototipica per il gruppo delle c. somatiche extracraniche. I due gruppi risultano definitivamente distinti sulla base di evidenze sperimentali riguardanti l'induzione d'attacchi similspontanei attraverso manovre sia meccaniche che farmacologiche. Difatti le seguenti manipolazioni provocano ed esacerbano la c. viscerale intracranica, ma non hanno nessun effetto induttivo o peggiorativo sulla c. extracranica: 1) lo scuotimento vivace e ripetuto della testa; 2) l'induzione della dilatazione dei vasi sanguigni (correntemente considerati visceri); 3) l'inoculazione intraspinale di bradikinina di sintesi o l'indotta liberazione liquorale di autokinine (derivate dall'attivazione che consegue all'inoculazione di plasma autologo, eseguita a scopo terapeutico di desensibilizzazione dolorifica).

Al contrario, le c. somatiche extracraniche non risentono delle manovre sopra descritte e risultano, a differenza delle prime, spesso accompagnate, in tutto il soma, da diminuzione della soglia dolorifica, evidenziabile anche a seguito di semplice pressione digitale sulle masse muscolari.

Ma la differenza fondamentale tra i due gruppi di c. è costituita dal fatto che, mentre le c. viscerali intracraniche sono, talvolta drammaticamente, sensibili ai trattamenti di profilassi antiemicranica e agli analgesici, le c. somatiche extracraniche sono scarsissimamente sensibili a tali farmaci. In definitiva, questa semplice metodologia nosologica implica di per sé un chiaro indirizzo terapeutico.

Epidemiologia e rischio cefalalgico

Epidemiologia nell'età adulta

Una larga percentuale (il 40%) delle persone sperimenta, nel corso della vita, uno o più attacchi di c.; questi sono per lo più leggeri e transitori e, pertanto, non interferiscono con le normali attività né necessitano di cure specialistiche. Le c. che richiedono un intervento medico sono circa il 10%. La c. viscerale intracranica, la c. somatica extracranica e la c. a grappolo hanno una diversa epidemiologia.

1. *Cefalea viscerale intracranica*. – Per questo quadro il rapporto maschi/femmine varia da 3 a 1 a 6 a 2, almeno nella popolazione generale adulta. Questo tipo di c. è, nel 10% dei casi, invalidante, impedisce cioè l'esplicazione delle normali attività lavorative e la conduzione di normali relazioni sociali. L'età d'insorgenza della c. intracranica si situa tra l'età scolare e i 25-30 anni ed è invece inusuale dopo i 50 anni.

2. *Cefalea somatica extracranica*. – La c. somatica colpisce più le femmine che non i maschi. Come per la c. viscerale l'arco di tempo in cui insorge è tra l'età scolare e i 50 anni. Anche in questo caso tale affezione può essere inabilitante nel 10% della popolazione colpita.

3. *Cefalea a grappolo*. – La c. a grappolo ha una bassa incidenza nella popolazione generale (0,09%). Il rapporto tra c. viscerale intracranica e c. a grappolo, investigato da vari AA., varia tra l'1 a 6 e l'1 a 47. L'età d'inizio più frequente è intorno ai 25 anni e solo nel 20% dei pazienti si registra un esordio della malattia tra i 40 e i 50 anni.

Epidemiologia nell'età pediatrica

Gli studi condotti sull'incidenza della c. nell'infanzia e nell'età prepubere, pur non omogenei tra loro, indicano un'alta incidenza del disturbo, circa il 25%. Sia nei maschi che nelle femmine i primi attacchi di c. sono lamentati dai 6 agli 8 anni. I fattori scatenanti di questi primi attacchi possono essere individuati nelle tensioni emotive e nelle difficoltà legate al'inizio dell'età scolare. Un secondo picco compare, fra i 12 e i 14 anni, nei soggetti di sesso femminile. Questo picco può essere connesso al menarca e correlato alle variazioni degli ormoni pituitari.

L'*emicrania*, la forma più frequente di c. viscerale intracranica, è la c. di più comune riscontro durante l'età infantile e prepubere (85%). Durante questo periodo della vita, al contrario, la c. somatica si osserva raramente. La c. a

TAB. I. QUADRO RIASSUNTIVO DELLA CLINICA DELLE CEFALEE ESSENZIALI

	Sintomi prodromici e di accompagnamento	Fattori scatenanti e/o esacerbanti	Durata del dolore	Tipo e intensità del dolore	Frequenza e tipo delle crisi	Efficacia dei sintomatici e dei profilattici	Comportamento durante l'attacco
Cefalea viscerale intracranica (comprende: emicrania comune, classica, oftalmoplegica emiplegica, oftalmica comitata, etc.)	Disturbi visivi (emicrania classica); disturbi vegetativi e/o affettivi (emicrania comune); coinvolgimento del III nervo cranico (emicrania oftalmoplegica); coinvolgimento aree motorie del S.N.C. (emicrania emiplegica); diffuso interessamento cerebrale (emicrania oftalmica comitata: scotomi, parestesie cheiro-orali, plegie e/o disartria)	Vasodilatazione spontanea e/o provocata; scuotimento della testa; stress; variazioni climatiche e di altitudine	Dalle 12 alle 72 h l'emicrania comune; 5-6 h nella emicrania oftalmica semplice o comitata	Dolore di tipo pulsante (accompagnato dalla sensazione di essere molto malato) Dolore di intensità molto variabile da lieve a inabilitante	Molto variabile: da 1-2 al mese a crisi quasi quotidiane Nell'emicrania classica (o oftalmica) gli attacchi sono spesso raggruppati capricciosamente durante periodi dell'anno, determinando la possibilità di mesi senza crisi	Trattabile con farmaci antiemicranici (metisergide, pizotifene, lisuride, flunarizina, calcioantagonisti, inibitori dell'ACE) Efficacia dei sintomatici (ergotamina, indometacina): relativamente frequente l'abuso di ergotamina o di analgesici Assente la dipendenza da oppiacei (poiché inducono scarso o nessuno miglioramento del dolore)	Immobilità (poiché ogni movimento esacerba il dolore), buio, silenzio (luce e rumori aumentano la sofferenza)
Cefalea a grappolo	Nessun sintomo prodromico Fenomeni di accompagnamento, tutti ipsilaterali al dolore: miosi, iperemia congiuntivale, lacrimazione, ptosi palpebrale, ostruzione nasale o rinorrea, sudorazione del volto	Possibile la induzione farmacologica (con istamina e nitroglicerina)	Da 15 a 60 min	Dolore lancinante e profondo di severa entità	1-2 grappoli all'anno, della durata di 15-90 giorni; più rare le forme croniche	Sensibilità parziale ai profilattici (carbonato di litio, nimodipina, ciproterone acetato, estratto di capsico per via nasale) Sensibilità parziale ai sintomatici (ergotamina, ossigeno, indometacina)	Agitazione psicomotoria anche intensa Durante le crisi dolorose il paziente manifesta profonda intolleranza al dolore sino a denunciare propositi suicidi (mai attuati dato che le crisi hanno durata relativamente breve e pertanto, alla fine della crisi cefalalgica il paziente torna a un comportamento normale)
Cefalea somatica extracranica (emicrania muscolotensiva)	Nessun sintomo prodromico Fenomeni di accompagnamento: costante abbassamento del tono dell'umore	Fattori esacerbanti: talvolta lo stress	Dolore continuo, rara la forma accessionale	Disestesie dolorose di modesta entità (sensazione di cerchio alla testa, sensazione di testa pesante, di gelo o bruciore allo scalpo)	La forma è cronica e non vi sono crisi vere e proprie ma solo oscillazioni del dolore di fondo	Parziale efficacia dei farmaci profilattici (antidepressivi triciclici, IMAO e IMAO + 5-HTP) Inefficaci i sintomatici: rari gli abusatori di sintomatici	Il paziente può indifferentemente stare immobile o muoversi, può anche agitare la testa (accusando senso di sbandamento, ma non di aumento del dolore)

grappolo, che è forma rara anche durante l'età adulta, presenta un'incidenza dello 0,5% tra le c. dell'età pediatrica (v. anche sotto: *cefalea nel bambino*).

Rischio cefalalgico

La conoscenza dei fattori di rischio e la corretta valutazione degli stessi sono aspetti particolarmente importanti, sia nel favorire una diagnosi precoce che nel prevenire la malattia e la riduzione delle capacità di studio e/o di lavoro che a essa sono connesse. D'altra parte, è noto che il trattamento farmacologico delle c. risulta tanto più efficace quanto più precocemente istituito.

Nell'anamnesi patologica di un cefalalgico si riscontrano spesso disturbi quali: cinetosi, vomito ciclico, dolori addominali ricorrenti, vertigini ricorrenti, enuresi, ipersensibilità a stimoli sensoriali quali la luce, i rumori e gli odori, disturbi del sonno. Questi quadri clinici sono considerati, insieme alla familiarità cefalalgica, fattori di predisposizione.

La valutazione del coefficiente di rischio cefalalgico, ottenuta mediante uno studio epidemiologico trasversale, è atta a valutare quale importanza sia da attribuire a ogni singolo fattore di rischio cefalalgico, tra tutti i considerati. Una valutazione di questo tipo, condotta dal nostro gruppo, ha individuato nella anamnesi familiare positiva per c. il fattore di predisposizione più significativo. Infatti, tale fattore è stato riscontrato nell'85% dei casi. Attendibili indici di predisposizione cefalalgica sono risultati anche le cinetosi, il vomito ciclico e i disturbi del sonno.

Oltre ai discussi *markers* clinici esistono anche prove farmacologiche, quali il test con nitroglicerina, atte a svelare la predisposizione cefalalgica. La somministrazione sublinguale di nitroglicerina induce una reazione in due tempi: 1) c. immediata, accompagnata da senso di calore al volto e contrassegnata da caratteristiche cliniche totalmente diverse da un attacco spontaneo di c., la cui insorgenza si registra solo in soggetti cefalalgici o esenti da c. ma con anamnesi familiare positiva; 2) dopo un variabile intervallo di tempo (entro 12 h dalla somministrazione del farmaco), nel 70% dei soggetti cefalalgici e nel 30% dei soggetti sani, ma con familiarità positiva per c., si instaura una c. ritardata, in tutto simile a un attacco spontaneo.

Pertanto, la c. immediata presente dopo somministrazione di trinitrina può aiutare a smascherare il fattore di rischio cefalalgico legato alla familiarità, mentre l'induzione di c. ritardata indica predisposizione individuale alla c.

Farmacologia clinica e terapia

In poche altre condizioni morbose il farmaco, inteso sia come mezzo di esplorazione sia come agente correttivo, ha portato altrettante informazioni e strumenti terapeutici come nelle c. Ciò che più colpisce è il numero e la varietà, sia di struttura molecolare che di meccanismo d'azione, dei farmaci capaci di ottenere lo scatenamento o aggravamento della c. come anche la sua attenuazione o soppressione.

Trattamenti di rinforzo dell'autoanalgesia

Si basano su farmaci, o anche su differenti procedure, capaci di attenuare il postulato difetto dei sistemi naturali antidolorifici, in particolare quelli serotoninergico e oppioidergico. Le metodiche più antiche consistono nello stimolare detti sistemi per via naturale, attraverso l'applicazione, a livello cefalico o extracefalico, di uno stimolo, meccanico o termico, doloroso o subdoloroso. La stessa agopuntura cinese, la laserterapia, o le causticazioni praticate dagli stregoni, mirano a questo scopo, con qualche successo nelle c. di lieve e media gravità, ma con totale insuccesso, e a volte con aggravamento, nelle forme severe e scompensate. Infatti, se i sistemi antidolorifici sono ancora in parte efficienti, possono essere rinvigoriti da questi stimoli; al contrario, se molto compromessi, il procedimento terapeutico sarà inefficace.

Su questo presupposto si basa il trattamento desensibilizzante con *istamina*, applicato dalla nostra Scuola nella c. da data remota. L'istaminoterapia è una sorta di agopuntura biochimica mirata che stimola i nocicettori intracranici provocando c. anche intensa; durante il trattamento, eseguito preferibilmente per infusione venosa giornaliera, si assiste, nei casi favorevoli, a un clamoroso processo di desensibilizzazione dolorifica. Nelle c. scompensate si può assistere al fallimento completo di questa desensibilizzazione e ciò indica un profondo deficit dell'analgesia.

1. *Antiserotoninici*. – Sono i primi farmaci proposti per la profilassi della c. (Sicuteri, 1959). La metisergide, il pizotifene, la metergolina e la ciproeptadina sono state le molecole di volta in volta introdotte in terapia. Questi farmaci, a dosi elevate, nell'animale da esperimento, esplicano un'azione antiserotoninica, mentre, a dosi più basse, vale a dire quelle cliniche, esercitano, nell'uomo, un netto effetto proserotoninico. Essi, infatti, nei soggetti sofferenti di c., dove è presente un difetto neuronale serotoninergico, stimolano i recettori della serotonina situati a livello centrale, producendo analgesia.

La metisergide appare uno dei farmaci più efficaci nella terapia di fondo della c. Non è esente però da importanti controindicazioni, quali ischemia cerebrale, coronarica e renale, a causa della sua azione vasocostrittrice, particolarmente intensa nei cefalalgici, notoriamente iperreattivi alla serotonina.

2. *Precursori della 5-HT*. – Introdotti nella profilassi della c. da Sicuteri, il triptofano e il 5-idrossitriptofano (5-HTP) sviluppano un'azione favorevole in una discreta percentuale di pazienti. Sono particolarmente indicati nell'età evolutiva, anche per la loro azione moderatrice sulla iperreattività, sui disturbi del sonno, sul *pavor nocturnus*, tutti fenomeni che non raramente accompagnano le c. pediatriche e che sono da intendersi come manifestazioni di nocipatia. Il trattamento con 5-HTP deve essere protratto per 1-2 anni, alla dose orale giornaliera, variabile a seconda dell'età, di 50-200 mg.

3. *Antidepressivi triciclici*. – Tra questi composti l'amitriptilina è sicuramente quello dotato di maggiore attività antidolorifica. Questa sua azione è dovuta al blocco della riassunzione sinaptica di 5-HT con effetto finale proserotoninico. Giova senza dubbio al suo effetto antalgico la marcata attività antidepressiva. I suoi benefici sono comunque minori rispetto a composti quali i betabloccanti, i calcioantagonisti e gli antiserotoninici; per tale motivo l'amitriptilina deve essere considerata un trattamento di «spalla» ad altre più attive molecole. Razionale è l'associazione con il 5-HTP.

4. *Inibitori delle monoaminossidasi*. – Come i triciclici, questi farmaci assommano la nota azione antidepressiva a quella antalgica. Ambedue sono legate alla inibizione, a livello mitocondriale, delle monoaminossidasi con il risultato di ridurre la deaminazione ossidativa di monoamine come la 5-HT e la noradrenalina, agenti in senso analgesico a livello centrale. Farmaci di delicatissimo impiego, richiedono rigorose regole durante e dopo l'interruzione del trattamento, da eseguirsi solamente sotto attenta sorveglianza del medico, e possono portare, in alcuni casi di c. refrattaria ad altre terapie, a vantaggi insperati. L'associazione con precursori della 5-HT (triptofano e 5-HTP) ne amplifica l'efficacia. Valgono tutte le ben note controindicazioni di questi farmaci, cui è doveroso rinunciare in mancanza di un'adeguata esperienza.

5. *Inibitori dell'encefalinasi e dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE)*. – Questi agenti terapeutici sono da considerare «sotto osservazione» anche se l'ampia esperienza biochimica e clinica consente di includerli tra i farmaci ormai «ufficialmente» utilizzati nella terapia delle c.

La salvaguardia delle molecole di enkefalina amplifica

l'effetto analgesizzante-euforizzante del trasmettitore. Questo scopo può essere raggiunto inibendo l'enzima (enkefalinasi) che inattiva le molecole in questione. L'enkefalinasi e l'ACE sono enzimi molto simili tanto da essere stati inizialmente ritenuti un'unica entità biologica. Gli inibitori dell'ACE (captopril, enalapril) svolgono, a livello del S.N.C. dell'animale, un'inibizione su entrambi gli enzimi. Questa duplice azione ha giustificato l'applicazione di tali farmaci che, nella nostra esperienza, si sono rivelati capaci di indurre risultati incoraggianti e, talvolta, anche sorprendenti non solo sul decorso della c. ma anche sul tono dell'umore. Questi farmaci vanno somministrati con dosaggio iniziale decisamente basso aumentando lentamente la dose. Le controindicazioni sono ovviamente l'ipotensione arteriosa, le affezioni bronchiali (da ricordare la tosse stizzosa e tormentosa che insorge durante la terapia in alcuni soggetti, specie se broncopatici). Insolitamente si può avere peggioramento della sintomatologia; i vantaggi terapeutici possono manifestarsi tardivamente, anche a distanza di un mese dalla fine del ciclo di trattamento.

6. *Agenti transmetilanti.* – La teoria centrale della c. ha suggerito l'uso della S-adenosil-l-metionina, agente transmetilante coinvolto nel metabolismo di molti neurotrasmettitori tra cui quelli presenti nei sistemi di controllo del dolore quali la dopamina, la serotonina, la noradrenalina. L'S-adenosil-l-metionina risulta essere un buon trattamento di fondo delle c. Inoltre, grazie alla sua buona tollerabilità, permette dei trattamenti anche molto prolungati e l'associazione con altri farmaci ad attività antiemicranica. La sua azione antidepressiva ne fa, inoltre, un trattamento d'elezione nel caso di pazienti cefalalgici che mostrino anche abbassamento del tono dell'umore.

Terapie a meccanismo non definito

1. *Betabloccanti.* – Casualmente introdotti in terapia, questi si sono dimostrati farmaci di notevole efficacia. Il loro punto d'attacco sembra essere centrale. L'effetto tranquillante (quasi costante) e gli indesiderati incubi e allucinazioni notturne (ambedue fenomeni infrequenti) suggeriscono una consistente azione sul S.N.C. Il propranololo, l'atenololo, il pindololo sono tra i più usati. Le controindicazioni sono quelle ben note dell'ipotensione arteriosa, della bradicardia sinusale, dello scompenso cardiaco, dell'asma bronchiale.

2. *Calcioantagonisti.* – Piuttosto discussa la loro efficacia nell'emicrania, vantata dagli AA. statunitensi e meno da quelli europei, sono invece decisamente attivi nella c. a grappolo. Anche a proposito di questi farmaci si discute se il punto d'attacco sia vascolare (a ciò sarebbe relato l'effetto miorilassante sulla muscolatura liscia vasale) oppure centrale neurotropo, sui neurotrasmettitori implicati nella regolazione della funzione nocicettiva (dovuta a inibizione del rilascio di vari neurotrasmettitori, sostanza P e noradrenalina in particolare).

Tra i calcioantagonisti, la flunarizina merita una menzione a parte sia per la sua indiscussa efficacia, sia per il suo debole calcioantagonismo, sia per la difficoltà a definirne i meccanismi d'azione. Possiede molte azioni dei farmaci ad attività centrale usati nelle c. quali l'incremento ponderale e l'aumento dell'appetito, l'astenia e la sonnolenza. È pertanto controindicata (o da usare con cautela) nei soggetti con eccesso ponderale e nei guidatori di automezzi. Comunque può essere efficace anche in minime dosi che non implicano il rischio, pur remoto, di manifestazioni extrapiramidali, che, segnalate da più fonti, sono comunque, in genere reversibili. Anche quest'effetto sottolinea l'azione centrale in particolare sulle monoamine o sui loro recettori centroencefalici.

Più di recente è stato sperimentato, con un certo successo, l'impiego della nimodipina, un calcioantagonista appartenente al gruppo delle diidropiridine, che ha la capacità di passare la barriera ematoencefalica.

Sintomatici

Farmaci preziosi per interrompere le crisi di c., di per sé dannose anche per le ripercussioni che mostrano, a lungo termine, sulla funzione mnesica e sul tono dell'umore, sono altresì rischiosi per la relativa facilità alla induzione della sintomaticodipendenza, come sarà discusso più oltre.

L'*ergotamina*, somministrata per via orale, rettale o parenterale è, tra i sintomatici, il farmaco più importante anche su un piano teorico; infatti, pur essendo il più potente analgesico contro il dolore emicranico e nella CAG, non è affatto analgesico negli altri tipi di dolore cefalico. Conoscerne quindi il meccanismo d'azione significa avere una chiave interpretativa del meccanismo patogenetico della emicrania.

Una supersemplificazione del problema, di per sé complesso, è quella di attribuire l'interruzione, non di rado spettacolare, del dolore, alla vasocostrizione che l'alcaloide induce. Oggigiorno, però, si pensa che l'ergotamina corregga le crisi di deficit serotoninico, a livello del sistema autoanalgesizzante, le quali determinerebbero l'accesso doloroso. È noto, infatti, che l'ergotamina potenzia, nell'uomo, a dosi cliniche, l'azione della 5-HT, manifestando, quindi, la sua attività proserotoninica.

Tuttavia l'uso prolungato di questo farmaco facilita l'entrata del paziente nell'ergotaminodipendenza. Inoltre la sua ben nota azione di stimolo sui centri del vomito aggrava la frequente emesi che si accompagna alle crisi di c.

Dato il suo marcato effetto vasocostrittivo il farmaco è controindicato in situazioni di ischemia latente, o manifesta, cardiaca o cerebrale. Allorché somministrata non all'inizio della crisi, ma in pieno attacco, l'ergotamina può provocare fenomeni ipotensivi fino alla lipotimia; questo fenomeno paradosso (il farmaco è un potente vasocostrittore) sottolinea la complessità dei meccanismi d'azione, soprattutto a livello centrale, di questo derivato segalico.

L'*indometacina* è un analgesico non steroideo, la cui molecola indolica è strutturalmente analoga a quella dell'ac. 5-idrossindolacetico, metabolita della 5-HT. Il suo uso come antiemicranico è stato proposto da Sicuteri *et al.*, nel 1964, che ne hanno individuato anche l'azione vasocostrittrice a livello cefalico. La sua efficacia è pari a quella dell'ergotamina ed è somministrabile tanto per via orale e rettale che parenterale. Particolarmente utilizzata è l'associazione con un antiemetico e con caffeina. Tra le sue principali controindicazioni sono le affezioni ulcerative dell'apparato gastroenterico con particolare riguardo alla duodenite erosiva. Come l'ergotamina, l'indometacina è tanto più efficace e tollerata quanto più precocemente somministrata.

La sintomaticodipendenza

Si manifesta con uno stato di moderata c. quotidiana che i pazienti emicranici si procurano con l'assunzione di massicce quantità di analgesici. La dipendenza è in parte psicologica (timore di rimanere scoperti nei confronti dell'attacco emicranico sempre «in agguato»), ma soprattutto fisica.

La dipendenza si crea, nel decorso di un'emicrania, quando gli attacchi superano una certa frequenza (a giorni alterni o quasi) e l'uso di sintomatici si fa quindi sempre più pressante. Questa condizione è superata con grande difficoltà a domicilio (80% di insuccessi), più facilmente (30%

di insuccessi) in ospedale, anche per motivi di ambiente e sorveglianza.

La disassuefazione è indispensabile per tre motivi: *a*) psicologico: il paziente realizza, come ulteriore handicap, questa sua dipendenza verso farmaci che oltretutto ritiene dannosi; *b*) tossicologico: possibilità, invero non frequente, di gravi danni al fegato, ai reni, all'apparato gastroenterico. Nel caso poi dei derivati segalici è probabile la comparsa del quadro clinico di ergotismo; *c*) terapeutico: una pesante sintomaticodipendenza fa fallire, per motivi non chiari, qualsiasi terapia di fondo che può, invece, dimostrarsi efficace a dipendenza superata.

L'astinenza acuta dura 10-15 giorni, durante i quali un trattamento mirato riesce costantemente ad attenuare anche le più gravi manifestazioni. Talvolta queste sono però così drammatiche (c. intensissima, vomito incoercibile, diarrea, disidratazione, stato confusionale fino al collasso) da far rinunciare al tentativo di disassuefazione. La ricaduta, presente nel 30% dei casi, è facilitata dal ritorno del paziente ai ritmi della vita quotidiana; si ritiene per questo utilissimo, quando possibile, un periodo di 30-60 giorni di allontanamento del paziente dal proprio ambiente.

Farmaci sotto osservazione

Ci si riferisce qui, a scopo informativo, ad agenti potenzialmente terapeutici, già passati alla sperimentazione umana in Centri di Farmacologia Clinica. Ne ricorderemo quattro, tre dei quali proposti e studiati presso il nostro Istituto.

1. *GR 43175*. – Questo farmaco proserotoninico agisce verosimilmente stimolando i recettori centrali della 5-HT ed è stato recentemente proposto e studiato.

2. *Ciproterone acetato*. – Per l'elevata (80% circa) preferenza della CAG per il sesso maschile, nonché per le importanti interazioni tra testosterone e oppioidi endogeni a livello centrale, è stato sperimentato, nelle forme gravi o irriducibili di questa malattia, il ciproterone acetato, un agente antiandrogenico. I primi risultati indicano che il ciproterone ha un'efficacia paragonabile a quella del litio e dei calcioantagonisti. Tuttavia la riduzione o soppressione, sia pure momentanea, della *libido*, che si verifica nei soggetti trattati, consiglia l'uso di questo farmaco solo in caso di resistenza alle terapie classiche.

3. *Naloxone*. – È noto come la somministrazione cronica di un farmaco antagonista di un dato trasmettitore faccia aumentare la funzione specifica recettoriale delle cellule bersaglio (*upregulation*). Recenti studi mostrano come questo fenomeno interessi i recettori oppioidi dell'animale da esperimento e, da preliminari osservazioni, anche dell'uomo. Infatti la somministrazione cronica di naloxone, antagonista oppioide, oltre a determinare una condizione di ipersensibilità dei recettori oppioidi iridei, induce un miglioramento della c., che potrebbe essere interpretato come dovuto a un potenziamento dell'analgesia oppioidodipendente.

4. *Capsaicina*. – La reserpina è capace di ridurre drasticamente il contenuto di trasmettitore, soprattutto dei neuroni vegetativi, così la capsaicina (potentissimo principio attivo estratto dal peperoncino ungarico) induce una deplezione di sostanza P e di altre tachikinine dai neuroni sensitivi. Questi neuromediatori, oltre alla funzione afferente di conduzione delle sensazioni, sembrano possedere una funzione efferente coinvolta nella regolazione di fenomeni quali la dilatazione e la permeabilizzazione dei vasi, la secrezione ghiandolare, la miosi, l'infiammazione, detta appunto neurogenica. La capsaicina quindi agirebbe alterando entrambe queste funzioni. Partendo dall'ipotesi, recentemente proposta da uno degli AA., che la sintomatologia della CAG, sia nel suo aspetto di dolore parossistico che nelle sue manifestazioni cosiddette vegetative, sia dovuta a un'iperreattività dei recettori periferici e centrali per la sostanza P, per la terapia di questa affezione è stata proposta una desensibilizzazione con applicazioni quotidiane di capsaicina per via nasale che ha prodotto remissioni, a volte parziali, a volte durature, della sintomatologia di forme anche drammatiche di CAG.

Bibliografia

Ad Hoc Committee on Classification of Headache, 1962, **179**, 717-718.
Anselmi B., Buffoni C., Curradi C., Del Bianco P. L., Sicuteri F., *Monogr. Neural Sci.*, 1976, **3**, 115-123.
Anselmi B., Baldi E., Casacci F., Salmon S., *Headache*, 1980, **20**, 294-299.
Del Bene E., Poggioni M., Principe L., Gori Savellini S., in Rizzi R., Visentini M. eds., *Headache in Children: Clinical, Psychological and Pharmacological Aspects*, 1983, Piccin-Butterwards, Torino, pp. 307-338.
Fanciullacci M., *Headache*, 1979, **19**, 8-13.
Fanciullacci M., Michelacci S., Curradi C., Sicuteri F., *Headache*, 1980, **20**, 99-102.
Fanciullacci M., Pietrini U., Gatto G., Boccuni M., Sicuteri F., *Cephalalgia*, 1982, **2**, 135-144.
Fanciullacci M., Pietrini U., Boccuni M., in Critchely M., Sicuteri F., Gorini S. eds., *Advances in Neurology*, 1982, vol. 33, Raven Press, New York, pp. 365-367.
Gatto G., Caleri D., Michelacci S., Sicuteri F., *Int. J. Clin. Pharmacol. Res.*, 1986, **6** (1), 15-17.
Genazzani A. R., Nappi G. *et al.*, *Pain*, 1984, **18**, 127-185.
Goldenshon E. S., *Res. Clin. Stud. Headache*, 1976, **4**, 118-128.
Lembeck F., Donner J., Bartho L., *Eur. J. Pharmacol.*, 1982, **52**, 171-176.
Lenz F. A., Tasker R. *et al.*, *Pain*, 1987, **31**, 225-236.
Levitt M., *Appl. Neurophysiol.*, 1988, **51**, 128-135.
Messing R., Lytle L., *Pain*, 1977, **4**, 1-3.
Muller-Schweinitzer E., Rosenthaler J., *Eur. J. Pharmacol.*, 1983, **89**, 1-8.
Peatfield R. C., Fozard J. R., Clifford Rose F., *Headache*, in Clifford Rose F. ed., *Handbook of Neurology*, 1986, vol. 4 (48), Elsevier, Amsterdam, pp. 173-241.
Pinsky C., Sheldon J. K., La Bella F., *Life Sci.*, 1975, **16**, 1785.
Procacci P., Zoppi M., Maresca M., in Cervero F., Morrison I. F. B. eds., *Visceral Sensations Progress in Brain Research*, 1986, Elsevier, Amsterdam, pp. 21-28.
Raskin N. H., *Headache*, 1988, Churchill Livingstone, New York.
Sicuteri F., *Int. Arch. Allergy*, 1959, **15**, 300.
Sicuteri F., *Pharmacol. Res. Commun.*, 1971, **3**, 401-407.
Sicuteri F., *Headache*, 1978, **17**, 253-257.
Sicuteri F., Anselmi B., Curradi C. *et al.*, in Costa E., Trabucchi M. eds., *The Endorphines Advances in Biochemical Psychopharmacology*, 1978, vol. 18, Raven Press, New York, p. 363.
Sicuteri F., Del Bianco P. L., Anselmi B., *Psychopharmacology*, 1979, **65**, 256-269.
Sicuteri F., *J. Drug Res.*, 1980, **11**, 33-38.
Sicuteri F., *Cephalalgia*, 1981, **1**, 229-232.
Sicuteri F., Panconesi A. *et al.*, *Cephalalgia*, 1983, **3**, 139-142.
Sicuteri F., *Headache*, 1985, **25**, 447-451.
Sicuteri F., Del Bene E., Poggioni M., Bonazzi A., *Headache*, 1987, **27**, 180-185.
Sicuteri F., *Clin. J. Pain*, 1987, **3**, 63-80.
Sicuteri F., Anselmi B., Curradi C., Michelacci S., in Costa E., Trabucchi M. eds., *Advances in Biochemical Psychopharmacology*, 1987, vol. 18, Raven Press, New York, pp. 363-366.
Sicuteri F., Nicolodi M., Fusco B. M., in Olesen J., Edvinsson L. eds., *Basic Mechanism of Headache*, 1987, Elsevier, Amsterdam, pp. 275-286.
Sicuteri F., Fusco B. M., Marabini S., Fanciullacci M., *Res. IRCS Med. Sci.*, 1988, **6**, 33-34.
Sicuteri F., *Int. J. Clin. Pharmacol. Res.*, 1988, **8** (1), 21-14.
Spillantini M. G., Geppetti P., Fanciullacci M., Michelacci S., Lecompte J. M., Sicuteri F., *Eur. J. Pharmacol.*, 1986, **125**, 147-150.
Tasker R. R., in Wall P. D., Melack R. eds., *Textbook of Pain*, 1984, Churchill Livingstone, Edinburgh, pp. 119-132.
Terenius L., in Wall P. D., Melzack R. eds., *Textbook of Pain*, 1984, Churchill Livingstone, Edinburgh, pp. 133-141.
Welch K. M. A., Gaudet R., Chabi W., *Headache*, 1977, **17**, 145.
Wolff G. H., *Headache and Other Head Pains*, 1963, Oxford Univ. Press, New York.
Zimmermann M., in Bonica J. J. ed., *Advances in Pain Research and Therapy*, 1979, vol. 3, Raven Press, New York, pp. 3-32.

FEDERIGO SICUTERI, MARIA NICOLODI
E MASSIMO ALESSANDRI

CEFALEA NEL BAMBINO

SOMMARIO

Introduzione

In età evolutiva la c. rappresenta il disturbo più frequente: 1 bambino su 4 ne soffre più volte all'anno ed è stato calcolato che circa l'85% dei bambini abbia sperimentato almeno una volta il dolore cefalico. Come nell'adulto, la c. può essere il sintomo di un'affezione neurologica o sistemica (*c. sintomatica*, o *secondaria*), fatto questo che si verifica nel 15-20% dei casi, oppure un disturbo a sé stante (*c. essenziale*, o *primaria*) come avviene nel restante 80-85% dei casi.

Nel presente articolo saranno trattati in particolare quegli aspetti del dolore cefalico che più interessano l'età evolutiva. Nei suoi aspetti più generali, comuni all'adulto e al bambino, il tema è trattato nell'articolo precedente cui si rimanda.

Classificazione

I problemi legati alla classificazione delle c. dell'età evolutiva e in particolare delle c. essenziali sono molteplici e non del tutto risolti. Ciò perché assai spesso si affronta il problema in un'ottica adultomorfica che, viceversa, non sempre è applicabile all'infanzia.

Cefalea sintomatica

La c. può presentarsi come sintomo nel corso di affezioni del sistema nervoso o di altri distretti o apparati. Nelle tabb. II, III, IV, V sono riportate le cause più comuni di c. sintomatica.

Cefalea primaria

L'*incidenza* di questa forma è molto discussa e varia comunque moltissimo a seconda dei diversi AA., dal 16 al 90% delle popolazioni infantili studiate. Questa discrepanza, apparentemente irrealistica, dipende dalle diverse modalità di raccolta dei dati. Si può comunque affermare che circa il 25-30% della popolazione infantile, senza prevalenza di sesso, soffra di c. più volte all'anno e questi dati sembrano confermati in Italia e all'estero. Circa il 50-70% dei bambini sofferenti di c. primaria hanno un genitore affetto, in particolare la madre.

Per quanto concerne la *classificazione* di questa forma di c. nell'età evolutiva, esistono tuttora numerosi problemi. La maggior parte degli AA. si rifà agli stessi criteri validi per l'adulto e in particolare alla classificazione della *World Federation of Neurology Research Group on Migraine and Headache*, del 1961, revisionata di recente dal Sottocomitato dell'*International Headache Society* (Firenze, 1987). Quest'ultima revisione presenta un'ampia elasticità di definizione e si avvicina maggiormente alle forme tipiche dell'età evolutiva (tab. V).

Da un punto di vista cronologico si possono distinguere: *a*) *c. ricorrenti o accessionali* (75%); *b*) *c. croniche* (4%); *c*) *c. cronicizzate* (20%); *d*) *c. a grappolo* (1%).

TAB. II. CEFALEA NELLE MALATTIE DI INTERESSE NEUROLOGICO E NEUROCHIRURGICO

Disturbo	Caratteristiche della cefalea	Sintomi di accompagnamento
Trauma cranico	A) Insorgenza acuta: diffusa o riferita alla sede di un'eventuale frattura, tende a diminuire col passare dei giorni	Vomito, segni di ipertensione endocranica
	B) Insorgenza tardiva: diffusa «a cappa», talora pulsante, maggiore al risveglio, tende a diminuire durante la giornata; aumenta con lo sforzo fisico e la concentrazione	Vertigini o sbandamento, insonnia; diminuzione della efficienza fisica, intellettuale e della memoria; ansietà somatizzata Nei bambini piccoli: enuresi, *tics*, crisi di collera e turbe della vigilanza
Processi espansivi endocranici	Cronica o ricorrente di tipo gravativo, diffusa o a sede bifrontale; prevalentemente a comparsa mattutina con esacerbazioni durante il giorno	Irritabilità, cambiamento della personalità Incostantemente: vomito, papilla da stasi e deficit neurologici
Idrocefalo cronico	Cronica o ricorrente, gravativa, diffusa o a sede bifrontale	Vomito, decadimento mentale, perdita della memoria, calo del *visus* Possibile associazione con sindrome endocrina
Ipertensione endocranica benigna	Continua, gravativa, diffusa	Vomito, edema della papilla
Meningiti acute	Insorgenza acuta, molto intensa, diffusa	Vomito, perdita di coscienza, segni ipertonicoantalgici, febbre
Meningiti croniche	Continua, diffusa o a prevalente sede frontale od occipitale; aumenta con gli sforzi	Variazioni dell'umore; diminuzione della concentrazione, scadimento fisico e mentale Incostantemente: vertigini, sonnolenza, inversione del ritmo sonno-veglia
Ascesso cerebrale	Insorgenza acuta, dolore diffuso	Deficit neurologici focali, sonnolenza, iperpiressia, fotofobia. Possibili alterazioni della coscienza e sindrome da ipertensione endocranica

TAB. III. CEFALEA IN ALCUNE PATOLOGIE DI INTERESSE INTERNISTICO

Disturbo	Caratteristiche della cefalea	Sintomi di accompagnamento
Febbre	Cefalea senza caratteristiche peculiari	
Allergie	Cefalea di tipo emicranico	Dolori addominali, diarrea, flatulenza, rinite, asma, eczema, disturbi dell'accrescimento
Broncopneumopatie croniche ostruttive	Cefalea mattutina	
Sindromi di apnea nel sonno e sindromi di ipoventilazione alveolare	Cefalea mattutina	Nausea, russare nel sonno, polienuresi notturna, sonnambulismo, astenia, sonnolenza diurna, abulia, scarso accrescimento corporeo e scarso rendimento scolastico
Cardiopatie cianotizzanti	Cefalea frequente, vascolare, pulsante, diminuisce con il riposo, aumenta con l'attività fisica	
Ipoglicemia	Continua, pulsante, olocranica	Senso di fame, sudorazione fredda, pallore, confusione mentale, nausea, vomito, dolori addominali, astenia, apatia, irritabilità, debolezza muscolare, disturbi visivi, oppressione precordiale
Ipercalcemia	Media intensità, olocranica, sorda	Astenia, ipotonia muscolare, ipertensione, diminuzione dell'appetito, stipsi, poliuria, polidipsia, prurito, bradi-tachicardia

TAB. IV. CEFALEA NELLE MALATTIE DI INTERESSE OTORINOLARINGOIATRICO E OCULISTICO

Disturbo	Caratteristiche della cefalea	Sintomi di accompagnamento
Riniti e sinusiti acute	Dolore pulsante, riferito in corrispondenza dei seni interessati, protratto per tutta la durata della malattia	
Riniti croniche e patologia adenotonsillare	A) Cefalea di tipo emicranico (specialmente se vi è ostruzione nasale) con andamento accessuale del dolore, a sede frontale (+++), o diffuso (+), raramente lateralizzato	Prodromi visivi, nausea
	B) Tipo non emicranico, con andamento accessuale a sede frontale o diffusa, pulsante	Raramente prodromi visivi o nausea
Astenopia	Senso di pesantezza e dolore a livello della regione perioculare, frontale, occipitale e nucale	Fotofobia, lacrimazione, bruciore oculare, congestione dei margini palpebrali e della congiuntiva, nausea, vomito, fonofobia, diplopia transitoria, ptosi palpebrale, midriasi
Patologia orbitaria	Cefalea intensa, gravativa nelle periostiti e nei tumori, pulsante nella cellulite orbitaria e nelle tenoniti	Tumefazione palpebrale, chemosi infiammatoria congiuntivale, esoftalmo, febbre, se vi è patologia infiammatoria; esoftalmo e proptosi se vi è aumento del contenuto orbitario
Affezioni del bulbo oculare (glaucoma)	Dolore riferito all'emicranio corrispondente	Nausea e vomito (se ad angolo chiuso)
Cheratiti e uveiti	Dolore all'occhio con irradiazione al sopracciglio e alla metà corrispondente del capo	
Affezioni della retina e del nervo ottico	Cefalea e dolore retroculare che si esacerba nei movimenti di lateralità del bulbo e alla compressione di questo	
Affezioni degli annessi e delle ghiandole lacrimali	Dolore che si irradia all'orbita, alla tempia e alla fronte	

TAB. V. CLASSIFICAZIONE DELLE CEFALEE ESSENZIALI O PRIMARIE IN ETÀ EVOLUTIVA

Cefalea a grappolo (1%)

emicrania classica

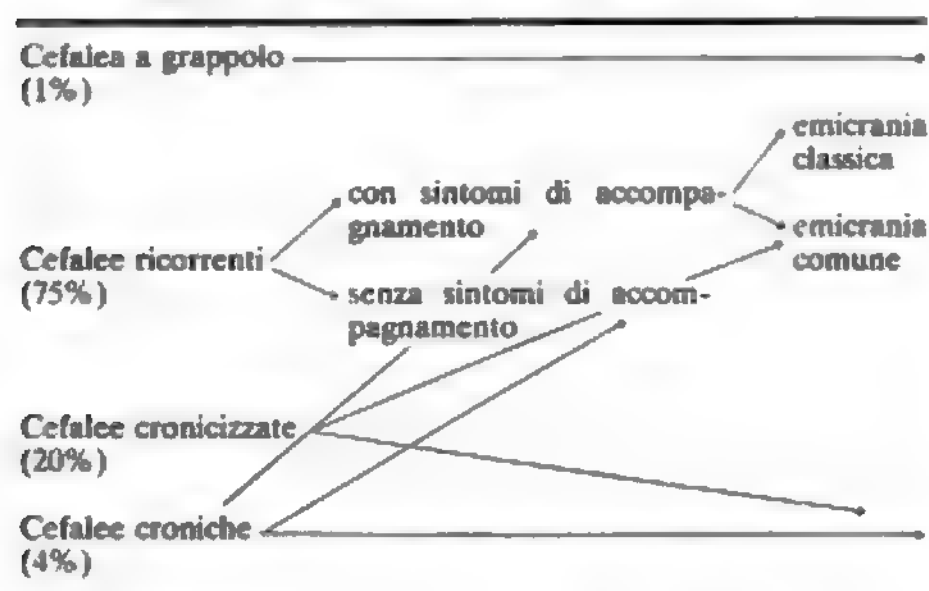
con sintomi di accompagnamento

emicrania comune

Cefalee ricorrenti (75%)

senza sintomi di accompagnamento

Cefalee cronicizzate (20%)

Cefalee croniche (4%)

1. *Cefalee ricorrenti*. – Tra queste si distinguono, in genere, le forme senza sintomi d'accompagnamento e quelle con sintomi d'accompagnamento, molto più frequenti delle precedenti. Nel primo caso, il bambino lamenta attacchi dolorosi, solitamente di breve durata, a dolore più spesso gravativo. Gli attacchi si presentano a scuola, o in concomitanza con lo studio e/o situazioni emotivamente stressanti. Spesso mascherano problemi d'integrazione scolastica e di apprendimento.

Molto più frequenti, come accennato, sono le c. con sintomi d'accompagnamento, come l'emicrania comune e la emicrania classica. Questa seconda, nelle sue diverse forme, rappresenta circa il 25% delle c. primarie mentre l'emicrania comune circa il 50%, almeno nella nostra casistica.

In caso di *emicrania comune*, il bambino presenta c. che di solito è preceduta da pallore, rossore e modificazioni del tono dell'umore come irritabilità e tendenza alla depressione. Il dolore del capo, spesso riferito come pulsante, non ha sempre la stessa localizzazione, anche se il più delle volte è frontale e bilaterale. La durata è di almeno 20-30 min e la c. si accompagna a fotofobia o fonofobia, nausea, mal di pancia e spesso vomito. Alla comparsa di questo, il dolore tende a diminuire. Il bambino può continuare, durante l'attacco, le sue attività, ma assai più spesso è costretto a interromperle e, nei casi più intensi, a mettersi a letto, al buio; necessita di riposo per riprendersi.

2. *Cefalee cronicizzate*. – Rappresentano un'evoluzione abbastanza frequente delle forme ricorrenti. Sono caratterizzate da attacchi di c. con o senza sintomi di accompagnamento a frequenza quotidiana della durata di minuti od ore. Solitamente rappresentano una fase ingravescente dell'emicrania per concomitanti situazioni di stress ambientale o psichico del soggetto; molto più di rado caratterizzano il quadro di uno stato di male emicranico.

3. *Cefalee croniche*. – Sono caratterizzate da dolore sordo che insorge al risveglio e dura tutta la giornata. L'entità del dolore è medio-lieve e non impedisce le attività del bambino anche se le influenza nel senso d'interferire con lo studio, la concentrazione, la socializzazione. Assai spesso spia di gravi situazioni conflittuali, le c. croniche si accompagnano a un tono dell'umore tendenzialmente depresso. Sono circa il 3-4% di tutte le c. primarie.

4. *Cefalee a grappolo*. – Caratterizzate dal fatto di concentrarsi in periodi di tempo limitati (giorni o settimane) alternati a mesi di completo benessere, queste forme di c. nell'infanzia sono rarissime; eccezionali prima dei 10 anni, fanno la loro comparsa nel periodo preadolescenziale.

5. *Equivalenti emicranici*. – Sotto questa dizione si raccolgono una serie di segni e sintomi più o meno strettamente correlati con la c. primaria pur presentandosi spesso in soggetti che non hanno ancora sperimentato il dolore cefalico. Le sindromi periodiche sono rappresentate da mal d'auto, dolori addominali ricorrenti, vomito ciclico, «dolori di crescenza», febbri ricorrenti, vertigine parossistica benigna, e, infine, disturbi del sonno. Tutte queste si sono rivelate assai più comuni fra i soggetti con c. ricorrente che fra soggetti normali o con altre malattie, per es. l'epilessia.

Uno stato confusionale è abbastanza comune nell'emicrania dell'arteria basilare, ma anche in altre varianti dell'emicrania classica può assumere l'aspetto dispercettivo (macro- e micropsia) nella sindrome di «Alice nel Paese delle Meraviglie» o, a volte, di allucinazioni olfattorie. Il tutto accompagnato o meno da dolore cefalico senza quelle alterazioni elettroencefalografiche che si rilevano nelle epilessie temporali.

Aspetti etiopatogenetici

L'etiopatogenesi della c. essenziale è tutt'altro che chiara, nonostante l'ingente numero di ricerche in proposito. Ci si limiterà in questa sede a ricordare alcuni problemi connessi in particolare con la c. infantile. Non va dimenticato che è in età evolutiva il momento in cui eventuali predisposizioni biologiche vengono verificate, in senso di rafforzate o ridotte dall'apprendimento ambientale.

L'*ipotesi psicosomatica* sintetizza entrambi questi aspetti (predisposizionale e ambientale) nel senso che la c. viene intesa come un disturbo somatico nel cui determinismo o evoluzione intervengono fattori psichici e/o conflittuali; da soli non sufficienti a divenire patogeni, insieme a componenti ereditarie e biofisiche si organizzerebbero in una struttura psicobiologicamente precoce che ha in sé un carattere difensivo per il soggetto. Tale modalità difensiva si estrinsecherebbe trasformando il dolore psichico in dolore somatico. A sostegno di quest'ipotesi recenti ricerche hanno dimostrato l'esistenza di una vasta popolazione di lattanti normali con caratteristiche di «iperreattività» (tendenza ad amplificare gli stimoli provenienti dal mondo esterno e interno) particolarmente predisposti al rischio di sindromi periodiche e c. essenziale. Questo «*basic equipment*» del bambino potrebbe rappresentare il substrato disfunzionale su cui si innestano i meccanismi psichici che concorrono allo sviluppo della c.

Processo diagnostico

Il momento diagnostico è di fondamentale importanza non solo per escludere un'eventuale origine sintomatica della c., ma anche perché rappresenta il momento in cui si instaura il rapporto fra il medico, il bambino e la sua famiglia, momento di cardinale importanza nell'impostazione terapeutica della c.

Il primo compito del clinico è quello di escludere una c. di natura sintomatica ricordando come l'ansia di fondo, cosciente o meno, dei parenti e, spesso, del paziente in presenza di una c. ricorrente, è quella che la c. possa essere causata da «un brutto male alla testa». Escludere quindi una natura secondaria del problema, da un lato orienta il processo diagnostico, dall'altro assume valore terapeutico nel ridurre l'ansia e di conseguenza ridimensionare il problema e ottenere, spesso, un miglioramento spontaneo della sintomatologia. Diagnosi non significa solo individuare le caratteristiche fisiche e gli eventuali problemi a carico di organi e apparati del bambino, ma anche inquadrare il sintomo nel suo contesto di «comunicazione» con l'ambiente che lo circonda. Si potrà distinguere allora un doppio livello contemporaneo e interdipendente di diagnosi clinica e diagnosi psicologica.

TAB. VI. CARATTERISTICHE DELLA CEFALEA

Età di insorgenza
Presenza di prodromi
Familiarità
Tipo e qualità del dolore
Durata e morfologia dell'attacco
Frequenza, intensità, grado di invalidità
Ritmo
Fattori scatenanti e allevianti
Fenomeni di accompagnamento

TAB. VII. FATTORI SCATENANTI LA CEFALEA

Stress psichico ed emotivo (scuola, studio, tensioni intrafamiliari)
Affaticamento fisico
Abitudini di vita irregolari (ritmo sonno-veglia, orari pasti)
Prolungato digiuno
Affaticamento visivo e variazioni di luminanza (TV, cinema, sole)
Viaggi in auto
Cibi particolari

Diagnosi clinica

L'anamnesi deve indagare in dettaglio sia gli aspetti familiari e patologici remoti del soggetto, sia le caratteristiche della c. stessa. In particolare, l'età e le circostanze di esordio, la preesistenza di iperreattività del lattante e degli equivalenti emicranici, la familiarità del disturbo, la localizzazione del dolore, la sua diffusione e l'eventuale lateralizzazione dello stesso, i prodromi, i fattori scatenanti e quelli allevianti, l'orario di comparsa, la durata degli attacchi, la qualità del dolore, la frequenza, i sintomi di accompagnamento, le relazioni esistenti fra crisi di c. e alcuni aspetti della vita del soggetto quali l'alimentazione, il sonno, gli stress fisici, emotivi, scolastici e i fattori che scatenano il dolore (tabb. VI e VII).

Un approfondito esame obiettivo generale permette di escludere eventuali patologie sistemiche causa di c. sintomatica, ma anche di evidenziare situazioni associate (ad es. gastrite, lieve miopia, sinusiti, etc.) che possono funzionare come fattori «grilletto» di un attacco di c.

L'esame neurologico è il momento diagnostico in cui meglio si inquadra la c. sintomatica; al di là di questa esistono aspetti neurologici imputabili a patologia «minore» (goffaggine motoria, problemi di lateralizzazione, etc.) che sono particolarmente frequenti fra i bambini emicranici.

Tecniche diagnostiche

Il paziente con c. ricorrente viene spesso sottoposto a un numero elevato di indagini, talvolta superflue, che rappresentano un costo elevato per la collettività. Ci si limiterà in questo paragrafo a segnalare le metodiche diagnostiche che possono facilitare la diagnosi, sottolineandone le indicazioni.

L'*elettroencefalogramma* dà spesso risultati ambigui che vanno cautamente interpretati e correlati alla situazione clinica del soggetto; questo per l'elevato numero di anomalie elettriche presenti nei bambini con c. essenziale (dal 20 al 40% a seconda dei diversi AA.).

I *potenziali evocati visivi* si rivelano utili nell'individuare la particolare sensibilità alle brusche variazioni di luminanza nei soggetti emicranici.

La *pupillometria farmacologica* rileva nei bambini con c. di tipo emicranico un'iperreazione midriatica dal lato più spesso colpito dagli attacchi.

La *radiografia del cranio* può evidenziare ampliamenti o calcificazioni sellari, linee di frattura, erosioni della teca cranica, calcificazioni intracerebrali, sinusiti frontali o mascellari, etc.

La *stratigrafia della rocca petrosa* del temporale è indicata in occorrenza di otiti recidivanti ove si sospetti un ascesso cerebrale.

La *radiografia della colonna cervicale* è consigliabile ove il bambino lamenti dolore cefalico scatenato da determinati movimenti del capo o si sospetti una malformazione della cerniera atlanto-occipitale.

La *tomografia assiale computerizzata* va riservata al sospetto di una patologia da ipertensione endocranica sia di natura espansiva che idrocefalica; queste, a volte, possono assumere la sintomatologia clinica di un'emicrania complicata; la T.A.C. si rivela utile anche nelle c. insorte dopo un trauma cranico.

La *risonanza magnetica nucleare* è utile in modo particolare nelle forme di emicrania comitata.

L'*angiografia cerebrale* è indicata se si sospetta una patologia malformativa intracranica arterovenosa che può assumere aspetti a tipo emicrania oftalmoplegica o emiplegica.

La *misurazione del flusso Doppler* è utile nelle forme emicraniche o di c. a grappolo specie durante l'attacco.

L'*ecocardiografia* dev'essere eseguita quando si sospetta che il bambino possa presentare un prolasso della valvola mitrale che, secondo alcuni, rappresenta una patologia frequentemente associata all'emicrania.

Vanno, infine, ricordate la *tomografia computerizzata a emissione di singoli fotoni*, o *SPECT*, che si utilizza per valutare le eventuali variazioni di flusso cerebrale durante l'attacco emicranico; la *tomografia a emissione di positroni*, o *PET*, che si utilizza nello studio del flusso e consente di analizzare la distribuzione dei recettori dopaminergici, adrenergici e colinergici nonché il consumo di ossigeno e di glicoso cerebrale; la *mappatura cerebrale*, tecnica assai recente e che in età evolutiva rappresenta ancora un «*work in progress*», che evidenzierebbe le zone cerebrali maggiormente interessate dagli attacchi.

Diagnosi psicologica

La grande maggioranza dei bambini è in grado di riferire il motivo scatenante di un attacco di c. Ciò è imputabile a situazioni definibili come «stressanti». Causa di stress sarebbero soprattutto la scuola, lo studio, le tensioni intrafamiliari. Sull'argomento la letteratura è molto vasta ma, mentre non c'è accordo fra i diversi AA. sull'eventuale preesistenza di una personalità predisponente alla c., vi è, in generale, accordo sull'importanza di definire le caratteristiche psicologiche del bambino e dell'ambiente in cui questo vive, sulla necessità di approfondire l'eventuale presenza di problemi di apprendimento e di memoria preesistenti o causati dal mal di testa. E questo per la grande utilità che tutto ciò viene ad avere sia nel prevenire gli attacchi sia nell'impostare un intervento terapeutico adeguato.

L'inquadramento psicologico presuppone uno o più colloqui con i genitori e con il bambino e l'uso di alcune tecniche psicometriche che esplorino sia la sfera intellettiva e gli eventuali deficit di settore (di memoria breve, di percezione, di attenzione, etc.) come il W.I.S.C. (*Wechsler Intelligence Scale for Children*), il P.M.38 (*Progressive Matrix*), il test di Bender, il test della Figura Complessa di Rey, sia la sfera evolutivoaffettiva come il Disegno della Figura Umana, dell'Albero, della Famiglia, il test di Rorschach, il *Personality Inventory for Children*, il *Child Depression Inventory*. Va ricordato, infatti, come sia stato da numerosi AA. e da noi, sottolineata una particolare frequenza di inibizione intellettiva, affettiva e dell'aggressività, nonché una maggiore tendenza alla depressione, all'ansia e alle somatizzazioni in molti bambini con c. primaria.

Aspetti terapeutici

Terapia farmacologica

L'utilizzazione di farmaci in età evolutiva va sempre ponderata, in particolare in caso di trattamento profilattico.

TAB. VIII. INDICAZIONI ALLA TERAPIA FARMACOLOGICA PREVENTIVA

Elevato «rischio cefalalgico» (familiarità del disturbo, iperreattività del lattante, sindromi periodiche)
Età superiore ai 5 anni
Attacchi frequenti (più di 2 al mese) e prolungati (più di 2 h)
Dolore di notevole intensità e conseguente invalidità evidente durante l'attacco (il bambino sospende le sue attività e si corica al buio)
Presenza di chiare reazioni di evitamento derivate dalla cefalea e/o utilizzazione della cefalea per trarre vantaggi secondari
Presenza di un certo grado d'invalidità psicofisica (disturbi della memoria a breve termine, difficoltà di apprendimento)
Risposta scadente agli analgesici durante l'attacco

Ciò è particolarmente vero nel caso di un sintomo come la c. che non sempre presenta un andamento costante, ma che mostra un'ampia variabilità nella frequenza, spesso anche stagionale. Inoltre, la maggioranza dei farmaci a nostra disposizione agisce, in misura più o meno diretta, sul S.N.C. e serve allora munirsi di alcuni criteri atti a stabilire quando sia veramente necessario un trattamento profilattico e quando, invece, occorra limitarsi a una cura sintomatica dell'attacco.

La *terapia sintomatica* è legata sostanzialmente alla frequenza (meno di 2 attacchi al mese) e all'età del soggetto (meno di 5 anni). La concomitanza, poi, di altre patologie, l'eventuale presenza di una situazione endocrina a rischio (obesità, diabete, etc.) e il possibile ostruzionismo da parte dei genitori del bambino o del bambino stesso rappresentano controindicazioni all'impiego preventivo dei farmaci. In ogni caso, è opportuno evitare che si crei un'abitudine al farmaco, il cui significato simbolico, soprattutto in età evolutiva, non va mai sottovalutato. Le sostanze estranee possono essere interpretate dal bambino come veleni o come «magiche pozioni fortificanti», a seconda del rapporto che il piccolo ha con la propria madre o con altre persone significative, le quali possono essere vissute come agenti persecutori o benefici.

D'altra parte, secondo molti AA., più presto si interviene nel trattamento profilattico meno sono i rischi di cronicizzazione del disturbo. Di conseguenza spesso è neces-

TAB. IX. TERAPIA FARMACOLOGICA PREVENTIVA DELLA CEFALEA IN ETÀ EVOLUTIVA

Farmaco	Dose mg/die	Controindicazioni	Effetti collaterali
Antagonisti della serotonina			
Metisergide	0,25-2	Non è usata in età evolutiva	Dolori addominali; disturbi gastroenterici; crampi muscolari, fibrosi tessuto retroperitoneale
Pizotifene	0,5-1	–	Sonnolenza; incremento ponderale; bulimia; inibizione secrezione basale del GH
Lisuride maleato	0,025-0,075	–	Nausea; vomito; ipotensione ortostatica; sonnolenza
Ciproeptadina	4-12	–	Aumento ponderale; bulimia; sonnolenza; crampi intestinali; nausea; diarrea
Beta-bloccanti			
Propranololo	60-120	Asma; insufficienza cardiaca; blocco A-V; diabete	Astenia; bradicardia; ipotensione; disturbi del sonno; stipsi
Farmaci che agiscono sui riflessi centrali vasomotori e sulla reattività vasale			
Clonidina	0,025-0,150	Ipotensione; non è usata in età evolutiva	Nausea; vomito; ipotensione ortostatica; sonnolenza
Papaverina	100-400	–	Disturbi gastrointestinali; agitazione; tachicardia
Precursori della serotonina			
5-idrossitriptofano	5-10/kg	–	Nausea; vomito; diarrea; sonnolenza
Calcioantagonisti			
Cinnarizina	4-8/kg	–	Allergie cutanee; sonnolenza; disturbi gastrointestinali
Flunarizina	5-10	–	Sonnolenza; astenia; disturbi gastrointestinali; diminuzione della secrezione basale del GH, agendo sull'asse ipotalamoipofisario; riduzione della tolleranza al glicoso
Antidepressivi			
Amitriptilina	30-75	Insufficienze epatica e renale gravi	Stipsi, ipotensione; secchezza delle fauci; visione confusa

sario intraprendere una terapia farmacologica preventiva; le condizioni che la suggeriscono sono riassunte nelle tabb. VIII e IX.

Se si decide di iniziare, è bene farlo con una monoterapia, a basso dosaggio iniziale, da incrementare gradualmente. In base poi alle caratteristiche cinetiche del farmaco, se possibile, è consigliabile ridurre al minimo le somministrazioni nell'arco delle 24 h, ricorrendo preferibilmente alla somministrazione serale. Dopo l'instaurarsi della terapia è utile un controllo a distanza di tre settimane dall'inizio.

Qualora gli attacchi non dovessero ridursi in modo significativo (più del 70%) va valutata l'eventualità che ciò possa dipendere da un quantitativo insufficiente del farmaco, oppure dalla necessità di modificare il farmaco, o, ancora, da uno scarso approfondimento psicologicoambientale del problema. Non bisogna poi dimenticare che spesso il bambino presenta un basso livello di tollerabilità al farmaco, sia per la possibile comparsa di effetti collaterali o tossici, sia per il rifiuto più o meno esplicito che spesso il bambino o i suoi genitori manifestano nei confronti del trattamento.

Un problema delicato riguarda la durata del trattamento, che dovrebbe essere effettuato a cicli non superiori ai 3-4 mesi; inoltre, quando si raggiunge un buon controllo delle crisi, la sospensione deve essere effettuata gradualmente, per evitare effetti di *rebound*. Il trattamento, secondo alcuni AA., va sospeso quando si è raggiunto un periodo libero da crisi di durata almeno doppia del più lungo periodo di remissione spontanea del soggetto.

Nella tab. IX vengono riportati i farmaci più utilizzati nella terapia farmacologica preventiva; nelle tabb. X e XI vengono riportate le indicazioni alla sola terapia d'attacco e, rispettivamente, le modalità di trattamento dell'attacco emicranico.

TAB. X. INDICAZIONI ALLA SOLA TERAPIA DI ATTACCO

Meno di 2 attacchi al mese
Età inferiore ai 5 anni
Concomitanza con altre patologie
Presenza di situazioni endocrine a rischio (obesità, diabete, etc.)
Atteggiamento dei genitori (resistenze da parte dei parenti a una terapia profilattica)
Atteggiamento ostruzionistico del bambino
Mancata *compliance* da parte dei genitori e del bambino rispetto all'assunzione del farmaco

Terapie non farmacologiche

Esistono numerose alternative non farmacologiche per il trattamento della c. essenziale. Le più comuni sono il *biofeedback*, le tecniche di rilassamento (a tipo *training* autogeno), l'ipnosi e diverse tecniche a tipo cognitivocomportamentista.

Tutte queste si sono dimostrate abbastanza utili anche se non è chiaro il meccanismo con cui funzionano. Sono state fatte in proposito numerose ipotesi fra cui il controllo sulla fisiologia vascolare, la riduzione delle risposte del sistema nervoso autonomo, alterazioni biochimiche indirette, fattori cognitivi, l'azione di sostegno del terapista, l'effetto *placebo*. Nessuna di queste ipotesi fornisce una risposta esaustiva. Ciò non toglie che possano rappresentare un'area di ricerca futura pressoché illimitata e assai promettente.

Per quanto riguarda l'*approccio psicoterapico* la sua principale indicazione sembra essere quella delle forme di c. francamente di tipo depressivo o da conversione franca o, ancora, le forme più insidiose di c. cronica quotidiana che spesso sottendono una sintomatologia da depressione mascherata. L'approccio scelto può essere sia individuale che sistemicorelazionale.

Conclusioni

Il grado di accettazione del dolore dipende, da un lato, da fattori educativi e psicofisici, dall'altro, dall'ambiente sociale, culturale e storico da cui l'essere umano proviene.

In un ampio studio sugli aspetti psicologici del mal di testa dell'adulto, Henryk-Gutt e Rees rilevarono che i cefalalgici che si rivolgevano al medico erano differenti nelle caratteristiche di personalità rispetto a quelli che non vi andavano. Se questo è vero per l'adulto, è probabile che lo sia anche per il bambino. Quest'ultimo, a differenza del primo, ha alcuni problemi in più cui far fronte. In genere, il grado di dipendenza dalle figure genitoriali fa sì che siano queste a decidere quando e se portare il bambino a consulto. Questo avverrà più spesso se la c. assumerà aspetti eclatanti e si verrà a inserire in un contesto familiare più instabile o in una struttura di personalità infantile più problematica.

L'esistenza di una stretta correlazione fra emozioni e ri-

TAB. XI. TERAPIA FARMACOLOGICA DELL'ATTACCO EMICRANICO

Farmaco	Dose mg/*die*	Controindicazioni	Effetti collaterali
Vasocostrittori			
Ergotamina	1-2	Vasculopatie periferiche e coronariche; sepsi; ipertiroidismo; non è usata in età evolutiva	Parestesie distali; nausea e vomito; crampi addominali; vertigini
Diidroergotamina	1	Non è usata in età evolutiva	Nausea e vomito
Analgesici			
Ac. acetilsalicilico	10-20/kg	Gastrite; ulcera peptica; disturbi coagulazione; asma; deficit G6PD eritrocitaria	Irritazione gastrica; sanguinamento gastrointestinale; allungamento tempo di sanguinamento
Paracetamolo	5-10/kg	Deficit G6PD eritrocitaria	Non riferiti alle dosi impiegate
Indometacina	25-50	Nefropatie; cardiopatie	Senso di malessere; annebbiamento visivo

sposte somatiche deve mettere sull'avviso il clinico sulla necessità di non trascurare l'approccio psicologico, pena frustranti insuccessi terapeutici. Ma sottolineare l'importanza delle componenti psichiche nella c. essenziale non significa escludere le numerosissime concause che contribuiscono a determinare il profilo del «bambino con il mal di testa». In conclusione è irrinunciabile un approccio multidisciplinare al problema, pur con le difficoltà che questo comporta.

Bibliografia

Barlow C. F., *Headaches and Migraine in Childhood*, 1984, Spastics Int., Oxford.
Biondi M., Pancheri P., *Adv. Psychosom. Med.*, 1987, **17**, 234.
Blau J. N., *Migraine*, 1987, Chapman & Hall, London.
Guidetti V., Fornara R., *Medicina-Riv. EMI*, 1987, **7**, 121, *bibl.*
Henryk-Gutt R., *J. Psychosom. Res.*, 1973, **17**, 141.
International Headache Society, *Proposed Classification and Diagnostic Criteria for Headache Disorders, Cranial Neuralgias and Facial Pain*, 1987, Stougaard Jensen, Copenhagen.
Lanzi G., *La Cefalea Essenziale in Età Evolutiva*, 1980, Pensiero Scientifico, Roma.
Martin R. R., *Cephalalgia*, 1985, **5** (1), 1.
Passali D., Guidetti V., *Le Cefalee in Età Evolutiva*, 1987, C.I.C., Roma.
Vinken P. J., Bruyn G. W., Klawans H. L., Clifford Rose F., *Handbook of Clinical Neurology-Headache*, 1986, vol. 48, Elsevier, Amsterdam.

VINCENZO GUIDETTI

CEFALOSPORINE [v. vol. III, col. 1300; v. anche: β-LATTAMICI ANTIBIOTICI, vol. VIII, col. 1132]

SOMMARIO

Introduzione

Già nella II ed. di quest'opera si era provveduto ad aggiornare la voce *cefalosporine*, sotto l'esponente β-LATTAMICI ANTIBIOTICI (VIII, 1132) che, come è noto, comprende le c. e le penicilline (v.). In questo aggiornamento ci limiteremo a fornire al lettore un testo integrativo sulle c., riportando anche le classificazioni con le quali vengono inquadrate: quella classica che le distingue secondo le cosiddette «I, II, III generazione» (tab. I), quella di O'Grady, che divide le c. in «6 gruppi» (tab. II) e, non molto dissimile dalla classificazione di O'Grady (1984), quella di Williams (1985-87), la quale pone a parte le *c. per via orale* e divide le c. per impiego parenterale in *4 gruppi* (tab. III).

TAB. I. CLASSIFICAZIONE DELLE CEFALOSPORINE SECONDO LE GENERAZIONI I, II E III, DEI MONOBATTAMI E DEI CARBAPENEMICI

I generazione	*Per uso orale:*
Cefalotina	Cefaclor
Cefapirina	Cefurossima axetil
Cefradina	**III generazione**
Cefazolina	Cefoperazone
Cefaloridina	Cefotassim
Per uso orale:	Ceftazidima
Cefalessina	Ceftizossima
Cefradrina	Ceftriassone
Cefadrossile	Cefsulodina
II generazione	Latamossef (moxalactam)**
Cefonicid	**Monobattami**
Cefamandolo	Aztreonam
Cefurossima	**Carbapenemici**
Cefossitina*	Imipenem + cilastatin
Cefotetan*	

* Cefamicina (inserimento di un gruppo α-metossilico in posizione C-7)
** Più propriamente è un'oxacefem

Ricordiamo che tra le c. propriamente dette si è soliti includere le *cefamicine* (v.*) (che presentano l'aggiunta di un gruppo α-metossilico legato al C-7), e collegare alle c. i *monobattami* (aztreonam) e i *carbapenemici* (di cui è disponibile solo la *tienamicina*, antibiotico prodotto da *Streptomyces cattleya*).

Nella fig. 1 sono descritte le formule di struttura delle diverse c., dei monobattami e dei carbapenemici.

Nuove cefalosporine propriamente dette

Rispetto alle c. descritte sotto la voce β-LATTAMICI ANTIBIOTICI dobbiamo segnalare le nuove c. propriamente dette.

Cefalosporine per via orale

Come è noto, le c. somministrate *per os* fanno generalmente parte (assieme ad altre analoghe somministrabili per via parenterale) della I generazione di c. (ad eccezione del cefaclor, della cefurossima axetil e della cefissima, queste ultime realizzate recentemente).

Abbiamo citato, nella voce β-LATTAMICI ANTIBIOTICI tra le c. per via orale, il cefadrossile e il cefaclor, farmaci che alcuni AA. classificano tra le c. di II generazione (soprattutto il cefaclor) per una maggiore attività su alcuni gramnegativi (*Escherichia*, *Proteus*, alcune klebsielle). Il cefadrossile (Duracef®) consente una buona *compliance* da parte dei pazienti in quanto, per la sua lunga emivita, può venir somministrato solo 2 volte al giorno.

Tra le c. per via orale introdotte da poco in clinica, citiamo il cefurossima axetil (Zinnat®), che è un estere della cefurossima (c. di II generazione) e che può essere somministrato solo 2 volte al giorno, e la cefissima (c. di III generazione), da somministrare anche solo 1 volta al giorno (Brodgen e Campoli-Richards, 1989).

Generalmente le c. *per os* di I generazione sono attive nei confronti di numerosi germi grampositivi, quali gran parte degli stafilococchi (esclusi quelli meticillinoresistenti), degli streptococchi (esclusi gli enterococchi); inoltre, sono attive solo su alcune specie di gramnegativi (con esclusione di *Pseudomonas aeruginosa* e della maggior parte delle enterobatteriacee) e per niente attive sugli anaerobi del genere *Bacteroides*.

La cefurossima axetil, in quanto c. di II generazione, è attiva contro la maggior parte delle enterobatteriacee (*Escherichia*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Salmonella*), contro *Haemophilus influenzae*, *Branhamella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae* e contro gli streptococchi di gruppo A e B (escluso l'enterococco). Presenta modesta attività contro *Serratia* e gli stafilococchi, assai modesta contro *Pseudomonas aeruginosa*. Alcuni anaerobi sono sensibili, ma non *Bacteroides fragilis* È notevolmente stabile verso le β-lattamasi dei gramnegativi.

La cefissima (che in base alla sua formula di struttura, molto simile a quella della ceftizossima e del cefotassim, dovrebbe venire inserita tra le c. di III generazione) è però inattiva verso *Pseudomonas aeruginosa*; per il resto è molto attiva verso numerose enterobatteriacee, verso *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes* e *Branhamella catarrhalis*, ma è poco attiva verso *Staphylococcus aureus* e per niente attiva verso la maggioranza degli anaerobi (*Bacteroides* compreso).

TAB. II. CLASSIFICAZIONE DI O'GRADY DELLE CEFALOSPORINE (IVI COMPRESE LE CEFAMICINE)
(da *Medicina-Riv. EMI*, 1984, 4, 1-22, con integrazioni*)

1° gruppo	
composti attivi per via orale	Cefalessina Cefaloglicina Cefradina Cefaclor Cefadrossile Cefatrizina Cefrossadina Pivalessina Cefurossima axetil* Cefissima*
2° gruppo	
composti attivi per via parenterale sensibili alle β-lattamasi enterobatteriche	Cefalotina Cefaloridina Cefacetrile Cefazolina Cefapirina Ceftezolo Cefazedone Ceforanide Cefazaflur
3° gruppo	
composti attivi per via parenterale, dotati di maggiore stabilità alle β-lattamasi enterobatteriche	Cefossitina** Cefurossima Cefamandolo Cefotiam Cefotetan** Cefonicid Cefmetazolo** Cefodizima
4° gruppo	
composti attivi per via parenterale che associano la stabilità alle β-lattamasi a un'elevata attività intrinseca	Cefotassim Ceftizossima Ceftazidima Ceftriassone Latamossef*** Cefmenossima
5° gruppo	
composti attivi per via parenterale caratterizzati dall'attività nei confronti di *Pseudomonas*	Cefsulodina Cefoperazone
6° gruppo	
composti utilizzati come reagenti per evidenziare l'attività β-lattamasica	Nitrocefina PADAC CENTA

** Cefamicina. *** Si tratta di una oxacefem

Sia la cefurossima axetil che la cefissima sono impiegate nel trattamento di infezioni delle vie aeree, dell'apparato urinario e soprattutto delle otiti medie acute del bambino.

Cefalosporine per via parenterale

Come è noto, la I generazione delle c. (comprese alcune somministrabili *per os*) era effettivamente un'alternativa alla penicillina nel trattamento di infezioni stafilococciche e streptococciche (non enteriche) nei soggetti allergici alla penicillina (infatti solo il 3-7% di tali pazienti ha reazioni crociate con la c.).

Le c. di I generazione (cefazolina, soprattutto) venivano e sono largamente usate nella profilassi antibiotica della chirurgia addominale, cardiaca, neurologica.

Successivamente sono state sintetizzate nuove c. che hanno trovato collocazione nei vari gruppi a seconda delle diverse classificazioni. Noi ci limiteremo a citare le c. non trattate nella voce β-LATTAMICI ANTIBIOTICI (VIII, 1132).

TAB. III. CLASSIFICAZIONE DI WILLIAMS DELLE CEFALOSPORINE

I Gruppo:	composti con elevata attività contro i microrganismi grampositivi
II Gruppo:	composti con elevata attività contro le enterobacteriacee e microrganismi affini
III Gruppo:	composti con elevata attività contro *Pseudomonas aeruginosa*
IV Gruppo:	cefamicine

1. *Cefonicid*. – Il cefonicid (Cefodie®; Monocid®) viene classificato tra le c. di II generazione o nel gruppo 3° della classificazione di O'Grady o nel gruppo II di Williams.

Si tratta di una c. con due caratteristiche particolari: una è costituita da alta attività verso le *Enterobacteriaceae* e altri batteri gramnegativi, verso i gonococchi e l'*Haemophilus influenzae* (è poco attiva verso i grampositivi e per nulla attiva verso *Pseudomonas* e *Bacteroides*); l'altra caratteristica è costituita dalla sua azione molto prolungata, tanto da consentire una singola somministrazione giornaliera.

Le dosi sono, per gli *adulti*, 1-2 *g/die* e. v. o i. m. in singola somministrazione; per i *bambini*, 50 mg/kg/*die* e. v. o i. m. in singola somministrazione.

2. *Ceftazidima*. – La ceftazidima (Glazidim®; Spectrum®) appartiene alle aminotiazolil-cefalosporine (cefotassim, ceftizossima, ceftriassone). È caratterizzata da un'alta attività antibatterica intrinseca e da un'elevata stabilità alle β-lattamasi: fa parte del gruppo 4° di O'Grady, del gruppo II di Williams e delle c. di III generazione.

Lo spettro d'azione è molto ampio; è particolarmente attiva sui microrganismi gramnegativi appartenenti alle *Enterobacteriaceae* e su *Pseudomonas aeruginosa* (è la più potente c. in quanto il 90% dei piocianei sono suscettibili a ≤ 1 μg/ml, assieme all'imipenem e al cefoperazone), e su *Haemophilus influenzae*, su *Neisseria gonorrhoeae* e su *Acinetobacter*; di contro, piuttosto scarsa è la sua attività nei confronti dei grampositivi (ad es., pneumococchi e streptococchi, più sensibili a cefazolina, cefurossima e a cefotassim), e ancor più scarsa o meglio nessuna è l'attività verso gli stafilococchi. Non è attiva su *Bacteroides fragilis* e su *Listeria monocytogenes*. Ha una notevolissima stabilità all'azione delle β-lattamasi.

Presenta una buona diffusione nei vari tessuti e passa nel liquor, per cui è il farmaco più attivo nel caso di meningiti da gramnegativi (in particolare da *Pseudomonas aeruginosa* e da *Acinetobacter*). È escreta solo per filtrazione glomerulare.

La ceftazidima è una c. che deve essere impiegata solo nel trattamento di gravi infezioni nosocomiali, evitandone un uso improprio, non solo per l'alto costo, ma soprattutto per evitare la selezione di ceppi microbici resistenti.

Il dosaggio è, negli *adulti*, di 0,5-1 g ogni 6-8 h, i. m. o e. v.; di 25-50 mg/kg/*die* nei *bambini*. Nei pazienti con diminuita funzionalità renale, la dose va ridotta in base alla creatinina-clearance del paziente.

3. *Ceftizossima*. – La ceftizossima (Eposerin®) è una c. di III generazione, inserita nel gruppo II della classificazione di Williams e nel gruppo 4° di quella di O'Grady. Presenta un gruppo aminotiazolil in posizione C-7 come la ceftazidima, il cefotassim e il ceftriassone.

L'attività antibatterica è molto simile a quella del cefotassim: è quindi particolarmente attiva soprattutto verso i

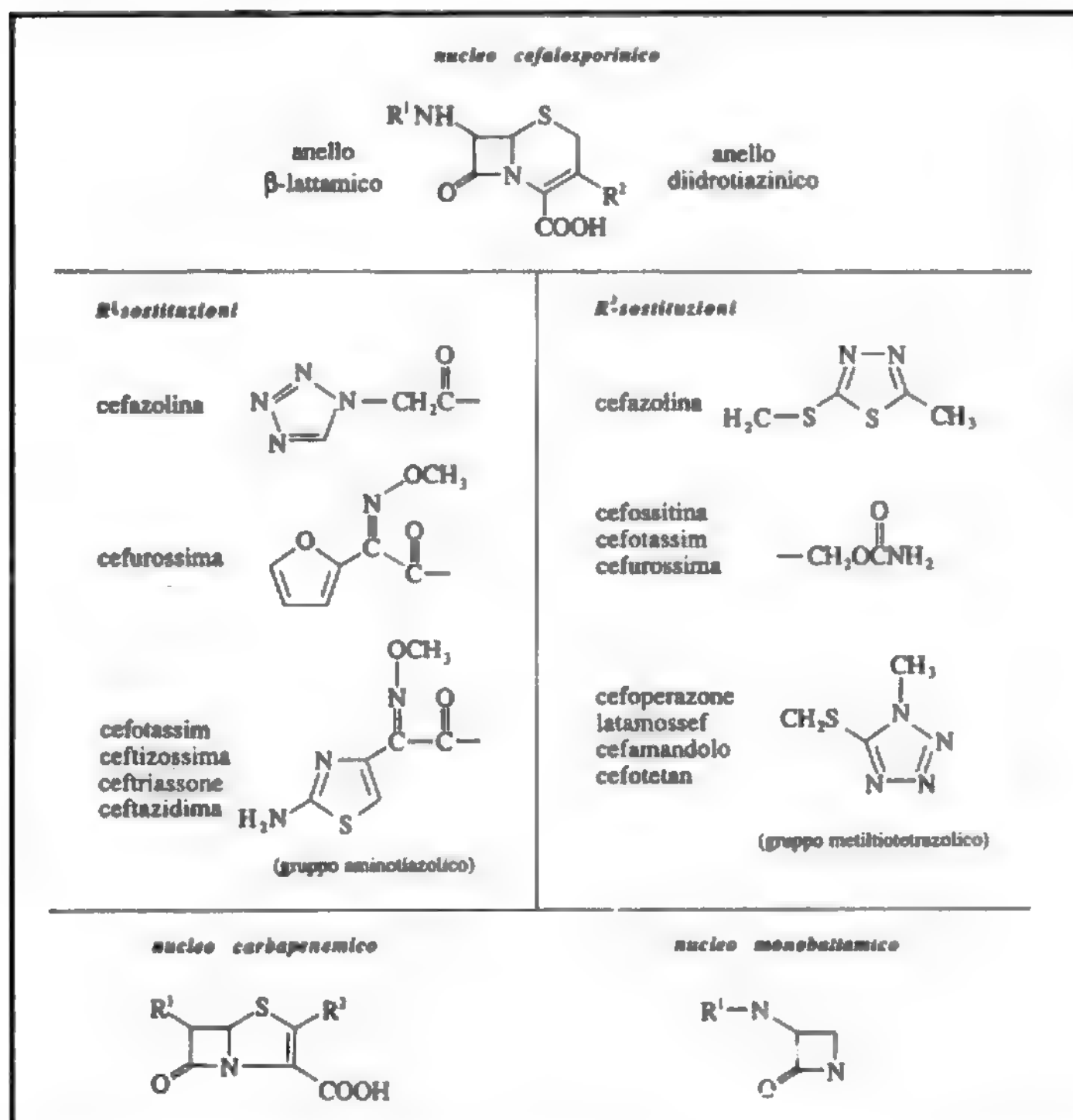



Fig. 1. Struttura chimica delle c., dei carbapenemici e dei monobattami. R^1 corrisponde alla posizione C-7 dell'anello β-lattamico; R^2 corrisponde alla posizione C-3 dell'anello diidrotiazinico. Il gruppo aminotiazolico è caratteristico del cefotassim, del ceftriassone, della ceftizossina e della ceftazidima. Il gruppo metiltiotetrazolico è caratteristico del cefoperazone, del latamossef, del cefamandolo, del cefotetan. Il cefotetan presenta, oltre al gruppo metiltiotetrazolico in posizione C-3, anche il gruppo α-metossilico in posizione C-7.

gramnegativi, su gonococchi, inclusi quelli produttori di β-lattamasi e su *Haemophilus influenzae*; è attiva su gran parte dei ceppi di *Pseudomonas aeruginosa*. Scarsa attività presenta verso *Bacteroides fragilis*.

Attraversa la placenta e si ritrova nel latte materno; penetra nel liquor se le meningi sono infiammate; è solo parzialmente dializzabile.

Il dosaggio è, negli *adulti*, di 2 g ogni 8-12 h, i. m. o e. v.; di 50 mg/kg/*die* nei *bambini*.

4. *Ceftriassone*. – Il ceftriassone (Rocefin®) appartiene, assieme al cefotassim, alla ceftizossima e alla ceftazidima, al gruppo delle aminotiazolil-cefalosporine. Fa parte delle c. di III generazione, del gruppo II della classificazione di Williams e del gruppo 4° di quella di O'Grady.

Lo spettro d'azione è molto ampio; l'antibiotico risulta attivo contro quasi tutte le *Enterobacteriaceae* (*Escherichia*, *Klebsiella*, *Proteus*, etc.), ma non presenta attività adeguata contro *Pseudomonas*, *Staphylococcus*, *Listeria*, *Bacteroides*. Alcuni anaerobi (*Peptococcus*, *Peptostreptococcus*) risultano, invece, sensibili al ceftriassone; sensibili anche sono *Haemophilus*, *Streptococcus pneumoniae*; il ceftriassone è particolarmente attivo su *Neisseria gonorrhoeae*.

Diffonde bene in diversi organi e tessuti, e nel liquor, soprattutto a meningi infiammate: è una delle c. di prima scelta (assieme alla ceftazidima e al cefotassim) nelle meningiti dovute a *Escherichia*, *Klebsiella* e *Serratia*.

Il ceftriassone ha una notevole escrezione biliare accanto all'escrezione renale (per filtrazione glomerulare e, in parte, per filtrazione tubulare).

Per la sua lunga emivita plasmatica il ceftriassone può essere somministrato anche in dose singola giornaliera (Mandell *et al.*, 1989; Smith *et al.*, 1989): negli *adulti* 1-2 g/*die* (eventualmente in 2 somministrazioni); nei *bambini* 20-80 mg/kg/*die* (in unica somministrazione).

Sono stati segnalati, sebbene raramente, casi di colite pseudomembranosa.

5. *Cefoperazone*. – Il cefoperazone (Cefobid®; Cefonal®) è una c. di III generazione; viene inserito nel gruppo III della classificazione di Williams e nel gruppo 5° di O'Grady per la sua spiccata attività anti-*Pseudomonas*. Presenta, assieme al cefamandolo, al cefotetan e al latamossef (moxalactam) un gruppo metiltiotetrazolico in posizione C-3.

Il cefoperazone presenta un'elevatissima e maggiore attività, rispetto a tutte le c., contro *Pseudomonas aeruginosa* (assieme alla ceftazidima e all'imipenem) e attività contro gli anaerobi simile o appena inferiore a quella della cefossitina contro *Bacteroides*. Attivo contro la maggior parte delle *Enterobacteriaceae* è meno attivo verso i grampositivi. Non è molto stabile alle β-lattamasi dei gramnegativi.

Si distribuisce in numerosi organi e tessuti e supera la barriera ematoliquorale, soprattutto a meningi infiammate. Viene escreto per il 30% per via renale e per il 70% per via biliare. È dializzabile.

Le indicazioni per l'impiego del cefoperazone sono le infezioni gravi sostenute dai microrganismi sopra indicati.

soprattutto se determinate da *Pseudomonas aeruginosa* e da flora mista, come nel caso di infezioni intraddominali e pelviche e di meningiti batteriche.

Non va impiegato indiscriminatamente, non solo per il suo alto costo, ma soprattutto per evitare la selezione di forme batteriche resistenti.

Le dosi sono: nell'*adulto* 2-4 *g/die* suddivisi in 2 somministrazioni; nel *bambino* 100-400 mg/kg/*die*, anch'essi distribuiti in 2 somministrazioni.

Il farmaco è ben tollerato, ma può dar luogo (come per il cefamandolo, il latamossef e il cefotetan) a reazioni antabuse(disulfiram)-simili, in pazienti che assumono alcol, e indurre ipoprotrombinemia.

6. *Cefsulodina*. – La cefsulodina fa parte del gruppo 5° della classificazione di O'Grady e della III generazione di c. Ha una notevole attività contro gli stafilococchi e *Pseudomonas aeruginosa* ed è praticamente specifica verso quest'ultimo germe.

Si somministra 3-4 volte al giorno alle dosi di 1-2 g.

Cefamicine

Le cefamicine (v.*) si distinguono dalle c. propriamente dette per la presenza di un gruppo α-metossilico in posizione C-7 e per il fatto di derivare da colture di *Streptomyces* e non da muffe. Il loro spettro d'azione è molto simile a quello delle c. di II generazione.

Alcuni AA. (cfr. Williams, 1987; Elkes, 1987) considerano tra le cefamicine anche il latamossef (moxalactam), che, più propriamente, deve essere considerato un'oxacefem, non essendo in senso stretto una cefamicina.

1. *Cefossitina*. – La cefossitina (v. β-LATTAMICI ANTIBIOTICI, VIII, 1144) (Mefoxin®), caratterizzata dal gruppo α-metossilico legato in posizione C-7 all'anello β-lattamico, è collocata tra le c. di II generazione, nel gruppo 3° della classificazione di O'Grady e nel gruppo IV della classificazione di Williams.

È provvista di una marcata attività contro *Bacteroides fragilis* (quindi è utilizzata nel trattamento di peritoniti, ascessi addominali, infezioni ginecologiche) e contro ceppi di *Neisseria gonorrhoeae* resistenti alla penicillina. Risulta abbastanza attiva contro la maggior parte dei ceppi gramnegativi ma inattiva verso *Pseudomonas*.

La cefossitina viene somministrata per via e. v. o i. m. negli *adulti* alla dose di 4-8 *g/die* in 4 somministrazioni; nel *bambino* alla dose di 80-160 mg/kg/*die* in 4 somministrazioni.

2. *Cefotetan*. – Il cefotetan (1985) (Apotef®; Cepan®; Darvilen®), antibiotico incluso tra le cefamicine (v.*) e quindi nel gruppo IV della classificazione di Williams (nel gruppo 3° della classificazione di O'Grady e nelle c. di II generazione), ha un'azione simile alla cefossitina contro il *Bacteroides fragilis*, ma appare inferiore contro gli aerobi gramnegativi. Non ha azione contro *Pseudomonas aeruginosa*.

Possiede un gruppo metiltiotetrazolico in posizione C-3, oltre al gruppo α-metossilico in C-7.

Ha un'emivita più lunga, che consente intervalli di somministrazione più distanziati. È impiegato nel trattamento delle infezioni intraddominali, delle vie urinarie e dell'apparato respiratorio.

Non raggiunge concentrazioni terapeutiche nel liquor.

Negli *adulti* si impiegano 1-2 g i. m. e e. v. ogni 12 h; nei *bambini* dosi di 20-30 mg/kg ogni 12 h.

3. *Latamossef* (*moxalactam*). – È un composto (Moxacef®; Oxacef®) che ha la caratteristica di possedere, come le cefamicine, un gruppo α-metossilico in posizione C-7 dell'anello β-lattamico e, insieme, come il cefotetan, il cefamandolo e il cefoperazone, un gruppo metiltiotetrazolico in posizione C-3. Come già detto, deve essere considerato un'oxacefem. È inserito nel gruppo 4° della classificazione di O'Grady, nel gruppo IV della classificazione di Williams e nelle c. di III generazione.

È attivo contro *B. fragilis* (in questo è comparabile con la cefossitina) e contro i gramnegativi (*Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Proteus*), ma poco attivo verso *Pseudomonas*.

Le indicazioni più importanti sono le infezioni intraddominali, pelviche, urinarie e respiratorie. Raggiunge nel li-

TAB. IV. EFFETTI COLLATERALI DELLE CEFALOSPORINE, DEI MONOBATTAMI E DEI CARBAPENEMICI

Reazioni allergiche o da ipersensibilità

Molto meno frequenti rispetto a quelle da penicillina. Nei soggetti che hanno avuto reazioni con la penicillina, le reazioni crociate con c. sono inferiori al 10%

Forme gravi (rare)
- Anafilassi
- Angioedema

Rash

Orticaria

Febbre

Eosinofilia (cefoperazone; ceftazidima)

Complicanze emorragiche

- Latamossef (frequenti)
- Cefoperazone
- Cefamandolo
- Cefotetan (rare)

Reazioni antabuse(disulfiram)-simili

- Latamossef
- Cefoperazone
- Cefamandolo
- Cefotetan (rare)

Diarrea (nel 5-10%; raramente enterocolite da *Clostridium difficile*)

- Cefoperazone
- Imipenem
- Ceftriassone (rara)
- Cefossitina
- Cefotetan

Superinfezioni (soprattutto da *Pseudomonas* e enterococchi)

- Cefalosporine di III generazione

Convulsioni

- Imipenem

Nausea

- Imipenem

Altre ma rare complicanze

- *Tromboflebiti*
- *Neutropenia*
- *Trombocitopenia*
- *Disfunzioni epatiche*

TAB. V. CARATTERISTICHE POSITIVE E NEGATIVE DELLE

	I generazione		II generazione	
	Vantaggi	Svantaggi	Vantaggi	Svantaggi
Cinetica	Alcune assorbibili dal tratto gastrointestinale			Non assorbibili dal tratto gastrointestinale (eccetto cefurossima axetil e cefaclor)
	Emivita lunga solo per cefadrossile	Emivita breve	Emivita lunga solo per cefonicid, cefotetan e cefurossima axetil	Emivita breve
		Non superano la barriera ematoencefalica		Non superano la barriera ematoencefalica (eccetto cefurossima)
		Metabolizzano in metaboliti inattivi	Non metabolizzano	
Attività	Molto attive contro *Staphylococcus* e *Streptococcus*	Inattive contro *Pseudomonas*, *Haemophilus*, gran parte delle *Enterobacteriaceae*	Molto attive contro bacilli gramnegativi e *Haemophilus*	Non attive contro *Pseudomonas*
	Cefazolina attiva contro alcuni gramnegativi (*Klebsiella*, *Escherichia*, *Proteus*)		Solo cefossitina è attiva contro anaerobi (*Bacteroides fragilis*)	Meno attive contro *Staphylococcus* e *Streptococcus* rispetto alle c. di I generazione (eccetto cefamandolo più attivo verso *Staphylococcus*)
	Cefalotina è resistente alle β-lattamasi stafilococciche	Sensibilità alle β-lattamasi dei gramnegativi	Stabilità alle β-lattamasi dei gramnegativi (eccetto cefamandolo)	
Tossicità	Trascurabile	Nefrotossicità per la cefaloridina		Reazioni antabuse (disulfiram)-simili con il cefamandolo e il cefotetan (rare) Complicazioni emorragiche con il cefamandolo e il cefotetan (rare)

quor concentrazioni terapeuticamente efficaci contro i microrganismi più frequentemente causa di meningiti batteriche.

È escreto solo per filtrazione glomerulare.

La presenza del gruppo metiltiotetrazolico in posizione C-3 è stata associata all'eventuale insorgenza di ipoprotrombinemia e all'insorgenza di reazione antabuse(disulfiram)-simile.

Le dosi i. m. o e. v. sono per gli *adulti* di 2-6 mg/*die*, suddivisi in 3 somministrazioni; per i *bambini* 100-200 mg/kg/*die*, suddivisi in 2 somministrazioni.

4. *Altre cefamicine*. – Citiamo il *cefmetazolo* (che ha lo stesso spettro d'azione della cefossitina ma è meno attivo verso *B. fragilis*, ed è inattivo verso *Pseudomonas*) e il *cefbuperazone* (che ha uno spettro simile a quello del cefotassim [v. β-LATTAMICI ANTIBIOTICI, VIII, coll. 1141-1142] ma è attivo anche contro *B. fragilis*).

Monobattami

I monobattami, a differenza delle penicilline e delle c. propriamente dette, differiscono chimicamente perché hanno struttura monociclica, in luogo della caratteristica struttura biciclica: presentano però l'anello β-lattamico. Il solo membro di questo gruppo impiegato in clinica è l'*aztreonam* (Azactam®; Primbactam®). È prodotto da *Chromobacterium violaceum*.

L'aztreonam si lega a recettori presenti sulla membrana citoplasmastica dei batteri, inibendo la sintesi della parete cellulare nei microrganismi sensibili. Agisce quasi esclusivamente su microrganismi gramnegativi aerobi ed è completamente privo di attività nei confronti di microrganismi grampositivi e degli anaerobi.

Si somministra per via parenterale: *adulti* 2-8 g in 2-4 somministrazioni; *bambini*, 50-100 mg/kg/*die* in 3 somministrazioni. Nell'uretrite gonococcica si impiega un'unica dose i. m. di 1 g.

Le indicazioni sono:

a) le infezioni da gramnegativi aerobi (*Escherichia*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Pseudomonas*, *Haemophilus*, etc.), specie quando siano poliantibioticoresistenti (infezioni nosocomiali) o in alternativa agli aminoglicosidi notoriamente più nefro-ototossici;

b) l'uretrite gonococcica acuta (ceppi di *Neisseria gonorrhoeae* produttori di β-lattamasi), in un'unica dose.

Carbapenemici

La *tienamicina* è l'antibiotico β-lattamico con nucleo carbapenemico, prodotto da *Streptomyces cattleya*. Viene impie-

CEFALOSPORINE, DEI MONOBATTAMI E DEI CARBAPENEMICI

III generazione		Monobattami (aztreonam)		Carbapenemici (tienamicina)	
Vantaggi	**Svantaggi**	**Vantaggi**	**Svantaggi**	**Vantaggi**	**Svantaggi**
Emivita più lunga (specie il ceftriassone e la cefissima) Cefotassim, latamossef e anche ceftriassone e ceftazidima superano la barriera ematoencefalica Non metabolizzano	Non assorbibili dal tratto gastrointestinale (eccetto cefissima)	Emivita relativamente più lunga Supera la barriera ematoencefalica	Non assorbibili dal tratto gastrointestinale	Supera la barriera ematoencefalica	Somministrabile endovena solo per infusione lenta (20-30 min) Necessità di combinazione con cilastatin (= imipenem)
Molto attive contro i bacilli gramnegativi Elevata attività contro *Pseudomonas* (soprattutto ceftazidima e cefoperazone) Attività contro *Neisseria gonorrhoeae* (ceftriassone soprattutto; meno cefotassim) Notevole stabilità alle β-lattamasi dei gramnegativi (eccetto cefoperazone)	Attività pressoché nulla contro gli anaerobi (eccetto cefoperazone) Meno attive contro *Staphylococcus*, *Streptococcus* rispetto alle c. di I generazione (nessuna attività da ceftazidima contro *Staphylococcus*)	Molto attivo contro bacilli gramnegativi (*Klebsiella*, *Proteus*, *Escherichia*, *Serratia* e *Haemophilus*) Attivo contro *Pseudomonas* Molto attivo contro *Neisseria gonorrhoeae* Sinergismo con aminoglicosidi (tobramicina, amikacina)	Completamente inattivo contro grampositivi e anaerobi	Amplissimo spettro d'azione: grampositivi (inclusi gli stafilococchi meticillinoresistenti), gramnegativi (incluso *Pseudomonas*), anaerobi (incluso *Bacteroides fragilis*)	Possibilità di selezione di ceppi resistenti
	Reazioni antabuse (disulfiram)-simili con il cefoperazone e il latamossef Complicazioni emorragiche con cefoperazone e latamossef Rischio di superinfezioni	Privo di oto-nefrotossicità	Rischio di superinfezioni		Tossicità renale con alte dosi Nausea e vomito Diarrea Convulsioni

gata in combinazione (rapporto 1:1) con il cilastatin che inibisce la sua inattivazione da parte di una dipeptidasi renale. Il composto tienamicina + cilastatin costituisce l'*imipenem* (Tienam®). Impiegato ad alte dosi ha una notevole tossicità renale, per cui la dose deve venir aggiustata, in caso di insufficienza renale, sulla base della creatinina-clearance. L'imipenem passa nel liquor e viene rimosso dalla emodialisi.

L'imipenem è l'antibiotico β-lattamico con il più ampio spettro: grampositivi (inclusi gli stafilococchi meticillinoresistenti), gramnegativi (incluso *Pseudomonas aeruginosa*), gli anaerobi (incluso *Bacteroides fragilis*). Pertanto questo antibiotico viene impiegato in numerosissime e gravi infezioni: setticemie, polmoniti, infezioni urinarie, infezioni addominali e pelviche, etc. Non è attivo però sugli enterococchi e su *Pseudomonas cepacia* e *P. multophilia*.

Poiché si tratta di un antibiotico particolarmente attivo, il suo impiego deve essere limitato a forme gravi, soprattutto di tipo nosocomiale, per evitare la selezione di germi resistenti, come spesso è stato riscontrato in presenza di *Pseudomonas*.

L'antibiotico deve essere somministrato solo per infusione e. v. in 20-30 min: *adulti* 1-4 *g/die* in 3-4 infusioni; *bambini* 60-100 mg/kg suddivisi in 4 dosi giornaliere.

Effetti collaterali

A confronto con altri antibiotici, le c. possono essere classificate tra quelli che meno causano effetti collaterali e tossici. Ricordiamo sinteticamente gli effetti indesiderati più frequenti: reazioni allergiche o da ipersensibilità; *fenomeni emorragici da ipoprotrombinemia* (c. con il gruppo metiltiotetrazolico in posizione C-3: il fenomeno è subito bloccato dalla somministrazione di Vit. K); *reazioni antabuse-(disulfiram)-simili* in soggetti che abbiano assunto alcol, durante o dopo la somministrazione dell'antibiotico (c. con lo stesso gruppo in posizione C-3); diarrea durante la somministrazione di c. con forte escrezione per via biliare (cefoperazone, ceftriassone, imipenem); enterocoliti da tossine di *Clostridium difficile*; superinfezioni (soprattutto da *P. aeruginosa* e da *Candida* e da enterococchi) nel caso di impiego di c. di III generazione; nausea e vomito (frequenti soprattutto con imipenem); neutropenia; segni di danno epatocellulare; tromboflebiti chimiche, etc.

Sebbene le c. siano potenzialmente tossiche per il rene, la nefrotossicità insorge raramente e solo con l'impiego di alte dosi. L'unica c. con spiccata azione nefrotossica, la cefaloridina, non viene più impiegata.

Nella tab. IV sono riassunti i quadri più frequenti degli effetti collaterali da somministrazione di c.

Sintesi delle caratteristiche fondamentali delle cefalosporine e del loro impiego in terapia

Considerate le diverse caratteristiche chimiche, farmacocinetiche e soprattutto di attività antibiotica delle c., o meglio dei vari antibiotici che vengono raggruppati e/o considerati tra le c., abbiamo ritenuto opportuno riassumere in tabella tali caratteristiche, segnalando gli aspetti positivi e negativi nell'impiego di ciascun gruppo di antibiotici (tab. V).

Bibliografia

AMA Drug Evaluations, *Cephalosporins and related agents*, 1986, 6 ed., American Medical Association, Chicago, pp. 1337-1393.
Brogden R. N., Campoli-Richards D. M., *Drugs*, 1989, **38**, 524.
Donowitz G. R., Mandell G. L., *Beta-lactam Antibiotics*, in *N. Engl. J. Med.*, 1988, **318**, 490-500, *bibl.*
Goldberg D. M., *The Cephalosporins*, in *Med. Clin. North Am.*, 1987, **71**, 1113.
Mandell L. A. *et al.*, *J. Infect. Dis.*, 1989, **160**, 433.
O'Grady F., Greenwood D., *Le cefalosporine*, in *Medicina-Riv. EMI*, 1984, **4**, 1-22, *bibl.*
Saxon A., moderator, UCLA conference, *Ann. Intern. Med.*, 1987, **107**, 204.
Smith C. R. *et al.*, *J. Infect. Dis.*, 1989, **160**, 442.
Thompson R. L., *Cephalosporin, Carbapenem and Monobactam Antibiotics*, in *Mayo Clin. Proc.*, 1987, **62**, 821-834, *bibl.*
Williams J. D. ed., *The Cephalosporin Antibiotics*, in *Drugs*, 1987, **34**, Suppl. 2, 1-258, *bibl.*

STEFANO VELLA E LUCIANO VELLA

CEFAMICINE

F. *cephamiycines*. - I. *cephamycins*. - T. *Zephamyzine*. - S. *cefamicinas*.

Sono antibiotici a struttura assimilabile a quella delle cefalosporine (v.*), ma derivati da colture del genere *Streptomyces* e non da muffe. In comune con le cefalosporine hanno il nucleo β-lattamico, ma ciò che caratterizza le cefamicine è la presenza, al posto dell'idrogeno, di un gruppo α-metossilico in posizione C-7 dell'anello β-lattamico, il che conferisce loro una resistenza alla maggior parte delle penicillinasi e ad alcune cefalosporinasi batteriche. Dal punto di vista farmacologico, clinico, e della tossicità esse presentano caratteristiche simili alle altre cefalosporine. Sono disponibili per un impiego terapeutico nell'uomo tre composti: la *cefossitina*, il *cefotetan* e il *cefmetazolo* (quest'ultimo non ancora in commercio nel nostro paese). Alcuni AA. (cfr. Williams, 1987; Elkes, 1987) associano alle c. anche il latamossef (moxalactam) che, in senso stretto, non è una c., ma che più propriamente deve essere considerato un'oxacefem (v. CEFALOSPORINE*).

Il loro meccanismo d'azione è analogo a quello degli altri antibiotici β-lattamici. Il loro spettro d'azione è molto simile a quello delle cefalosporine di II generazione. Ciò che caratterizza le c. rispetto alle altre cefalosporine di II generazione è la loro attività nei confronti dei batteri anaerobi (soprattutto di vari ceppi di *Bacteroides*), con l'eccezione importante del *Clostridium difficile*.

Rispetto alle cefalosporine di III generazione, le c. risultano inattive rispetto a *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* e, in genere, risultano meno attive nei confronti di *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Serratia* e di altre enterobatteriacee. Le differenze di spettro tra le diverse c. sono modeste e probabilmente di scarsa rilevanza clinica. Esse sono potenti induttori delle β-lattamasi e possono dereprimere questi enzimi in batteri gramnegativi. Questa proprietà potrebbe essere responsabile di una particolare forma di resistenza batterica agli antibiotici β-lattamici (effetto «spugna»).

Le caratteristiche cinetiche dei tre composti sono simili: non assorbibili per via orale, ampiamente distribuiti nell'organismo (con l'eccezione del S.N.C.), eliminati prevalentemente per via renale senza apprezzabile metabolizzazione, richiedono un allungamento degli intervalli di somministrazione in caso di insufficienza renale. L'unica rilevante differenza consiste nel fatto che il cefotetan possiede un più elevato legame proteico e un'emivita più lunga rispetto agli altri due composti (3-4 h di contro a 0,5-1 h) consentendo così intervalli di somministrazione più lunghi (ogni 12 h di contro a 4-6 h).

L'impiego terapeutico di questi farmaci è analogo a quello suggerito per le altre cefalosporine di seconda generazione con particolare riguardo alle infezioni miste a sede addominale o pelvica. Sono impiegati anche nella profilassi della chirurgia addominale o ginecologica.

Gli effetti indesiderati sono simili a quelli degli altri antibiotici β-lattamici. Particolare attenzione va posta al possibile frequente sviluppo del *Clostridium difficile* e della sua tossina con sintomi concomitanti di diarrea (ma non di una vera e propria colite pseudomembranosa) anche dopo una o poche somministrazioni di questi farmaci. Il cefotetan contiene un gruppo metiltiotetrazolico in posizione C-3 che condiziona la possibile comparsa di reazioni antabuse (disulfiram)-simili, in caso di ingestione di alcol, o l'insorgenza di una ipoprotrombinemia clinicamente rilevante in pazienti a rischio (insufficienza renale e/o epatica).

Le dosi terapeutiche usuali per la cefossitina sono di 1-2 g ogni 6-8 h; quelle per il cefotetan di 1-2 g ogni 12 h.

Bibliografia

American Hospital Formulary Service, *Drug Information 88*, 1988, American Society Hospital Pharmacists, Bethesda.
Bassetti D., *Cefamicine*, in *Chemioterapici antinfettivi e loro impiego razionale*, 1986, Lombardo, Roma.
Elkes J., *Drugs*, 1987, **34**, Suppl. 2, 140, 247.
Goldberg D. M., *The Cephalosporins*, in *Med. Clin. North Am.*, 1987, **71**, 1113.
Williams J. D. ed., *The Cephalosporin Antibiotics*, in *Drugs*, 1987, **34**, Suppl. 2, 1-258, *bibl.*

ALBANO DEL FAVERO

CEMENTI [v. vol. III, col. 1508]

Cementi al policarbossidato di zinco

Sono i più recenti in ordine di tempo. La polvere contiene principalmente ossido di zinco e piccole quantità di ossido di magnesio (1/5%). Alcuni di essi contengono anche allumina, come agente rinforzante per migliorare le qualità meccaniche del materiale, o fluoruro stannoso, per ostacolare l'insorgenza di carie secondaria. Il liquido è costituito da una soluzione acquosa al 40% di ac. poliacrilico, ha una consistenza molto viscosa per la presenza di polimeri a peso molecolare alto. Questi cementi sono ben tollerati dalla polpa e hanno una buona resistenza alla compressione; sono indicati quindi per cementazioni definitive di manufatti protesici e di bande ortodontiche, come sottofondi e come otturazioni temporanee.

Cementi vetro ionomerici

I c. vetro-ionomerici rappresentano una gamma di prodotti ottenuti dalla reazione chimica tra un componente in polvere costituito da polvere di vetro e silicati di alluminio e calcio, sotto forma di particelle di 20 μ e una soluzione acquosa di polimeri e copolimeri dell'ac. poliacrilico. Il liquido contiene anche minime quantità di ac. tartarico, per accelerare il tempo di presa e di ac. itaconico, che consente un prolungato stoccaggio del materiale.

I c. vetro-ionomerici sono assai versatili e vengono impiegati: come materiali per otturazione, in particolare nel restauro di abrasioni e/o erosioni cervicali e nella ricostruzione provvisoria di denti particolarmente distrutti; come sottofondi, per la cementazione di perni endocanalari e manufatti protesici; per la riparazione dei margini di sutura

difettosi di corone ed intarsi; per la riparazione di difetti di continuità sulle pareti di monconi protesici.

Bibliografia

Dental cementes current status and future prospects, *Dent. Clin. North. Am.*, 1983, **27**, 763.
Mc Lean J. W., *J. Am. Dent. Assoc.*, 1979, **99**, 221.
Michel P., *Cah. Prothese*, 1983, **11**, 119.
Mitchem J. C., Gronas D. G., *J. Prosthet Dent.*, 1978, **40**, 453.
Reisbick M. H., *J. Prosthet. Dent.*, 1981, **46**, 525.
Richter W. A., Ueno H. J., *Prosthet Dent.*, 1975, **33**, 294.
Smits D. C., *Dent. Clin. North. Am.*, 1971, **15**, 3.
Tyas M. J., *J. Dent. Res.*, 1983, **62**, 646.
Wilson A. D., Kent B. E., *J. Appl. Chem. Biotec.*, 1971, **21**, 313.

CLAUDIA MAGGIORE

CERVELLO [v. vol. III, col. 1640]

SOMMARIO GENERALE

RECENTI ASPETTI DI MORFOLOGIA FUNZIONALE DEL CERVELLO

SOMMARIO

Basi morfologiche della neurochimica cerebrale

Negli ultimi anni una serie di innovazioni tecnologiche quali la tomografia assiale computerizzata (T.A.C.), la risonanza magnetica nucleare (RMN) e la tomografia a emissione di positroni (PET), ha permesso lo studio del cervello nel vivente per cui la morfologia del c. è stata correlata alla sua funzione e alla sua biochimica. Pertanto oggi è impossibile mantenere una separazione netta tra morfologia, funzione e biochimica cerebrale (Esser, 1971; MacLean, 1984).

Per procedere a ogni aggiornamento dell'anatomia cerebrale è necessario esaminare la distribuzione dei principali neurotrasmettitori del c. Negli ultimi 20 anni sono stati compiuti numerosi studi tendenti a chiarire la localizzazione di numerosi neurotrasmettitori e neuromodulatori all'interno del c. Tali studi sono stati compiuti sfruttando metodiche di istofluorescenza, di neurochimica, di immunoistochimica e di microscopia elettronica.

Qui di seguito esamineremo la distribuzione nel c. dei principali neurotrasmettitori e neuromodulatori tralasciando quelli il cui ruolo non è stato ancora ben definito (Palkovits, 1980; De Feudis, 1975; Hökfelt *et al.*, 1978; Prange *et al.*, 1978; Barchas *et al.*, 1978).

Acetilcolina

È localizzata nel nucleo interpeduncolare, nel nucleo caudato, nel *putamen*, nel bulbo, nel tubercolo olfattorio. Inoltre alti livelli di acetilcolina si ritrovano nel nucleo amigdaloideo, nell'*habenula* e nei nuclei cerebellari (figg. 1/*1*; 2/*2*).

La colinacetiltransferasi (CAT; fig. 1/*2*) è l'enzima che provvede alla sintesi dell'acetilcolina, e rappresenta quindi un indice indiretto per valutare la quantità di acetilcolina. Esso è presente negli stessi luoghi del c. dove è presente l'acetilcolina.

Le vie colinergiche, o meglio le connessioni colinergiche presenti all'interno del S.N.C., possono essere così riassunte:

1) connessioni che dalla banda diagonale sono dirette all'ippocampo;
2) connessioni settoippocampali;
3) connessioni abenulointerpeduncolari;
4) afferenze all'amigdala.

Inoltre fibre contenenti acetilcolina raggiungono la corteccia cerebrale da vari luoghi, come il *globus pallidus*, il nucleo della banda diagonale, il nucleo interpeduncolare e il nucleo della stria terminale.

Noradrenalina

La noradrenalina (figg. 1/*3*; 2/*3*), come la dopamina, non è distribuita in maniera uniforme nella corteccia cerebrale, anche se le differenze tra le varie aree sono meno accentuate che nel caso della dopamina (v. sotto).

I pirenofori dei neuroni a noradrenalina sono localizzati prevalentemente nel ponte e nel midollo allungato e precisamente (Palkovits, 1979):

1) a livello del *locus coeruleus* (area A6) dove sono contenuti circa il 45% di tutti i neuroni noradrenergici encefalici, e a livello del corpo restiforme;
2) nel nucleo del tratto solitario (area A2), soprattutto nella parte caudale;
3) nella formazione reticolare, in parte nell'area del nucleo reticolare laterale (aree A5 e A1, rispettivamente nel ponte e nel midollo allungato); inoltre è presente un gruppo di neuroni noradrenergici (area A7) nella formazione reticolare mesencefalica.

Tra le maggiori vie a noradrenalina ricordiamo:

a) il fascio noradrenergico ventrale (tratto tegmentale ventrale), che dal midollo allungato va nella formazione reticolare dorsomediale, entra nel ponte e decorre nella parte laterale del tegmento mesencefalico; da qui, insieme al fascicolo longitudinale mediale, raggiunge l'ipotalamo laterale;
b) il fascio noradrenergico dorsale che dal *locus coeruleus* raggiunge l'area grigia mesencefalica, la parte anteriore del mesencefalo, e da qui è diretto in varie aree cerebrali;
c) il fascio periventricolare dorsale che raggiunge la parte dorsale dell'ipotalamo e la porzione ventrale del talamo;
d) il fascio periventricolare ventrale;
e) le vie corticocerebellari che dalle aree A6 e A4 raggiungono il cervelletto attraverso il peduncolo cerebellare superiore;
f) il tratto tegmentale dorsale;
g) il fascio bulbospinale, che dalle aree A1 e A2 e dal *locus coeruleus* si dirige al midollo spinale.

Adrenalina

Tale monoamina, pur essendo stati dimostrati a livello encefalico, mediante tecniche di immunofluorescenza, dei gruppi di cellule nervose che la contengono, presenta a livello del S.N.C. una distribuzione e una importanza

di gran lunga inferiore a quella delle altre catecolamine (fig. 1/4).

Dopamina

La dopamina (figg. 1/5; 2/4) svolge, a livello del S.N.C., sia il ruolo di neurotrasmettitore che quello di precursore della noradrenalina. In genere, nelle aree in cui il suo contenuto è superiore alla metà di quello della noradrenalina, è presumibile che la dopamina svolga il ruolo di trasmettitore (Palkovits, 1979). La distribuzione della dopamina nel c. non è uniforme, variando in rapporto di 500 e 1 tra le aree più ricche e quelle meno ricche di neurotrasmettitore.

Mediante tecniche di istofluorescenza e immunofluorescenza, si possono distinguere i seguenti *neuroni dopaminergici* (Bjorklund, 1973):

1) *neuroni ipotalamici*, localizzati nel nucleo arcuato (area A12 di Dahlstrom e Fuxe) e periventricolare (area A14);

2) *neuroni mesencefalici*, nell'area tegmentale ventrale (A10), nella porzione compatta (A9) e laterale della sostanza nera (area A8);

3) *neuroni talamici e subtalamici*, localizzati in piccolo numero nella zona incerta e nel campo H1 di Forel (area A13) e nella porzione caudale del talamo e dell'ipotalamo (A11);

4) *neuroni del bulbo olfattorio*;

5) *neuroni del tronco cerebrale*.

Le *vie dopaminergiche* possono essere così suddivise (Lindvall, 1979):

a) *fibre tuberoinfundibolari*, molto brevi, che si dirigono verso lo strato esterno dell'eminenza mediana, ma che in parte possono raggiungere anche il lobo intermedio e posteriore dell'ipofisi;

b) *vie mesocorticali*, che originano dal tetto del mesencefalo e decorrono nella parte laterale del fascicolo longitudinale mediale, che lasciano per raggiungere la amigdala

I II III

concentrazione delle sostanze: moderata elevata molto elevata

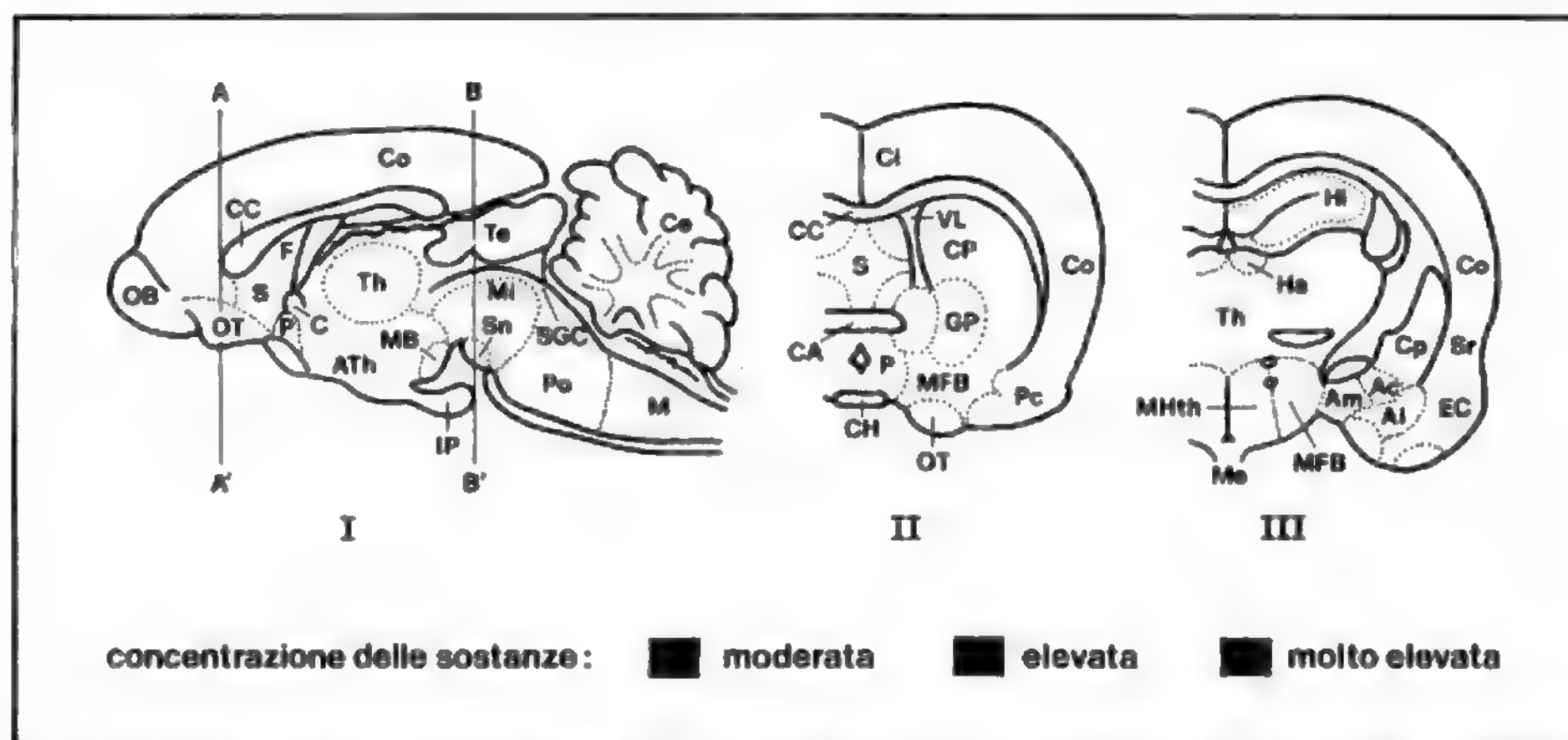



Fig. 1. Distribuzione dei neuromodulatori o degli enzimi ad essi correlati nelle varie zone dell'encefalo del ratto. Il disegno I rappresenta una divisione schematica d'insieme laterale dell'encefalo di ratto. Il disegno II rappresenta una sezione coronale anteriore condotta a livello dell'area preottica (linea A-A' del disegno I). Il disegno III rappresenta una sezione coronale posteriore condotta a livello della porzione posteriore dell'eminenza mediana (linea B-B' del disegno I). I colori indicano la diversa concentrazione di ciascuna sostanza (rosso = moderata; verde = elevata; blu = molto elevata).

I

OB = Bulbo olfattorio
OT = Tubercolo olfattorio
S = Formazioni del setto
P = Nucleo preottico
C = Commessura anteriore
ATh = Ipotalamo
MB = Piede del mesencefalo
Th = Talamo
F = Fornice
CC = Corpo calloso
Co = Corteccia cerebrale
Te = Lamina quadrigemina (collicoli superiori ed inferiori)
Sn = *Substantia nigra* e nucleo interpeduncolare
Mi = Calotta del mesencefalo
SGC = Sostanza grigia centrale
Po = Ponte
M = Midollo allungato o bulbo
Ce = Cervelletto
IP = Ipofisi

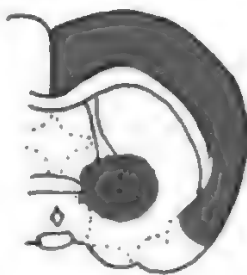
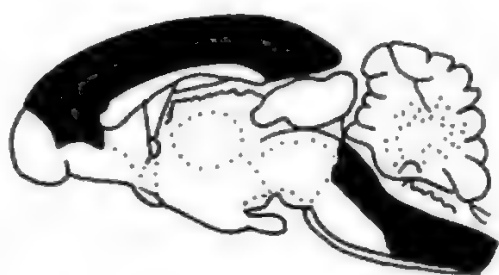
II

Ci = Corteccia del cingolo
S = Formazioni del setto
P = Nucleo preottico
MFB = Fascicolo longitudinale mediale del telencefalo
OT = Tubercolo olfattorio
GP = *Globus pallidus*
CP = Caudato; *putamen*
Co = Corteccia cerebrale
Pc = Corteccia piriforme
VL = Ventricolo laterale
CC = Tronco del corpo calloso
CA = Commessura anteriore
CH = Chiasma ottico

III

Th = Talamo
Ha = Ippocampo ventrale
Hi = Ippocampo dorsale
Co = Corteccia cerebrale
Me = Eminenza mediana
EC = Corteccia entorinale
Cp = Caudato; *putamen*
MFB = Fascicolo longitudinale mediale del telencefalo
Am = Nucleo amigdaloideo mediale
Al = Nucleo amigdaloideo laterale
Ac = Nucleo *accumbens*
MHth = Fascio mammillo-talamico
Sr = Solco rinale

1/1 Acetilcolina (ACh)

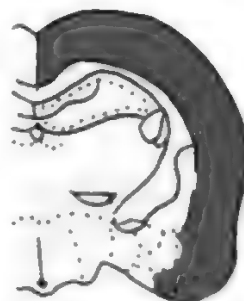
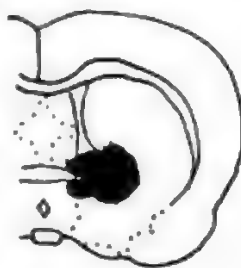
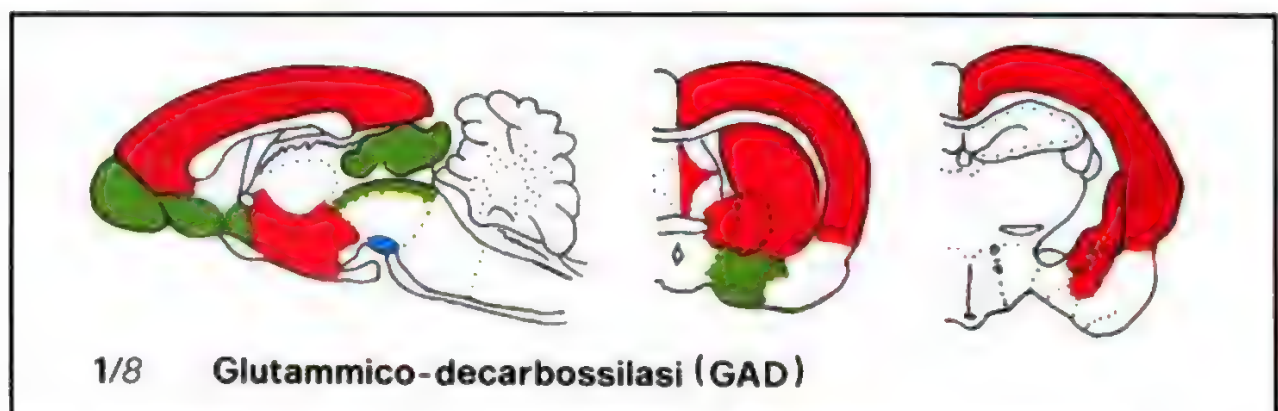
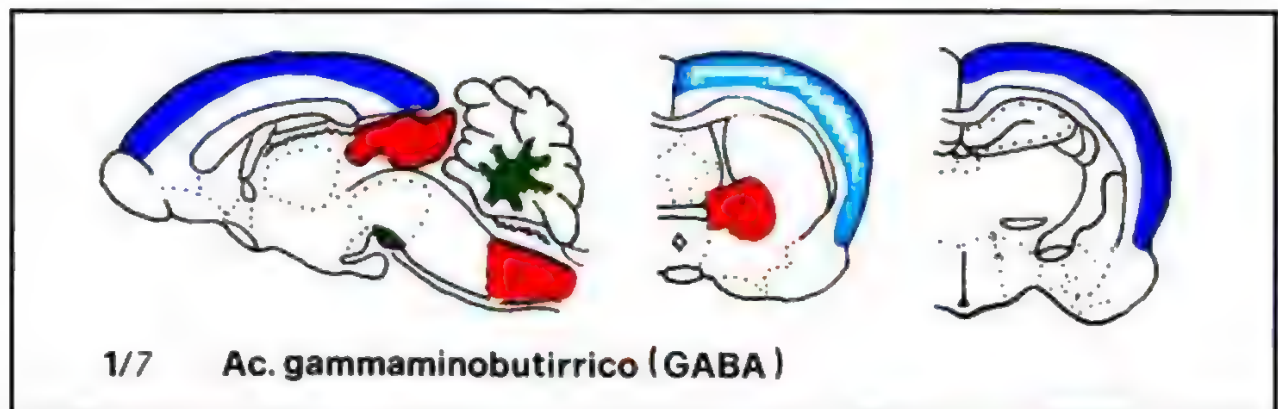
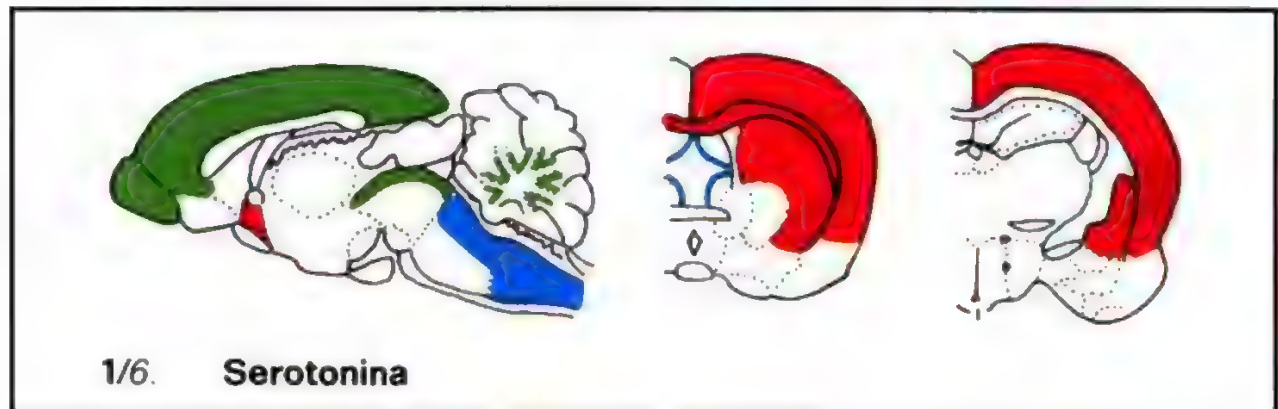
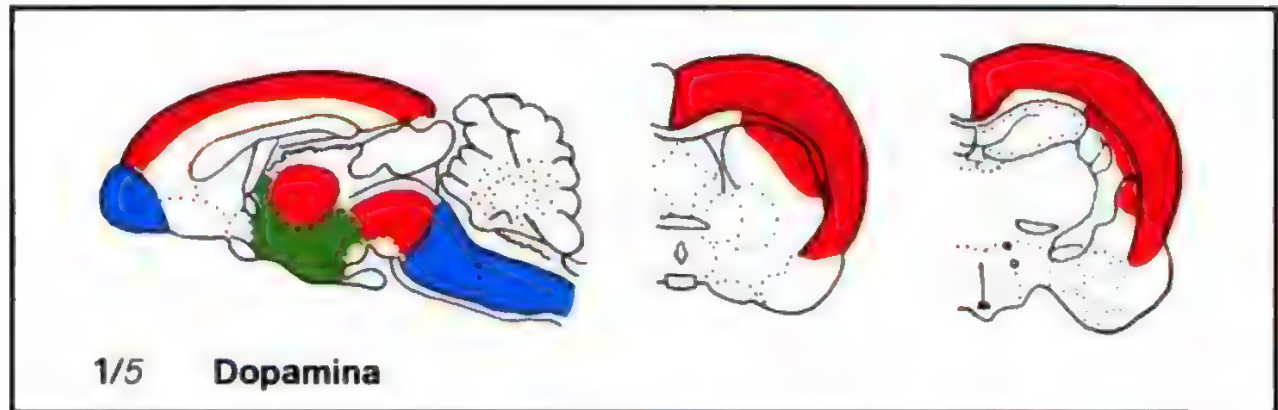
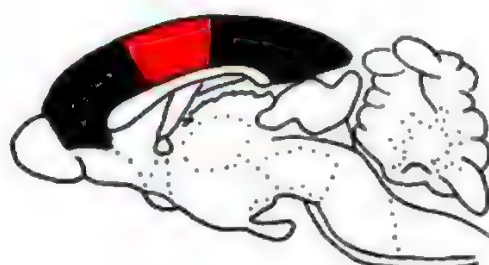
1/2 Colina acetil-transferasi (CAT)

1/3 Noradrenalina

1/4 Adrenalina

1/5 Dopamina

1/6. Serotonina

1/7 Ac. gammaminobutirrico (GABA)

1/8 Glutammico-decarbossilasi (GAD)

1/9 Glicina

1/10 Ac. glutammico

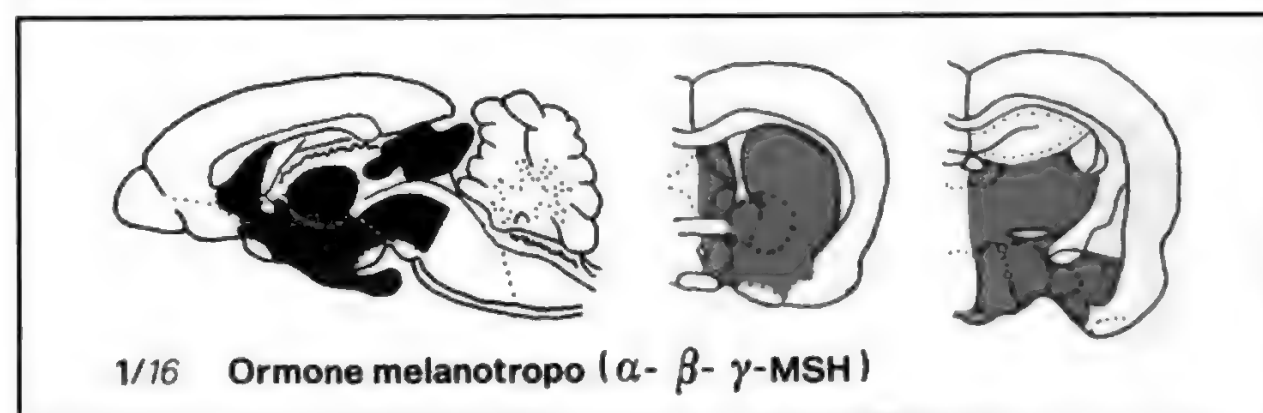
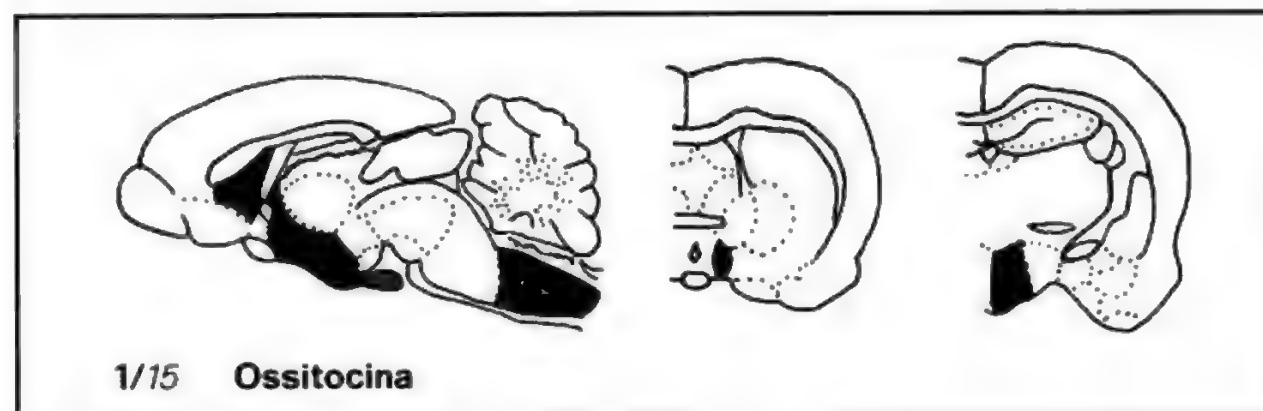
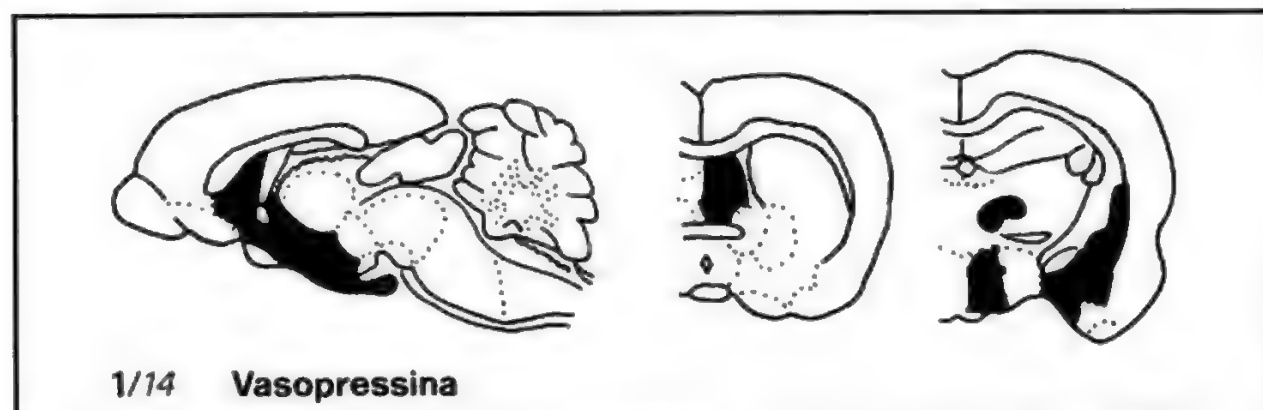
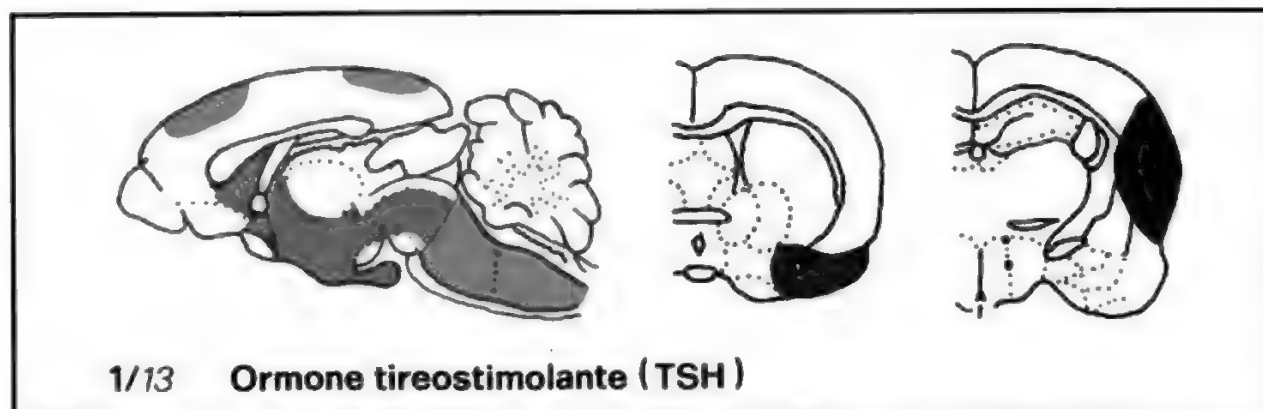
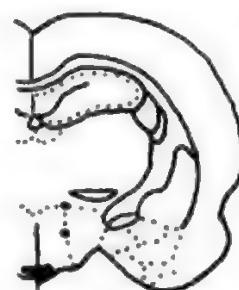
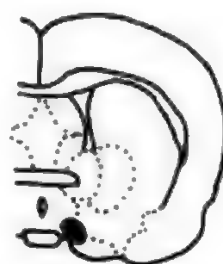
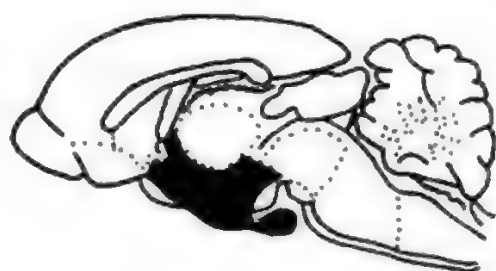
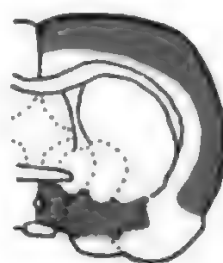
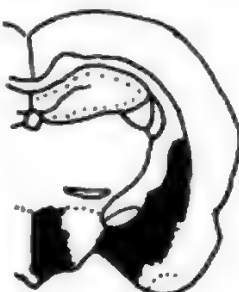
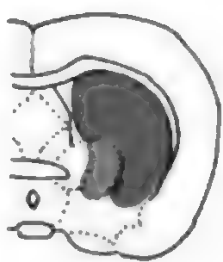
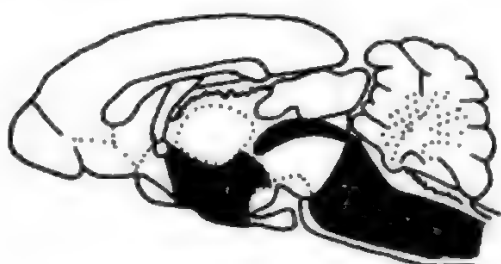
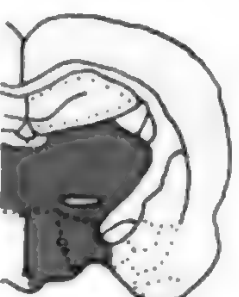
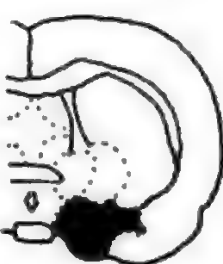
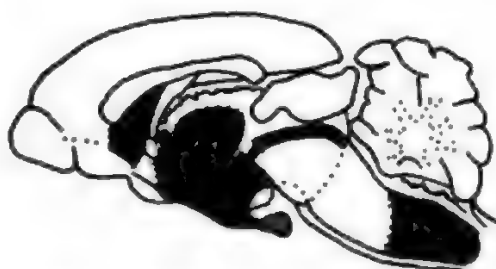
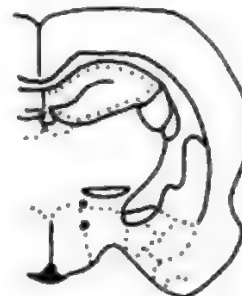
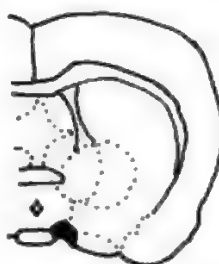
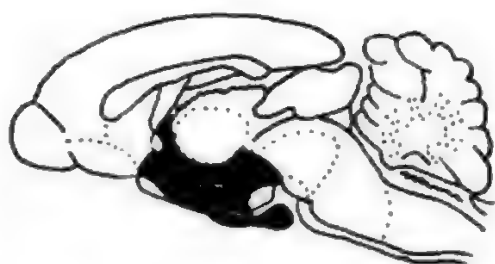
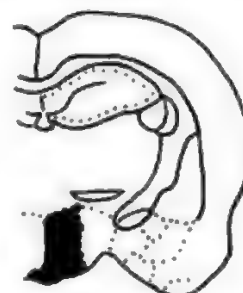
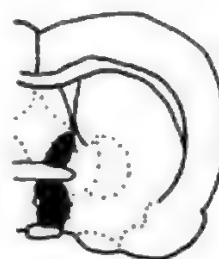
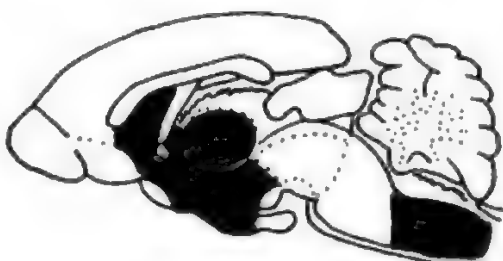
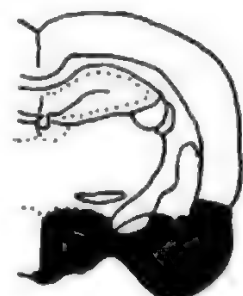
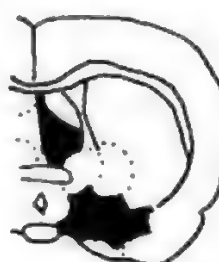
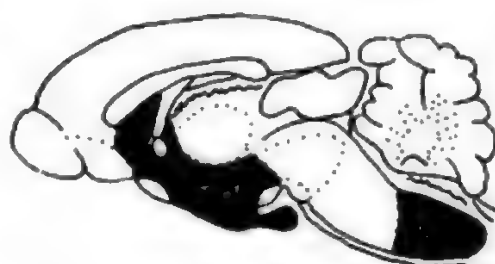
1/11 Ac. aspartico

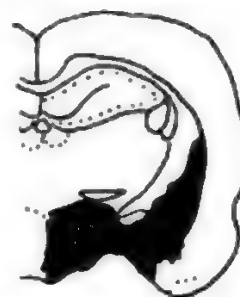
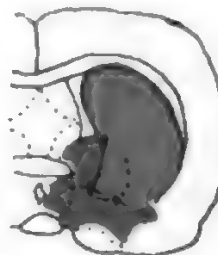
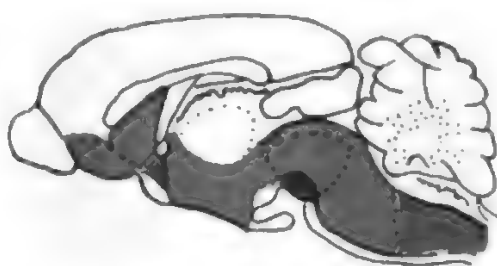
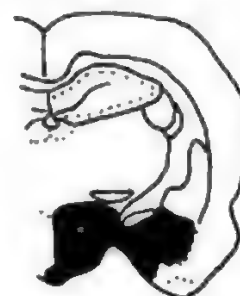
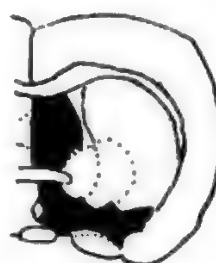
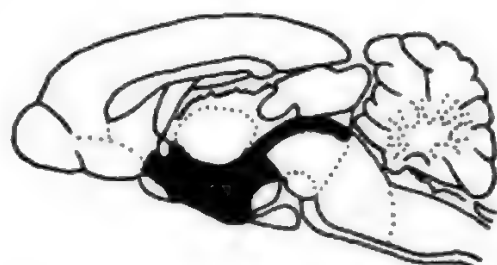
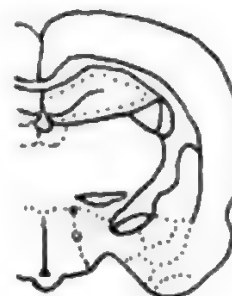
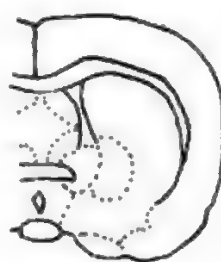
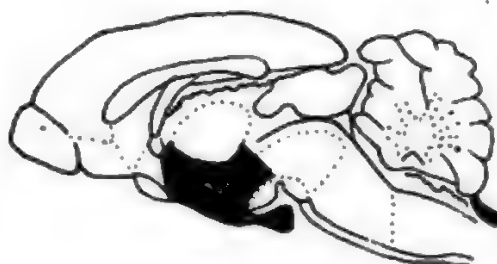
1/12 Taurina

1/*13* **Ormone tireostimolante (TSH)**

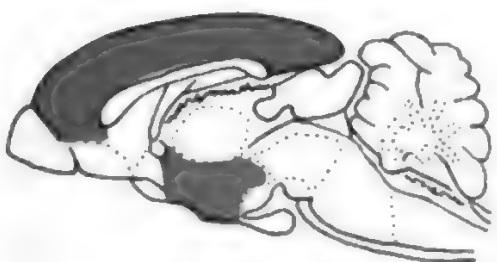
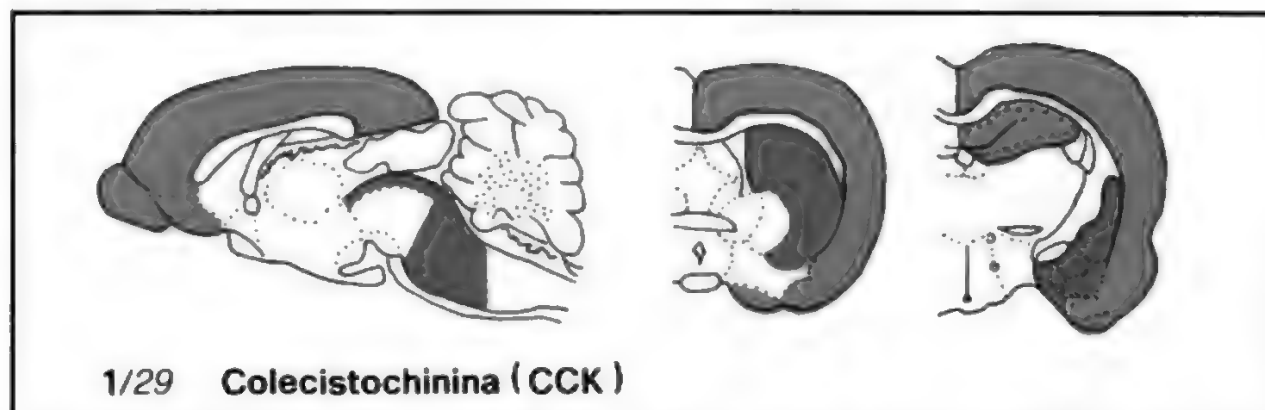
1/*14* **Vasopressina**

1/*15* **Ossitocina**

1/*16* **Ormone melanotropo (α- β- γ-MSH)**

1/17 Prolattina

1/18 β-endorfina

1/19 Enkefaline

1/20 Attivitá simil-ACTH

1/21 *Releasing* **dell'ormone luteotropo (LHRH)**

1/22 *Releasing* **dell'ormone tireotropo (TRH)**

1/23 **Somatostatina**

1/24 *Releasing* **dell'ormone corticotropina (CRF)**

1/25 **Sostanza P**

1/26 **Neurotensina**

1/27 **Angiotensina I**

1/28. **Peptide intestinale vasoattivo (VIP)**

1/29 Colecistochinina (CCK)

e la corteccia piriforme ed entorinale. A livello del nucleo *accumbens* le fibre attraversano il setto pellucido e raggiungono le aree corticali frontali e alcune regioni limbiche;

c) *vie mesostriatali* (o sistema nigrostriatale), costituito da fibre provenienti dalla sostanza nera ma anche dall'area A10. Anche il nucleo *accumbens* riceve fibre del sistema mesostriatale;

d) *vie mesolimbiche*. Le fibre di questa via decorrono in parte con le precedenti (b e c) e raggiungono l'abenula e il nucleo talamico periventricolare, l'amigdala, il tubercolo olfattorio e il setto pellucido;

e) *via incertoipotalamica*, che dai gruppi A11 e A13 si dirige verso i nuclei dorsomediale e periventricolare dell'ipotalamo;

f) *sistema periventricolare*.

Serotonina

Ha una distribuzione diffusa e analoga a quella riscontrata per le catecolamine (figg. 1/6; 2/5). I neuroni serotoninergici sono contenuti nei nuclei del rafe e a livello ipotalamico (soprattutto nel nucleo arcuato e meno nel nucleo periventricolare).

Le vie serotoninergiche, individuate con metodiche biochimiche e mediante autoradiografia, possono essere così schematizzate (Palkovits, 1978):

1) vie serotoninergiche subcorticali mediali, che dal mesencefalo e dal ponte, attraverso l'ipotalamo, raggiungono il telencefalo (eccetto la corteccia cerebrale);

2) vie serotoninergiche corticali laterali che, originate insieme a quelle mediali raggiungono la corteccia attraverso il cingolo e sono dirette anche alla sostanza nera, al talamo e all'amigdala;

3) vie serotoninergiche discendenti bulbospinali che, dal nucleo del rafe raggiungono il bulbo e il midollo spinale;

4) vie serotoninergiche ipotalamiche che sono dirette all'eminenza mediana e ai nuclei ventrali.

È utile sottolineare che a livello del S.N.C. la serotonina è anche contenuta nelle mastcellule nonché nelle cellule ependimali specializzate dette *tanociti*.

Acido gammaminobutirrico (GABA)

È un aminoacido neutro che esercita un ruolo inibitorio all'interno del c. La sua concentrazione nel c. è da 200 a 1000 volte superiore a quella di qualunque altro neurotrasmettitore a eccezione della colecistochinina. Il GABA (fig. 1/7) è localizzato nell'ippocampo, nel cervelletto (cellule a canestro e stellate), nei corpi genicolati laterali e mediali, nei collicoli superiori, nella corteccia cerebrale (grosse cellule piramidali), nel nucleo reticolare laterale (grandi cellule multipolari), nel midollo spinale e nel corpo striato (Tappaz *et al.*, 1976).

La glutammicodecarbossilasi (GAD) è l'enzima che provvede alla sintesi dell'ac. gammaminobutirrico e quindi rappresenta un indice indiretto per valutare la quantità di GABA. È presente negli stessi luoghi del c. dove si nota la presenza di GABA (fig. 1/8).

Le vie nervose contenenti GABA, possono essere così schematizzate:

1) *fibre discendenti dell'ansa lenticolare* (fibre brevi che vanno dal nucleo caudato e dal *putamen* al *globus pallidus*; fibre che dalla porzione caudale del nucleo caudato e dal *putamen* vanno alla sostanza nera; fibre che dal *globus pallidus* vanno alla sostanza nera e dallo striato vanno al nucleo endopeduncolare) (Fonnum, 1978);

2) *assoni delle cellule di Purkinje* che terminano nei nuclei cerebellari e nel nucleo vestibolare laterale di Deiters (Palkovits, 1978);

3) *fibre tuberoinfundibolari* (Tappaz, 1978);

4) *fibre che dalla stria midollare proiettano all'abenula* (Gottesfeld, 1977);

5) *vie vestibolo-oculari* (Precht *et al.*, 1973).

Oltre che in tali vie, il GABA è presente negli assoni e nei dendriti di numerosi neuroni inibitori intrinseci presenti in quasi tutte le aree cerebrali e nel midollo spinale.

Glicina

Attiva come neurotrasmettitore inibitorio nel midollo spinale, la glicina sembra esercitare un ruolo analogo anche nell'amigdala, nel nucleo della stria terminale e nella corteccia entorinale. Comunque la concentrazione di tale aminoacido è bassa rispetto agli altri neurotrasmettitori, specialmente a livello della corteccia cerebrale e cerebellare (fig. 1/9).

Acido glutammico

L'ac. glutammico è contenuto in tutte le principali aree cerebrali, anche se la sua localizzazione come neurotrasmettitore è difficile da dimostrare, a causa del suo ruolo nel metabolismo generale. Sono state comunque evidenziate piccole aree contenenti ac. glutammico e vie glutammatergiche in varie regioni encefaliche (Nadler *et al.*, 1976; McGeer *et al.*, 1977); (fig. 1/10).

Acido aspartico

L'ac. aspartico è un aminoacido eccitatorio. La sua concentrazione, seppure inferiore a quella del GABA, del glutammato e della taurina, è maggiore di quella della glicina. Fibre ad aspartato, come per il glutammato, sono state

dimostrate nell'ippocampo e nelle vie corticostriali (Nadler *et al.*, 1976; McGeer *et al.*, 1977) (fig. 1/*11*).

Taurina

È un aminoacido neutro inibitorio presente in bassa concentrazione (pochi μg per grammo di tessuto fresco) in poche aree della corteccia cerebrale e cerebellare nonché nell'amigdala e nel sistema limbico (fig. 1/*12*).

Ormoni steroidei

Nella categoria dei neuromodulatori ormonali rientrano alcuni ormoni periferici, come ad es. gli steroidi e gli ormoni tiroidei che passando attraverso la barriera ematoencefalica, raggiungono siti preferenziali nel S.N.C., dove vengono accumulati e dove possono essere reperiti (Gispen *et al.*, 1975).

Considerando, infatti, gli effetti neuroendocrini comportamentali e metabolici degli estrogeni, dei glicocorticoidi e degli ormoni tiroidei non è certo sorprendente constatare che il c. sia uno dei loro organi bersaglio (McEwen, 1979).

Gli estrogeni, i corticosteroidi, e gli ormoni tiroidei, si legano a recettori citoplasmatici specifici, presenti nelle cellule nervose bersaglio, e da qui sono trasportati nel nucleo della cellula, dove si accumulano; questo fatto permette di identificarli con molta precisione, mediante tecniche autoradiografiche e immunochimiche.

Corticosteroidi

La presenza di siti di legame specifici per il corticosterone (nel ratto il principale ormone glicocorticoide) è stata individuata nell'ipotalamo, ma la massima concentrazione è presente nell'ippocampo (soprattutto nelle grandi cellule piramidali del corno d'Ammone e, in misura minore, nei piccoli neuroni granulari del giro dentato).

Siti di legame per il corticosterone sono presenti pure nella amigdala, nel setto e in minor misura, anche nella corteccia cerebrale. È da notare, che anche la glia, oltre ai neuroni, presenta recettori per il corticosterone.

Estrogeni

Studi sull'accumulo *in vivo* del 17-β-estradiolo hanno dimostrato che nel c. le concentrazioni più elevate sono presenti nell'ipotalamo (area preottica mediale, ipotalamo anteriore e mediobasale) e nell'amigdala. Concentrazioni molto più basse di estrogeni si riscontrano nel mesencefalo, anche se è importante sottolineare che a questo livello vi sono singoli neuroni in cui la concentrazione di 17-β-estradiolo è paragonabile a quella riscontrata nell'ipofisi e nell'utero. È da notare che i neuroni, ma non la glia, captano l'ormone. Inoltre, valutazioni quantitative della capacità di legame del citosol in varie aree cerebrali hanno messo in evidenza che la corteccia cerebrale possiede circa un quarto della capacità di legame dell'amigdala, e meno di un decimo di quella dell'ipotalamo. Nell'amigdala gli estrogeni si accumulano in concentrazione 100 volte più elevata rispetto alle strutture circostanti.

Ormoni tiroidei

Sono capaci di penetrare nel S.N.C., dove si trovano concentrati in aree anche relativamente lontane dall'ipotalamo.

Neuropeptidi

Con metodiche immunologiche è stato possibile localizzare nel c. di varie specie animali, tra cui ratto, bue, scimmia e uomo (Krieger e Martin, 1981a; Krieger e Martin, 1981b) alcuni peptidi ipofisari, come la prolattina (Scapagnini *et al.*, 1980), l'ormone melanotropo (Bloch *et al.*, 1978), il TSH, l'attività simil-ACTH (Krieger *et al.*, 1977) e le β-endorfine (Gramsch *et al.*, 1979). È stata riscontrata anche la somatostatina (Pacold *et al.*, 1978).

Le più alte concentrazioni di questi peptidi sono state ritrovate nell'ipotalamo e nel sistema limbico mentre concentrazioni minori sono presenti nel mesencefalo, nel bulbo, nel ponte, nel nucleo striato e nella corteccia cerebrale o cerebellare.

È opportuno soffermare la nostra attenzione sul significato degli ormoni ipofisari presenti nel c. Questi ormoni provengono dall'ipofisi per flusso assoplasmatico retrogrado o sono sintetizzati localmente mediante processi di neurosecrezione. Sulla base dei dati sperimentali disponibili (Krieger e Martin, 1981a; Krieger e Martin, 1981b) è possibile proporre la duplice origine di tali peptidi. Quelli provenienti dall'ipofisi eserciterebbero il ruolo di neuromodulatori ormonali, quelli sintetizzati localmente sarebbero correlati alle attività nervose superiori ed eserciterebbero il ruolo di neuromodulatori neuropsicoendocrini.

Pur non trattandosi di un peptide è opportuno menzionare a proposito degli ormoni ipofisari, l'ormone tireostimolante (TSH), che è stato trovato nel nucleo amigdaloideo del ratto (Moldow e Yalow, 1978) ed inoltre è presente nell'area preottica, nel mesencefalo, nel ponte, nel midollo spinale, nel talamo e soprattutto nell'ipotalamo (fig. 1/*13*).

Oltre a quelli ipofisari, vari altri neuropeptidi sono stati individuati nel c. (v. sotto).

Vasopressina

È presente in quantità molto elevata nell'ipofisi mentre in media quantità è presente nella regione ipotalamica, nei nuclei posteriori del talamo e nel fascio mammillotalamico (fig. 1/*14*).

In quantità molto modesta la vasopressina è presente nella regione settale, nel nucleo preottico, nel nucleo amigdaloideo e in alcuni nuclei striati (caudato e *putamen*) (Van Wimersman Greidanus *et al.*, 1975).

Ossitocina

È presente in quantità elevata nell'unità ipotalamoipofisaria e nel fascio mammillotalamico (fig. 1/*15*). Inoltre è presente in quantità moderata anche nel bulbo e nel midollo spinale.

Ormone melanotropo (MSH)

Esistono 3 forme differenti di ormone melanotropo e cioè l'α-melanotropina (formata dalla sequenza aminoacidica 1-13 del precursore unico propiocortina ipofisaria), la β-melanotropina (formata dalla sequenza 41-58 dello stesso precursore) e la γ-melanotropina (formata dalla sequenza 18-27 dello stesso precursore). Le tre forme di MSH sono localizzate prevalentemente nell'ipotalamo e nel sistema limbico (Gramsch *et al.*, 1979; Krieger *et al.*, 1977) (fig. 1/*16*).

Prolattina

Ha la stessa distribuzione dell'ormone LHRH (fig. 1/*17*) e cioè è presente in alcuni nuclei dell'ipotalamo. Inoltre è presente soltanto in poche altre fibre nervose al di fuori dell'ipotalamo (Scapagnini *et al.*, 1980; Drago *et al.*, 1981a; Drago *et al.*, 1981b).

β-endorfina

Rappresenta la sequenza aminoacidica, 61-91 del precursore ipofisario *propiocortina*. È dotata di spiccata attività antidolorifica. È localizzata in maniera piuttosto ubiquita-

ria all'interno del S.N.C. (Gramsch *et al.*, 1979) e cioè nell'ipotalamo, nel sistema limbico, nel mesencefalo, nel ponte, nel bulbo, nei nuclei sottocorticali e nella corteccia cerebrale e cerebellare (fig. 1/*18*).

Enkefaline

Sono presenti in quantità molto elevata nel *globus pallidus*, in quantità intermedia nella sostanza grigia centrale. Scarsa attività si osserva nell'ipotalamo, nel ponte, nel bulbo, nel nucleo caudato, nel *putamen*, nel nucleo amigdaloideo, nel nucleo *accumbens*, nel fascio mammillotalamico e nel peduncolo cerebrale (Gramsch *et al.*, 1979) (figg. 1/*19*; 2/*7*).

Attività simil-ACTH

L'attività simil-ACTH rappresenta la sequenza aminoacidica 1-39 del precursone *propiocortina* ipofisaria e da esso può essere liberato per azione di endopeptidasi specifiche. Tale attività è localizzata nell'ipotalamo e nel sistema limbico ma anche nella corteccia cerebrale e cerebellare (fig. 1/*20*).

Releasing dell'ormone luteotropo (LHRH)

Tale fattore viene prodotto nell'ipotalamo e da qui mediante neurosecrezione e flusso assoplasmatico retrogrado è diretto verso il c. Tale neurotrasmettitore ha la stessa distribuzione all'interno del S.N.C. della prolattina (fig. 1/*21*), cioè è presente in alcuni nuclei dell'ipotalamo e inoltre è presente soltanto in poche altre fibre nervose al di fuori dell'ipotalamo (nuclei dell'eminenza mediana).

Releasing dell'ormone tireotropo (TRH)

Per quanto riguarda il luogo di produzione e quello di deflusso vale quanto detto per l'LHRH. Per quanto riguarda la distribuzione, il TRH è presente in alcuni nuclei dell'ipotalamo (nucleo preottico e nucleo paraventricolare) e in alcuni nuclei cerebrali in modeste quantità e per lo più in pochi gruppi di fibre nervose disperse. Inoltre il TRH è presente in modeste quantità nei nuclei settali, nel talamo e nel midollo allungato (fig. 1/*22*).

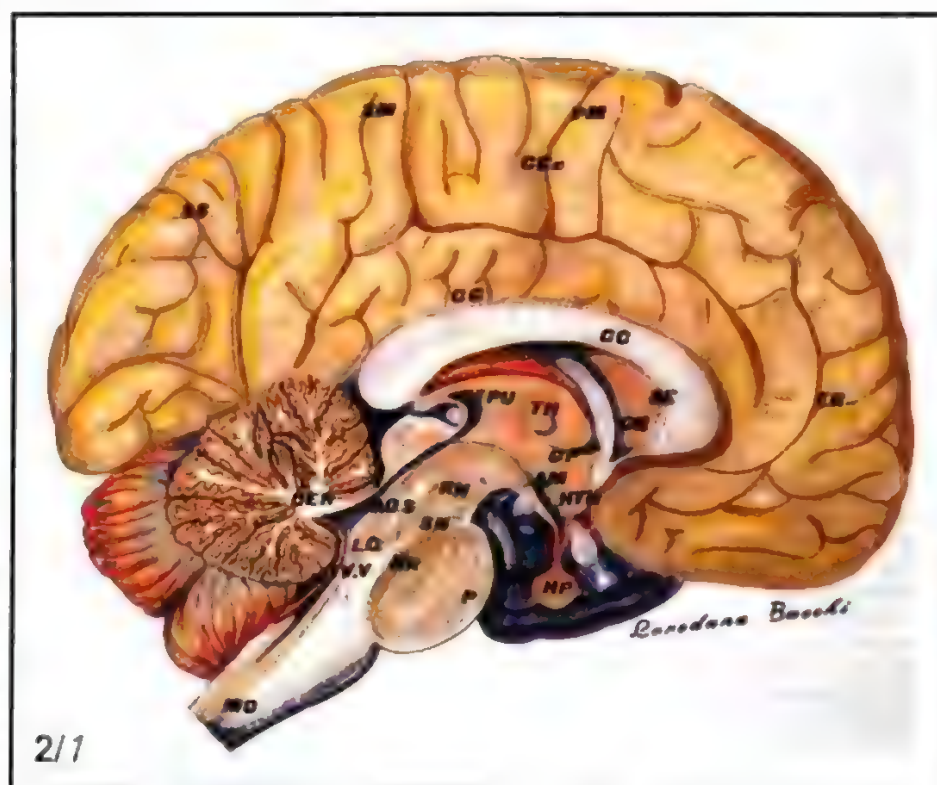
Somatostatina

È stata trovata in alta concentrazione nel nucleo amigdaloideo del ratto (24). Inoltre è presente nella regione ipotalamoipofisaria, nella regione settale, nel fascicolo longitudinale mediale, nella corteccia cerebrale entorinale, nel bulbo e nel fascio mammillotalamico (fig. 1/*23*).

Releasing dell'ormone corticotropo (CRF)

È presente in quantità media in tutta la regione ipotalamica (come per tutti gli ormoni ipotalamici), inoltre è presente

2/1

Fig. 2. Distribuzione nelle varie zone dell'encefalo umano (fig. 2/*1*), dell'acetilcolina (fig. 2/*2*), della noradrenalina (fig. 2/*3*), della dopamina (fig. 2/*4*), della serotonina (fig. 2/*5*), dell'istamina (fig. 2/*6*) e della enkefalina (fig. 2/*7*). I colori indicano la diversa concentrazione dei singoli neurotrasmettitori; le frecce indicano le differenti vie nervose e i differenti collegamenti.

Am = Amigdala
AQ.S = Acquedotto di Silvio
CC = Corpo calloso
CCx = Corteccia cerebrale
Cer = Cervelletto
CG = Corteccia del Cingolo
CN = Nucleo caudato
FR = Area frontale
GP = *Globus pallidus*
HP = Ipofisi
HTH = Ipotalamo
IV.V = 4° Ventricolo
LC = *Locus coeruleus*
MO = Bulbo o midollo allungato
NR = Nuclei del rafe
P = Ponte
PM = Area premotoria
Pu = *putamen*
RN = Nucleo rosso
SE = Formazioni del setto
SM = Area somatomotoria
SN = Sostanza nera e nucleo interpeduncolare
SS = Area somatosensitiva
TH = Talamo

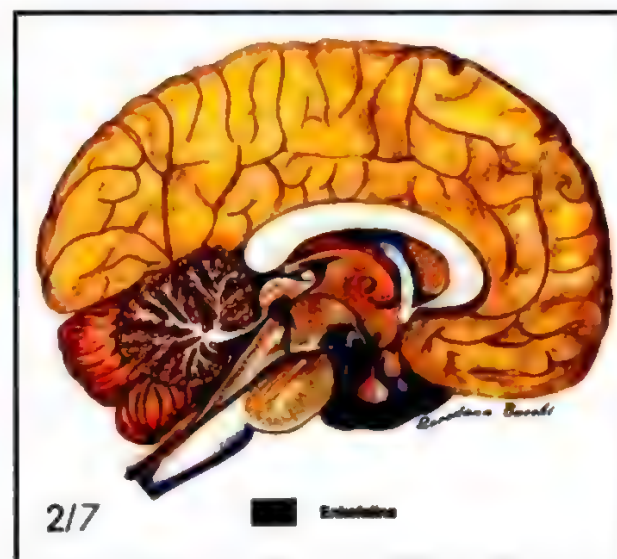
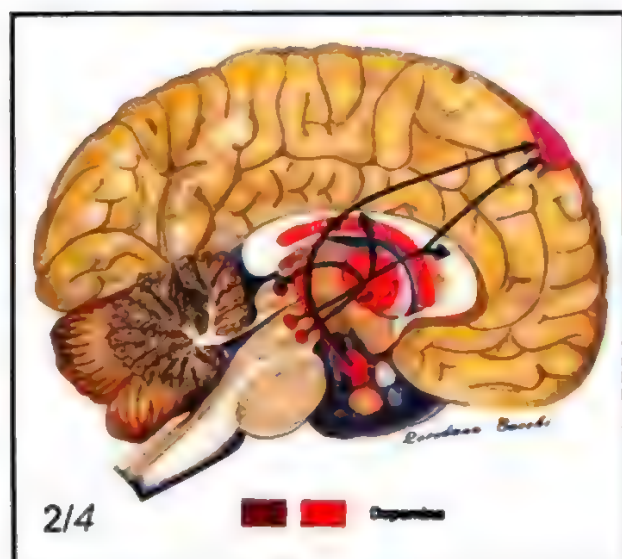
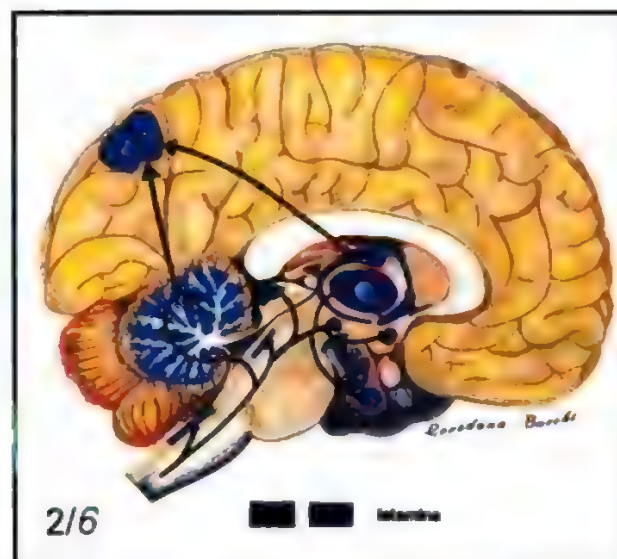
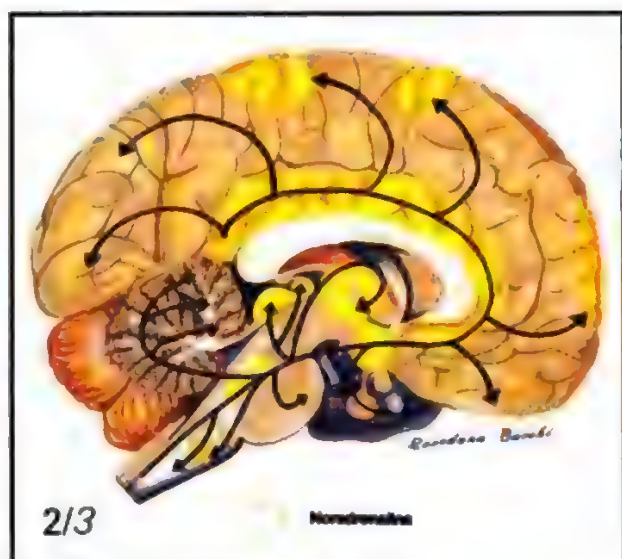
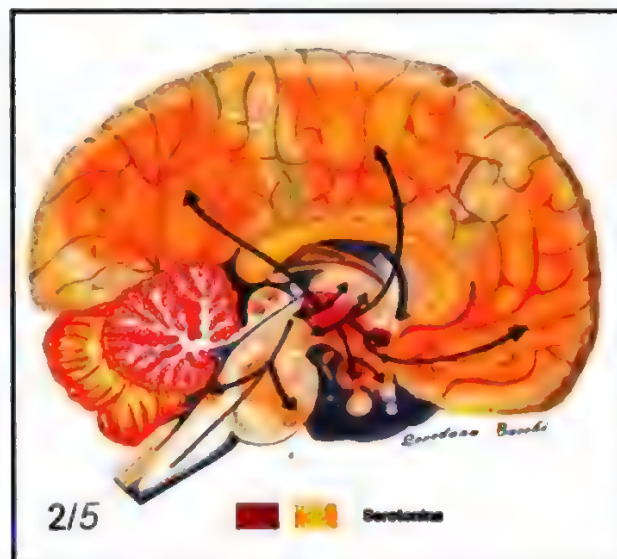
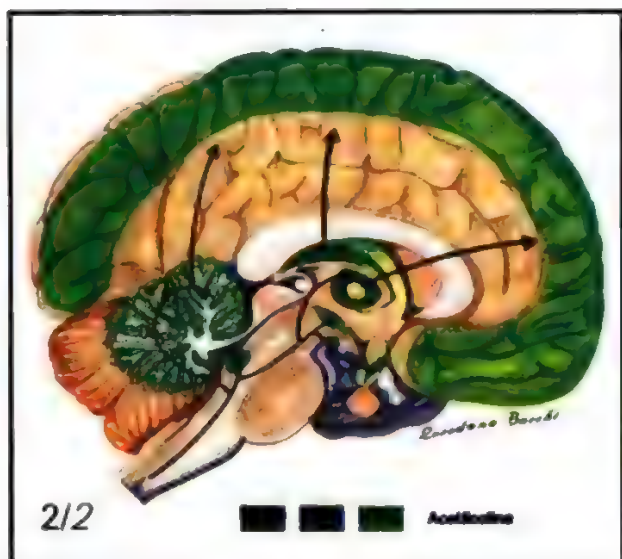
2/2 Acetilcolina

2/5 Serotonina

2/3 Noradrenalina

2/6 Istamina

2/4 Dopamina

2/7

sempre in quantità media nel fascicolo longitudinale mediale del telencefalo. Invece, in modesta quantità è presente nell'intera corteccia cerebrale e nel talamo (fig. 1/24).

Sostanza P

È presente in notevole quantità nella *substantia nigra* e in media concentrazione nel bulbo, nel midollo spinale, nel nucleo preottico e nel fascicolo longitudinale mediale del telencefalo. In modesta concentrazione la sostanza P è presente nel ponte, nel mesencefalo (peduncolo cerebrale), nell'ipotalamo, nelle formazioni del setto, nel fornice, nel tratto ottico e nella lamina quadrigemina. Sempre in debole concentrazione la sostanza P è presente anche nei nuclei della base (*globus pallidus*, caudato e *putamen*) e nel nucleo amigdaloideo (fig. 1/25).

Neurotensina

È presente in quantità elevata nel nucleo preottico e nel nucleo paraventricolare, inoltre è presente sempre in quantità elevata nel fascicolo longitudinale mediale e nei nuclei dell'eminenza mediana. In debole concentrazione la neurotensina è presente nell'ipotalamo, nella sostanza grigia centrale, nelle formazioni settali, nel nucleo amigdaloideo, nel nucleo *accumbens*, e nel fascio mammillotalamico (fig. 1/26).

Angiotensina I

È presente in quantità molto elevata nell'ipofisi e nel velo midollare posteriore, e in modesta quantità nell'ipotalamo. L'angiotensina è presente anche in cellule nervose della parete dell'intestino, oltre che a livello renale (fig. 1/27).

Peptide intestinale vasoattivo (VIP)

Alcune aree cerebellari, la neocorteccia cerebrale, l'ippocampo, i bulbi olfattori, il talamo, l'ipotalamo, il nucleo caudato e il *putamen* contengono da elevate a basse quantità di VIP (fig. 1/28).

VIP si trova anche nei neuroni dei gangli spinali e nelle cellule nervose ganglionari della parete intestinale (cellule nervose annesse ai plessi intramurali di Meissner e Auerbach).

Colecistochinina (CCK)

È contenuta in notevole quantità in tutta la corteccia cerebrale umana nella concentrazione di 200-300 pg/g di tessuto fresco. Considerando le notevoli dimensioni della corteccia cerebrale umana si arriva alla sorprendente conclusione che il c. umano contiene almeno 1-2 mg di CCK e cioè una quantità molte volte superiore rispetto ai pochi μg degli altri neurotrasmettitori, a eccezione del GABA, contenuto nel c. nelle stesse concentrazioni della colecistochinina, e cioè in quantità da 200 a 1000 volte superiore a quella di ogni altro neurotrasmettitore (Innis *et al.*, 1979) (fig. 1/29).

Basi morfologiche della neurosecrezione cerebrale

La ricerca morfologica, clinica e sperimentale ha studiato negli ultimi anni in modo particolare i collegamenti esistenti tra ipotalamo e ipofisi nell'ambito del sistema funzionale ipotalamoipofisario, inteso come esempio caratteristico delle correlazioni che legano il c. al sistema endocrino. È nata pertanto una nuova disciplina, la neuroendocrinologia (v.) che studia proprio i rapporti esistenti tra sistema nervoso e sistema endocrino.

L'unità ipotalamoipofisaria è un esempio evidente di questa correlazione ed è secondo Bargmann «un importante apparato di regolazione, le cui componenti, nervosa e ormonale, sono tra loro indissolubilmente legate». Nell'unità ipotalamoipofisaria è prodotto il «neurosecreto» cioè un materiale Gomori-positivo che è il precursore di numerosi ormoni (adiuretina, vasopressina e ossitocina). La neurosecrezione avviene anche in stadi arretrati della filogenesi. Infatti la presenza di neurosecreto è stata dimostrata in zone encefaliche particolari non solo dei primati e dei vertebrati in generale, ma anche nelle corrispondenti zone encefaliche degli animali invertebrati.

Anche nella ontogenesi la neurosecrezione inizia piuttosto presto; infatti studiando lo sviluppo embriofetale dell'uomo è possibile dimostrare che la neurosecrezione nell'unità ipotalamoipofisaria inizia a partire dal 4° mese di vita intrauterina (Fumagalli e Cavallotti, 1983).

Esistono strette correlazioni tra c., ghiandole endocrine e comportamento. Infatti squilibri di neurotrasmettitori cerebrali possono determinare turbe endocrine e comportamentali (Prange *et al.*, 1978; Barchas *et al.*, 1978). Quasi tutti i peptidi cerebrali e anche gli ormoni dell'unità ipotalamoipofisaria hanno svariati effetti comportamentali se sono somministrati per via intracisternale nell'animale da esperimento. Anche l'LH e l'ACTH svolgono un ruolo sul comportamento dell'animale da esperimento. Infine anche alcuni peptidi periferici quali l'angiotensina II, la colecistochinina e la bradichinina, se iniettati per via intracisternale nel ratto, manifestano effetti sul comportamento dell'animale.

L'ippocampo organo bersaglio di ormoni

Un nuovo interessante capitolo della neuroendocrinologia è quello che considera il c. come organo bersaglio di ormoni. Ad es. gli ormoni glicocorticoidi si trovano in aree connesse a funzioni di apprendimento, memorizzazione e comportamenti condizionati quali l'ippocampo.

Anche gli estrogeni e gli androgeni sono presenti in aree che regolano il comportamento sessuale, quali alcune zone del sistema limbico e del mesencefalo.

Il 17-β-estradiolo si localizza in concentrazioni 100 volte superiori nel nucleo amigdaloideo rispetto ai livelli delle zone circostanti, ed è stato dimostrato che nel ratto femmina l'alta concentrazione di 17-β-estradiolo in alcune aree corticali è responsabile del riflesso lordotico che precede il coito.

Distribuzione dei recettori benzodiazepinici

Le benzodiazepine (v.*) sono farmaci antiansia che interferiscono con i recettori di alcuni neurotrasmettitori a livello dei cosiddetti «centri nervosi dell'ansia» e cioè a livello del talamo, dell'ipotalamo, dell'ippocampo, del mesencefalo, del sistema limbico e dei centri sottocorticali in generale. Questi centri costituiscono le basi morfologiche dell'ansia e la loro esatta localizzazione può essere definita «anatomia clinica dell'ansia».

Sebbene numerosi siano gli studi pluridisciplinari condotti al riguardo tuttavia non si è ancora giunti a una esatta localizzazione della distribuzione dei recettori benzodiazepinici e non ne è ancora stato completamente chiarito né il meccanismo d'azione né il ruolo funzionale.

Bibliografia

Barchas J. D., Akil H., Elliot G. R. *et al.*, *Science*, 1978, **200**, 4344.
Bjorklund A., Nobin A., *Brain Res.*, 1973, **51**, 193.
Bloch B., Bugnon C., Fellman D. *et al.*, *Cell Tissue Res.*, 1978, **204**, 1.
Bonner J. T., *The Evolution of Culture in Animals*, 1980, Princeton Univ. Press, Princeton.
Bullini L., Ferraguti M., Mondella A., Oliverio A., *Scientia*, 1985.
Cavallotti C., Amenta F., *Vie e centri nervosi*, 1982, USES, Firenze.

Changeaux C., *L'Uomo Neuronale*, 1983, Feltrinelli, Milano.
Dahlstrom A., Fuxe K., *Acta Physiol. Scand.*, 1964, **62** (Suppl. 232), 1.
De Feudis F. U., *Ann. Rev. Pharmacol.*, 1975, **15**, 105.
Drago F., Gispen W. H., Bohus B., *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1981, **15**, 61.
Drago F., Pellegrini Quarantotti B., Scapagnini U., Gessa G. L., *Physiol. Behav.*, 1981, **26**, 277.
Eccles J. C., *Brain and Conscious Experience*, 1966, Praeger, Berlin.
Eccles J. C., *La conoscenza del cervello*, 1976, Piccin, Padova.
Eccles J. C., *Il mistero dell'uomo*, 1981, Il Saggiatore, Milano.
Ehrenpreis S., Kopin T. J., *Reviews of Neuroscience*, 1974, Raven Press, New York.
Esser A. H., *Behaviour and Environment. The Use of Space by Animals and Men*, 1971, Plenum, New York.
Fasolo A., *La neurobiologia: dalla cellula nervosa al cervello*, 1983, Le Scienze, Milano.
Fonnum F., Gottesfeld Z., Grofova I., *Brain Res.*, 1978, **143**, 125.
Fumagalli Z., Cavallotti C., *Anatomia umana normale*, 1983, II, Piccin, Padova.
Fuxe K., *Acta Physiol. Scand.*, 1965, **64** (Suppl. 247), 39.
Galzigna L., *Il cervello dell'uomo*, 1976, Corso, Ferrara.
Gellhoff E., *Principles of Autonomic-Somatic Integrations*, 1967, Minnesota Univ. Press, Minneapolis.
Gispen W. H., Van Wimersman Greidanus T. B., Bohus B., de Wield D. eds., *Hormones, Homeostasis and the Brain. Progress in Brain Research*, vol. 42, 1975, Elsevier, Amsterdam.
Gottesfeld Z., Massari V. J., Muth E. A., Jacobowitz D. M., *Brain Res.*, 1977, **130**, 184.
Gramsch C., Hollt V., Mehraein P. *et al.*, *Brain Res.*, 1979, **171**, 261.
Hokfelt T., Elde R., Johansson O. *et al.*, *Distribution of Peptide Containing Neurons*, in Lipton M. A., Di Mascio A., Killam K. F. eds., *Psychopharmacology: A Generation of Progress*, 1978, Raven Press, New York, p. 39.
Innis R. B., Correa F. M. A., Uhl G. R., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1979, **79**, 521.
Krieger D. T., Liotta A., Suda T., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1977, **76**, 936.
Krieger D. T., Liotta A., Brownstein M. J., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1977, **74**, 648.
Krieger D. T., Martin J. B., *N. Engl. J. Med.*, 1981, **304** (15), 876.
Krieger D. T., Martin J. B., *N. Engl. J. Med.*, 1981, **304** (16), 944.
Lindvall O., Bjorklund A., *Acta Physiol. Scand.*, 1974, Suppl. 412, 1.
Lindvall O., *Dopamine Pathways in the Rat Brain*, in Horn A. S., Korf J., Westernik B. H. C. eds., *The Neurobiology of Dopamine*, 1979, Academic Press, New York, p. 319.
MacLean P. D., *Evoluzione del cervello e del comportamento umano*, 1984, Einaudi, Torino.
McEwen B. S., Davis P. G., Parson B., Pfaff D. W., *Ann. Rev. Neurosci.*, 1979, **2**, 65.
McGeer P. S., McGeer E. G., Scherer U., Singh K., *Brain Res.*, 1977, **128**, 369.
Moldow R. L., Yalow R. S., *Life Sci.*, 1978, **22**, 1859.
Nadler J. W., Vaca K. W., White W. F. *et al.*, *Nature*, 1976, **270**, 538.
Pacold S. T., Kirsteins L., Hojvat S. *et al.*, *Science*, 1978, **199**, 804.
Palkovits M., *Acta Morphol. Acad. Sci. Hung.*, 1978, **26**, 211.
Palkovits M., *Dopamine Levels of Individual Brain Regions: Biochemical Aspects of DA Distribution in the Central Nervous System*, in Horn A. S., Korf J., Westernik B. G. C. eds., *The Neurobiology of Dopamine*, 1979, Academic Press, New York, p. 343.
Palkovits M., *Med. Biol.*, 1980, **58**, 188.
Piaget J., *Les Mecanismes Perceptifs*, 1961, Presses Univ. de Gravée.
Prange A. J. jr., Nemeroff C. B., Lipton M. A., *Behavioral Effects of Peptides: Basic and Clinical Studies*, in Lipton M. A., Di Mascio A., Killam K. F. eds., *Psychopharmacology: A Generation of Progress*, 1978, Raven Press, New York, p. 441.
Precht W., Baker R., Okada Y., *Exp. Brain Res.*, 1973, **18**, 415.
Scapagnini U., Rizza V., Drago F. *et al.*, *Prolactin Effects on the Brain*, in MacLeod R. M., Scapagnini U. eds., *Central and Peripheral Regulation of Prolactin Function*, 1980, Raven Press, New York.
Tappaz M. L., Brownstein M., Palkovits M., *Brain Res.*, 1976, **108**, 371.
Tappaz M. L., *GABA Markers in the Hypothalamus, Topographical Distribution and Origin*, in Fonnum F. ed., *Amino Acids as Chemical Transmitters*, 1978, Plenum Press, New York, p. 193.
Van Wimersman Greidanus T. B., Bohus B., de Wied D., *CNS sites of Action of ACTH, MSH and Vasopressin, Related to Avoidance Behavior*, in Stumpf W. ed., *Anatomical Neuroendocrinology*, 1975, Karger, Basel.

CARLO CAVALLOTTI

FONDAMENTI DI BIOCHIMICA DELL'ATTIVITÀ CEREBRALE (III, 1726)

SOMMARIO

Introduzione

Tutta l'attività cerebrale è basata sul funzionamento integrato di milioni di neuroni attraverso i meccanismi fondamentali della conduzione (*potenziale d'azione*) e trasmissione (*sinapsi*) di un segnale nervoso da una cellula all'altra e per i quali, in questi ultimi anni, grazie a una serie di nuove e raffinate tecniche elettrofisiologiche e biochimiche, è stato possibile chiarire, in maniera assai dettagliata, i vari aspetti molecolari. Tuttavia, qualsiasi funzione nervosa, anche la più complessa, ad es. la memoria o il sonno, oggi non deve esser vista solo come un complicatissimo concerto di potenziali d'azione e attività sinaptiche, ma anche come espressione di un fenomeno di «plasticità», termine, questo, che indica la possibilità, per una cellula nervosa, di presentare modificazioni durature all'arrivo di un segnale sinaptico, il che può darci una visione estremamente nuova e dinamica del c. come struttura in continuo rimodellamento.

Scopo di questo aggiornamento è, comunque, una rapida revisione dei dati acquisiti negli ultimi anni circa le variazioni metaboliche connesse con il funzionamento delle cellule nervose che, sotto certi aspetti, hanno veramente rivoluzionato la neurochimica dell'attività cerebrale.

È soprattutto nel campo delle interazioni neuromediatore [NM]-recettore che si sono ottenuti i risultati più interessanti e ciò ha portato a una migliore comprensione della patogenesi di molte malattie del sistema nervoso e ha anche «illuminato» la terapia chiarendo il meccanismo d'azione di molti farmaci.

Biochimica dei fenomeni di eccitazione

Metabolismo energetico

È nozione ormai definitivamente acquisita che il tessuto nervoso ha un metabolismo essenzialmente aerobico e utilizza come fonte energetica principale il glicoso. In realtà il c., in condizioni fisiologiche, può metabolizzare anche acidi grassi, corpi chetonici e aminoacidi, ma ciò sembra avvenire maggiormente durante lo sviluppo (Hawkins e Mans, 1983). Fino a qualche anno fa, nonostante gli sforzi dei ricercatori, non si riusciva ad andare molto oltre il semplicistico rapporto tra generico fabbisogno energetico e attività cerebrale. Recentemente, invece, grazie agli studi eseguiti *in vivo* con la tecnica del ^{14}C-deossiglicoso, si è potuto evidenziare un preciso accoppiamento tra attività funzionale in specifiche aree cerebrali e metabolismo energetico (Sokoloff, 1977). Infatti, pur non essendoci grossolane differenze regionali nel trasporto di glicoso o nel suo contenuto, la stimolazione di un'attività neuronale incrementa l'utilizzazione locale di glicoso; al contrario, invece, un'attività ridotta la deprime.

Studi sui sistemi dopaminergici eseguiti nell'encefalo di ratto hanno mostrato che, in seguito alla somministrazione di apomorfina, o anfetamina, si verifica un marcato incremento del consumo di glicoso nella *substantia nigra* e nello striato. La somministrazione acuta di morfina, invece, riduce il metabolismo glicidico in molte aree cerebrali, ma non nella sostanza bianca, indicando un

bersaglio neuronale per tale effetto (Wolfson *et al.*, 1976; Sakurada *et al.*, 1976).

Due sono le tipiche reazioni che utilizzano energia nel S.N.C.: il trasporto e i processi di biosintesi. Il contributo del metabolismo energetico ai fenomeni di trasporto si realizza principalmente nei dendriti e negli assoni e implica il mantenimento del gradiente ionico transmembrana, importantissimo per la nascita e propagazione dell'impulso nervoso oltre, naturalmente, al *reuptake* dei NM e al trasporto delle sostanze essenziali (aminoacidi, glicidi, lidipi, etc.). Secondo Crane *et al.* (1978), almeno il 56% dell'energia metabolica prodotta è spesa per i suddetti meccanismi, anche se una quota non indifferente è destinata alla biosintesi dei NM. Infatti, molti NM [ad es. acetilcolina (ACh), glutammato, aspartato, ac. γ-aminobutirrico (GABA), etc.] sono in stretto rapporto sia con la glicolisi che con il ciclo di Krebs, nel senso che tutti derivano da intermedi metabolici dei suddetti processi; i loro prodotti di degradazione, successivamente, vi si possono reintegrare (fig. 3). In particolare, l'acetil-CoA, composto base, assieme alla colina, per la sintesi dell'ACh, proviene in gran parte dal glicoso esogeno, il quale viene infatti attivamente metabolizzato nei terminali nervosi colinergici. Per quanto riguarda, invece, gli aminoacidi derivati da glicolisi e ciclo di Krebs, coinvolti nella trasmissione sinaptica, non si riesce tuttora a distinguere, nella cellula nervosa in attività, il *pool* metabolico, che entra, cioè, nella sintesi proteica, da quello costituente i NM (Berl *et al.*, 1976); è probabile che, nella suddetta condizione, entrambi i *pools* entrino contemporaneamente in funzione, il primo in risposta all'attivazione di secondi messaggeri intracellulari, il secondo come fattore di incremento della sintesi e del *release* di mediatori (Gibson e Blass, 1983).

Il rapporto, invero molto intimo, tra metabolismo energetico, neurotrasmissione e attività cerebrale, si chiarisce ulteriormente quando si verifica una particolare condizione patologica nota come *ipossia chimica* (ipossica, o istotossica) in presenza della quale viene attivata la glicolisi anaerobia e il piruvato dirottato verso la formazione di ac. lattico. Come immediata conseguenza, si determina una riduzione del livello di funzionamento dei sistemi colinergici (diminuisce la sintesi di ACh) che è contemporanea, o precede, l'incremento dell'ac. lattico, suggerendo che l'alterato metabolismo dell'ACh possa essere coinvolto nei primi sintomi dell'ipossia (Ksiezak e Gibson, 1981). Infatti, a conferma di questa ipotesi, Drachman (1978) ha osservato come la scopolamina (farmaco anticolinergico) sia perfettamente in grado di produrre i tipici sintomi dell'ipossia. Anche altri NM sono certamente coinvolti in questa con-

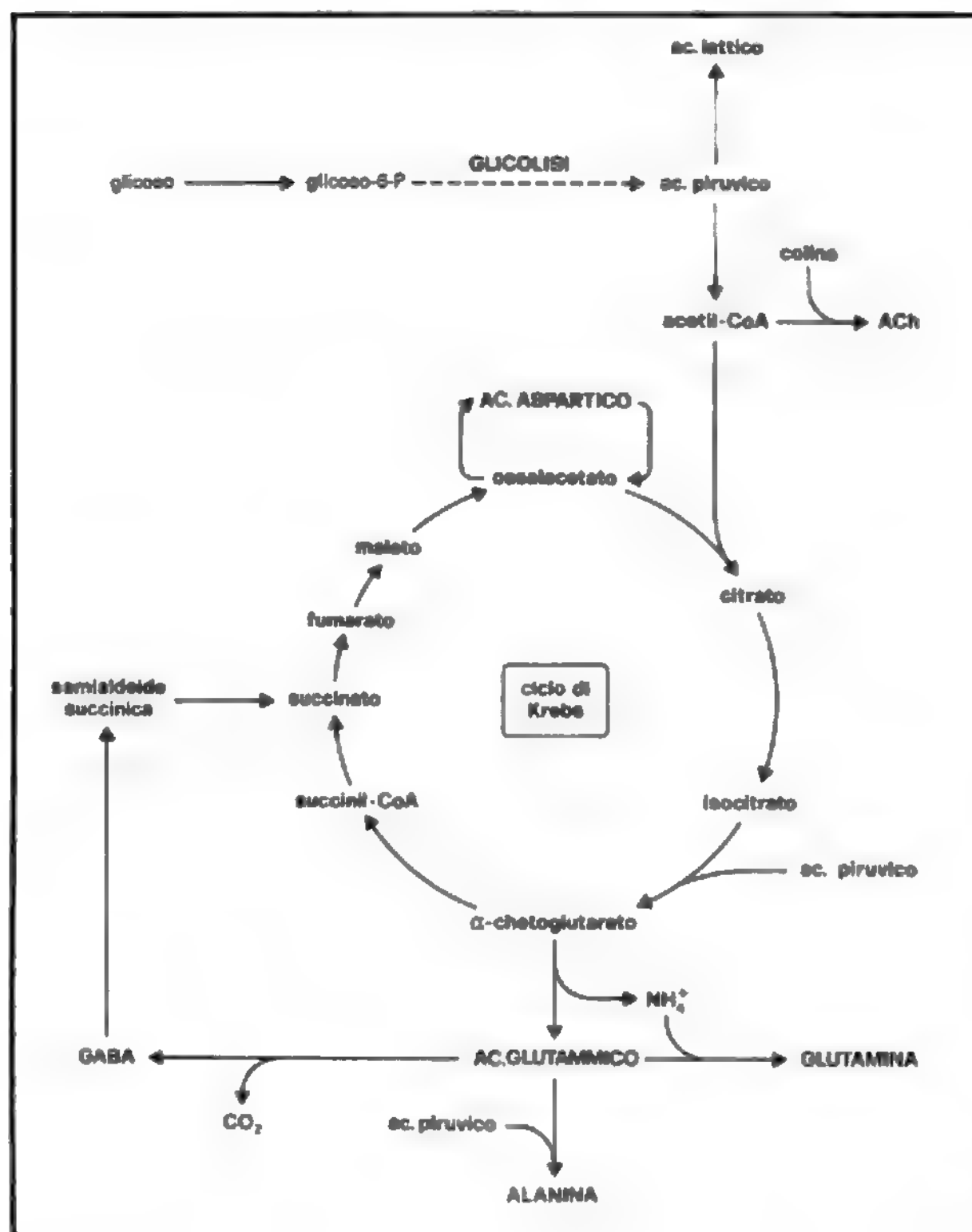



Fig. 3. Rappresentazione grafica dei rapporti tra metabolismo energetico e biosintesi di alcuni neuromediatori. ACh: acetilcolina; GABA: ac. γ-aminobutirrico.

dizione patologica: i livelli si GABA, glutammato e aspartato (derivati dal ciclo di Krebs) si riducono, mentre aumentano quelli di glicina e serina, che derivano, infatti, dalla glicolisi.

Infine, ci sembra interessante analizzare brevemente la funzione del glicogeno nel S.N.C. Questo omopolisaccaride, così importante come riserva di glicoso nel fegato, dove viene sottoposto a un rigoroso controllo ormonale, nel c. è contenuto solo negli astrociti e in piccola quantità (circa 2,8 μmoli/g nel ratto) (Quach *et al.*, 1978). La glicogenolisi cerebrale, infatti, potrebbe fornire energia in condizioni di emergenza solo per 2-3 min. Tuttavia, chiare evidenze sperimentali suggeriscono un controllo neuronale del suo metabolismo (Browing *et al.*, 1974), anche se a tutt'oggi non ne conosciamo il significato.

Aminoacidi

La concentrazione cerebrale degli aminoacidi liberi è elevata sia nell'uomo che nell'animale sperimentale. In particolare, ac. glutammico, ac. aspartico, GABA, taurina e glicina mostrano le più alte concentrazioni e per essi è stato ormai definitivamente stabilito il ruolo di NM, mentre per altri tale funzione è solo ipotetica.

Infatti siti specifici di legame per la lisina sono stati recentemente evidenziati su membrane retiniche e cerebrali di ratto (Piccoli *et al.*, 1986). In particolare, nella retina, condizioni di adattamento al buio e l'iniezione intravitreale di GABA inibiscono il legame dell'aminoacido ai propri siti di riconoscimento (Piccoli *et al.*, 1986; Guarnieri *et al.*, 1987). Tali dati consentono di suggerire un coinvolgimento della lisina nei meccanismi fisiologici della visione.

Una classificazione abbastanza agile tra i vari aminoacidi NM permette di distinguere: 1) aminoacidi monocarbossilici (GABA, glicina, taurina, etc.) con funzioni inibitorie; 2) aminoacidi dicarbossilici (ac. glutammico, ac. aspartico, etc.) con funzioni eccitatorie.

Non è questa la sede per un'analisi dettagliata delle loro caratteristiche biochimiche e del loro matabolismo, per i quali rimandiamo alle singole voci. Qui è sufficiente ricordare che per ogni aminoacido NM: 1) sono stati individuati uno o più recettori pre- e postsinaptici; 2) sono stati descritti uno o più *pathways* neuronali; 3) è stato chiarito il meccanismo presinaptico di sintesi, accumulo, *release* e *reuptake* ad alta affinità (km < 10^{-5}M) (v. sotto).

Infine, lo studio della distribuzione degli aminoacidi tra le varie aree cerebrali ha evidenziato una loro ineguale ripartizione, essendo maggiormente concentrati nelle zone dove sono più abbondanti le sinapsi di cui essi sono i mediatori chimici (tab. I) (Perry, 1982; Chapman *et al.*, 1984). Viceversa, invece, gli aminoacidi che entrano esclusivamente nel *pool* biosintetico non mostrano significative differenze regionali.

Proteine

Le proteine sono molecole molto complesse e rappresentano la principale espressione dello stato funzionale di una cellula e della sua individualità. Recenti studi, eseguiti con la metodica dell'incorporazione degli aminoacidi marcati, hanno permesso di evidenziare l'esistenza di due *pools* principali delle proteine nel c. maturo: un *pool* piccolo (4,7%) ma a rapido *turnover* (10%/h), e un *pool* grande (95,3%) con un ricambio abbastanza lento (0,3%/h) (Lajtha *et al.*, 1976). Le proteine del piccolo *pool* sarebbero principalmente costituite da enzimi, importanti per i processi metabolici e la sintesi dei NM, mentre le proteine del *pool* maggiore entrerebbero come componenti strutturali delle membrane plasmatiche (e quindi anche recettori) e dei vari organelli citoplasmatici (complesso del Golgi, reticolo endoplasmico, vescicole sinaptiche, etc.) (Dunlop, 1983). Nonostante non siano state descritte differenze tra le varie aree cerebrali (Dunlop *et al.*, 1977; Moskowitz *et al.*, 1977), il *turnover* proteico è senz'altro più elevato nei neuroni che nelle cellule gliali (Bodsch e Hosmann, 1982; Hamberger e Sourander, 1978) indicando nei primi un maggiore impegno del piccolo *pool* (cioè delle proteine enzimatiche), che si correla strettamente con i fenomeni che seguono l'eccitazione nervosa. Nei neuroni, comunque, le modificazioni di *turnover* sembrano dipendere più dalla sintesi che dal catabolismo ed è interessante osservare che condizioni, spontanee o indotte, di eccitazione e/o inibizione inducono alterazioni delle strutture organulari, principalmente i poliribosomi liberi, che permettono, appunto, la sintesi proteica. L'elettroshock, infatti, nel ratto, determina una disaggregazione polisomale cui consegue una riduzione della sintesi delle proteine (Dunn e Bergert, 1976). Tale evento, inizialmente interpretato come diretta conseguenza dell'ipereccitazione nervosa, sembra, in realtà, dovuto alla diminuizione delle riserve energetiche poiché con pochi shock non si ha disaggregazione (ne sono necessari

TAB. I. A) DISTRIBUZIONE REGIONALE DI ALCUNI AMINOACIDI NEL CERVELLO UMANO$_a$

Aminoacido	Corteccia frontale	Corteccia occipitale	Cervelletto	Nucleo caudato	*Substantia nigra*	Talamo
Taurina	1,04	0,95	2,66	1,22	1,05	0,85
Ac. aspartico	1,38	1,92	1,36	0,81	1,62	1,95
Ac. glutammico	8,36	8,45	9,03	10,34	5,09	9,01
GABA	1,69	1,87	1,66	2,88	6,09	1,98

B) DISTRIBUZIONE REGIONALE DI ALCUNI AMINOACIDI NEL CERVELLO DI RATTO

(a: da Perry, 1982; b: da Chapman *et al.*, 1984)

Aminoacido	Corteccia cerebrale$_b$	Cervelletto$_b$	Striato$_a$	Ippocampo$_b$
Taurina	5,00	5,73	8,05	5,65
Ac. aspartico	3,79	3,04	2,13	2,72
Ac. glutammico	9,09	9,24	11,86	9,04
GABA	1,25	1,42	1,73	1,36

I valori sono espressi come μmoli/g di tessuto fresco.

TAB. II. PROTEINE SPECIFICHE NEURONALI REGOLATE DAI PROCESSI DI FOSFORILAZIONE
(modificata da Nestler e Greengard, 1984)

A. Enzimi coinvolti nella biosintesi di neurotrasmettitori
tirosinidrossilasi
triptofanidrossilasi

B. Recettori
nicotinico

C. Canali ionici
canale del Na^+
canale del K^+
canale del Ca^{2+}

D. Enzimi coinvolti nel metabolismo dei nucleotidi ciclici
adenilatociclasi
guanilatociclasi
fosfodiesterasi

E. Proteinchinasi autofosforilate
proteinchinasi AMPc-dipendente
proteinchinasi GMPc-dipendente
proteinchinasi calcio/calmodulina-dipendente
rodopsinchinasi

F. Proteine del citoscheletro
MAP-2
tau
tubulina
actina
neurofilamenti

almeno 25-30) (Wasterlain, 1977). Anche l'ischemia cerebrale, di durata superiore ai 10-12 min favorisce, almeno nel ratto, la disaggregazione polisomale e solo dopo il ripristino della normale perfusione si osserva un ritorno alle condizioni controllo (riaggregazione e ripresa della sintesi proteica). Vari farmaci (convulsivanti e depressori del S.N.C.), infine, inibiscono la sintesi proteica e il *turnover*; solo l'etanolo ha dato risultati contraddittori (stimolazione secondo alcuni studi, inibizione secondo altri) (Lajtha e Dunlop, 1981). I dati esposti evidenziano un rapporto molto stretto tra funzionamento del neurone e *turnover* delle proteine. La cellula nervosa eccitata (per via chimica o fisica) avvia una serie di processi endocellulari che, attraverso tappe intermedie, influenzano il genoma, la produzione di RNA e, in ultima analisi, la sintesi proteica. Inoltre, recenti ricerche hanno evidenziato il coinvolgimento primario dei processi di fosforilazione delle proteine nella regolazione della funzione neuronale. Infatti, come mostrato in tab. II, un elevato numero di proteine cerebrali viene sicuramente fosforilato da specifiche chinasi come risposta ai processi di eccitazione (Browning *et al.*, 1985), rappresentando senz'altro un importante aspetto del continuo rimodellamento di una cellula che fino a qualche anno fa veniva considerata assolutamente non modificabile.

Nucleotidi non polimerizzati

Negli ultimi 15 anni i nucleotidi purinici e pirimidinici hanno richiamato l'attenzione sul loro possibile ruolo di NM, o, forse, meglio, *neuromodulatori*. Le evidenze sono più numerose per le purine, per cui oggi si parla diffusamente di neuroni e sistemi purinergici. Il ruolo delle pirimidine, invece, è ancora sotto indagine, pur essendo ormai definitivamente accettata la loro importanza nei fenomeni connessi all'eccitabilità neuronale (Roberts *et al.*, 1974). Ci sembra opportuno, quindi, analizzare rapidamente i singoli gruppi di nucleotidi in relazione alla funzione sinaptica.

1. *Purine.* – L'adenosina e i suoi derivati esplicano una serie di azioni nel S.N.C.: riducono l'attività delle cellule nervose, l'efficacia della trasmissione sinaptica e la tendenza dei neuroni a generare scariche ripetitive (Schubert *et al.*, 1986). Tali effetti sarebbero mediati da specifici recettori di membrana (recettori A), i quali sono stati distinti in A_1 (decrementano l'AMPc) e A_2 (incrementano l'AMPc). Esistono anche recettori intracellulari, i quali inibirebbero la formazione di AMPc e il cui ruolo preciso non è ancora del tutto chiaro (Preziosi, 1984). Gli effetti modulatori dell'adenosina sulla trasmissione sinaptica sarebbero legati a 2 meccanismi differenti: uno dipenderebbe da un'azione prevalentemente presinaptica (mediata dai recettori A_1?) con inibizione dell'entrata del calcio e conseguente blocco del *release* di NM; l'altro sarebbe legato a un'azione postsinaptica (recettori A_2?) la quale porterebbe a un aumento della conduttanza del potassio. Infine, sebbene diversi studi sembrano indicarlo (Ticku e Burch, 1980; McDonald e Barker, 1979), non vi sono evidenze conclusive circa l'importanza dell'adenosina e di altri derivati purinici come leganti endogeni di siti facenti parte integrante del complesso recettoriale GABAergico; al contrario, molti AA. sostengono che l'ipotetico neurone purinergico possa avere un controllo indiretto su quello GABAergico (Schubert *et al.*, 1986).

2. *Pirimidine.* – L'analisi neurochimica ha rivelto da tempo l'intervento attivo dell'uridina nella modulazione dell'eccitabilità neuronale. L'incremento della concentrazione cerebrale di uridinmonofosfato (UMP) durante la fase di arresto della convulsione da elettroshcok, nonché le modificazioni del quadro elettroencefalografico in seguito a somministrazione di uridina osservate sia nell'animale sperimentale che nell'uomo, rappresentano senz'altro risultati di qualche interesse (Bonavita e Piccoli, 1971; Bonavita *et al.*, 1975). Recentemente, inoltre, Agnati *et al.* (1986) hanno osservato che l'uridina antagonizza, nel c. di ratto, la riduzione dell'immunoreattività alla somatostatina indotta dall'ipoglicemia sperimentale suggerendo la possibile esistenza di un sito di legame per il composto pirimidinico, la cui attivazione controllerebbe il *release* e/o la sintesi del neuropeptide. La grossolana analogia di struttura tra uridina, barbiturici anticonvulsivanti e idantoina e l'evidenza che i barbiturici interagiscono specificamente con il complesso recettoriale GABA-BZ-ionoforo (Olsen, 1982), ha indotto Guarneri *et al.* (1985) a studiare l'interferenza dell'uridina sul legame del GABA a membrane cerebrali di ratto. I risultati consentono di ipotizzare che la relazione tra uridina ed eccitabilità neuronale possa esplicarsi attraverso un'interazione diretta sul complesso recettoriale GABAergico portando a un'attivazione dello stesso (azione GABAmimetica) anche se non è ancora del tutto chiaro se un tale effetto si attui tramite un legame sul sito di riconoscimento del GABA o a un proprio sito (La Bella *et al.*, 1987).

Acidi nucleici

In una cellula somatica, la sintesi e il *turnover* di DNA riflettono la capacità cellulare a dividersi e riparare un danno strutturale, mentre l'RNA, coinvolto principalmente nella sintesi proteica, rappresenta il legame tra genoma e attività cellulare. Nel sistema nervoso maturo, invece, l'attenzione è rivolta, non tanto alla comprensione di meccanismi replicativi (i neuroni sono elementi perenni), quanto all'interessamento dei singoli acidi nucleici (RNA e DNA) nei fenomeni di eccitazione.

1. *RNA.* – Numerosi studi, accanto a quelli ormai classici

sull'apprendimento, sono stati condotti proprio nel tentativo di chiarire i rapporti tra *turnover* di RNA e funzioni cerebrali specifiche. La situazione elettrica, *in vivo*, dei neuroni giganti di *Aplysia* determina un aumento dell'incorporazione di precursori marcati nel RNA (Peterson, 1970), anche se risultati contraddittori sono stati ottenuti *in vitro* (Kaplan, 1981). Inoltre, almeno per quanto riguarda il sistema visivo, condizioni di stimolazione, per es. *flash* luminosi, aumentano la sintesi di RNA nella corteccia occipitale di ratto, ma non in quella motoria, dove non si osserva alcuna modificazione (Rose, 1978). Al contrario, animali ciechi, o tenuti al buio, evidenziano un deficit nella sintesi di RNA (Rose, 1977). Infine, l'aggiunta di NGF (*Nerve Growth Factor*) a cellule nervose in coltura stimola l'incorporazione di ^{3}H-uridina nell'RNA a livello del perikaryon e dell'assone (Mahler, 1981) e inoltre induce la sintesi, RNA-dipendente, di molte proteine, tra le quali spicca l'ornitindecarbossilasi, enzima chiave del metabolismo delle poliamine (Guroff, 1983). Queste osservazioni ripropongono il quesito relativo alla possibilità che il genoma possa essere influenzato dai fattori trofici del S.N.C.; questi ultimi, infatti, grazie a un meccanismo recettoremediato, sarebbero capaci di attivare il *turnover* dei fosfoinositidi, il quale, sebbene di per sé non specifico come processo di trasduzione endocellulare, potrebbe rappresentare, almeno in questo caso, uno dei segnali importanti per l'induzione alla crescita e al differenziamento della cellula (Berridge, 1986; Mitchell, 1982). A conferma di quanto sopra accennato, è stato recentemente riportato che in cellule non nervose alcuni agenti oncogeni (esteri del forbolo) sarebbero capaci di indurre la divisione cellulare attraverso meccanismi, ad es. attivazione della proteinchinasi C, aumento del Ca^{2+} e del pH citoplasmatici, sovrapponibili a quelli mediati dai prodotti del metabolismo dei fosfoinositidi (Berridge e Irvine, 1984).

2. *DNA*. – Il ritmo di *turnover* di DNA nucleare è normalmente basso, dal momento che viene sostenuto principalmente, nei neuroni, dalla sintesi riparativa (Vilenchik e Tretjak, 1977). Studi condotti sul c. di topo adulto hanno evidenziato che lo stress prolungato e l'encefalite da agente trasmissibile (*scrapie*) incrementano il *turnover* di DNA (Kimberlin *et al.*, 1974), che invece è inibito dall'elettroshock (Giuditta *et al.*, 1978). Inoltre, diversi dati sperimentali suggeriscono un ruolo importante del DNA nei processi di apprendimento. Già negli anni sessanta, infatti, Altman (1962) aveva notato che animali fatti crescere in ambiente arricchito presentavano un'incorporazione di timidina marcata superiore a quelli tenuti in condizioni di deprivazione sensoriale. Successivi studi di Reinis (1972) mostravano che nei c. di animali addestrati vi era una marcatura di DNA nucleare superiore ai controlli. Infine, a conferma delle precedenti osservazioni, gli inibitori della sintesi di DNA, ad es. 5-1-deossiuridina, influenzano negativamente i processi di apprendimento (Reinis *et al.*, 1972).

Lipidi

I dati raccolti negli ultimi anni sui lipidi cerebrali hanno fornito notizie molto importanti circa il metabolismo e il coinvolgimento di tali molecole nella struttura e nella funzione del sistema nervoso, anche se spesso vi sono state contraddizioni nei risultati a causa di difficoltà tecniche, alcune delle quali non sempre facilmente superabili. Il *turnover* dei lipidi nel tessuto nervoso, comunque, è stato attentamente studiato e si sono evidenziate differenti velocità di ricambio che potrebbero essere espressione di diversi ruoli funzionali (Porcellati *et al.*, 1983). Le principali classi di lipidi in un c. adulto normale sono: i fosfolipidi, gli sfingolipidi e gli steroli e, nelle cellule nervose, per ogni categoria, sono stati descritti 2 differenti *pools*: uno a rapido e uno a lento ricambio, anche se non è chiaro il preciso ruolo di ciascuno nell'attività neuronale (Porcellati *et al.*, 1983). Non è questa la sede per un'analisi approfondita delle caratteristiche biochimiche e del metabolismo (molto attivo nell'oligodendroglia) degli steroli (colesterolo) e degli sfingolipidi, i quali sono i principali costituenti lipidi della guaina mielinica.

Al contrario, diverse evidenze permettono di suggerire un ruolo primario dei fosfolipidi nei meccanismi connessi al fenomeno di eccitazione. Infatti, per tali molecole sono stati descritti un ricambio più rapido nei neuroni che nelle cellule gliali (Freysz *et al.*, 1979) e un intervento attivo nei processi di comunicazione, riparazione e riconoscimento intercellulare (Bruni e Toffano, 1985). Inoltre, almeno per quanto riguarda i fosfolipidi contenenti inositolo, è stata

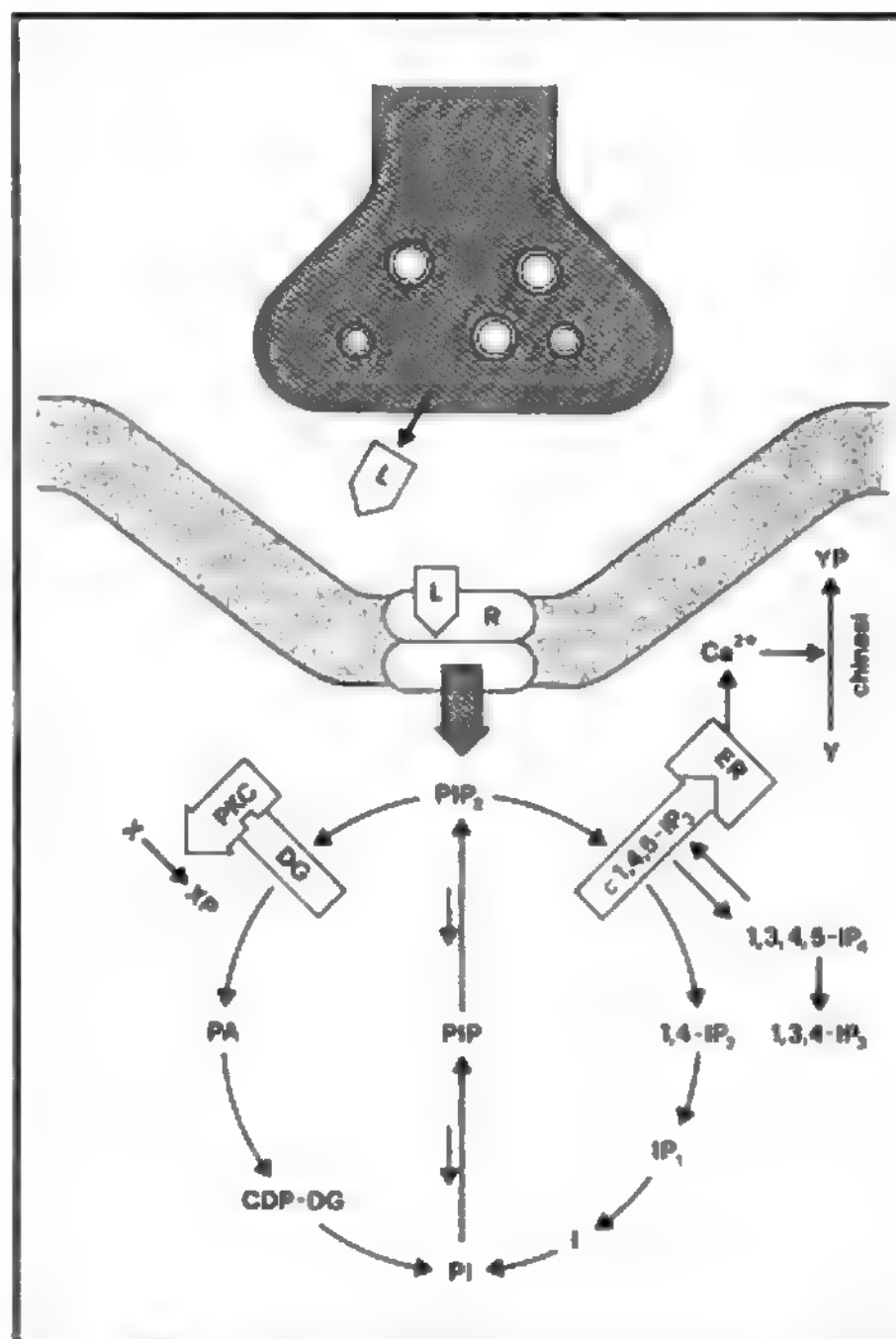



Fig. 4. Rappresentazione schematica del *turnover* dei fosfoinositidi. Il complesso recettore-ligando attivato (R-L) determina la scissione del PIP_2 in DG e $c1,4,5\text{-}IP_3$. Il DG attiva una PKC la quale catalizza la fosforilazione di una proteina (X) in presenza di Ca^{2+}. L'altro prodotto, $c1,4,5\text{-}IP_3$, si lega al ER incrementando il Ca^{2+} citosolico e quindi attivando proteinchinasi calciodipendenti le quali fosforilano altri substrati proteici (Y). Successivamente, attraverso una serie di tappe intermedie, il DG e il $c1,4,5\text{-}IP_3$ ricostituiscono il PIP_2. R = recettore; L = ligando; PIP_2 = fosfatidilinositolo 4,5-bifosfato; $c1,4,5\text{-}IP_3$ = 1,4,5-inositolo trifosfato ciclico; $1,3,4,5\text{-}IP_4$ = 1,3,4,5-inositolo tetrafosfato; $1,3,4\text{-}IP_3$ = 1,3,4-inositolo trifosfato; $1,4\text{-}IP_2$ = 1,4-inositolo bifosfato; IP_1 = inositolo fosfato; I = inositolo; PI = fosfatidilinositolo; CDP-DG = citidindifosfodiacilglicerolo; PA = ac. fosfatidico; DG = diacilglicerolo; PKC = proteinchinasi C; ER = reticolo endoplasmatico. (*Da Fisher e Agranoff, 1987, modificata e ridisegnata*).

TAB. III. PROFILO FARMACOLOGICO DEI RECETTORI LA CUI ATTIVAZIONE INCREMENTA IL *TURNOVER* DEI FOSFOINOSITIDI (PI) NEL S.N.C.
(modificata da Fischer e Agranoff, 1987)

Recettore	Sottotipo
A) *Recettori sicuramente accoppiati al turnover dei PI*	
recettore colinergico	M1 e M2
recettore adrenergico	$\alpha 1$
recettore istaminergico	H1
recettore serotoninergico	$5\text{-HT}1c$ e 5-HT_2
recettore glutammergico	
B) *Recettori ipoteticamente accoppiati al turnover dei PI*	
recettore neurotensina	
recettore sostanza P	P
recettore vasopressina	V1
recettore NGF	
recettore CCK	
recettore sostanza K	

dimostrata una loro funzione specifica come secondi messaggeri endocellulari postsinaptici. La fig. 4 mostra gli stretti rapporti esistenti tra attività sinaptica e metabolismo dei fosfoinositidi.

Schematicamente, il complesso ligando-recettore attivato determina, tramite una fosfolipasi C, l'idrolisi del fosfatidilinositolo-4-5 bifosfato (PIP_2) in inositolo 1-4-5 trifosfato ciclico (IP_3c) e diacilglicerolo. Il primo, agendo su specifici recettori intracellulari (Spat *et al.*, 1986) mobilizza il Ca^{2+} dal reticolo endoplasmatico; il secondo, invece, interviene attivando la proteinchinasi C. In entrambi i casi, successivamente, si determina la fosforilazione di proteine citoplasmatiche e/o di membrana (recettori e canali ionici) con conseguenze sull'attività della cellula nervosa che sono ancora nel campo delle speculazioni. Infine, sia il diacilglicerolo che l'IP_3c, attraverso una serie di tappe enzimatiche, ricostituiscono il PIP_2 chiudendo così il ciclo. Gli studi con ligandi (agonisti e/o antagonisti) hanno permesso di caratterizzare, *in vitro*, molti recettori postsinaptici implicati nel *turnover* dei fosfoinositidi (tab. III). Non sono stati, invece, caratterizzati tutti quei recettori dipendenti, positivamente o negativamente, dall'AMPc (H_2-istaminergici, α_2-adrenergici, β_2-adrenergici, HT_1-serotoninergici, dopaminergici) nonché i recettori GABAergici e nicotinici (Fischer e Agranoff, 1987).

In conclusione, i rapporti tra *turnover* dei fosfoinositidi e funzione nervosa non sono ancora del tutto chiari: i fosfoinositidi rappresentano un sistema di trasduzione postsinaptica che apporta modificazioni durature, e quindi «plastiche», nella cellula nervosa. Un esempio interessante è dato dall'ipotesi molecolare dell'acquisizione della memoria a lungo termine: nel neurone, infatti, l'incremento del Ca^{2+} intracellulare, indotto dall'idrolisi del PIP_2, può convertire un segnale transitoriamente indotto dall'attivazione di un recettore postsinaptico in una modificazione permanente della struttura cellulare, come, ad es., la sintesi di nuove proteine o la formazione di nuove sinapsi (Berridge, 1986).

Biochimica delle strutture eccitabili

Meccanismi molecolari del trasporto attivo

Tecniche di relativa recente introduzione nel settore degli studi sui fenomeni di trasporto attivo hanno fornito un valido contributo al chiarimento di alcuni degli interrogativi connessi alla comprensione del problema. In particolare, in questi ultimi anni, nuovi e significativi elementi si sono aggiunti ai dati già precedentemente acquisiti, specie sulla cinetica e il funzionamento della «pompa sodio-potassio ouabainosensibile» (Goldin *et al.*, 1983). Pertanto, il trasporto dei due cationi, nonché la specifica struttura enzimatica a esso correlata, l'adenosintrifosfatasi Na^+-K^+-dipendente, costituiscono uno dei sistemi più studiati e che si pongono come utile modello per la comprensione dei processi di trasporto in genere.

Le tecniche di purificazione e ricostituzione della ATPasi in vescicole fosfolipidiche, contenenti la molecola nella loro membrana, hanno consentito di riprodurre sperimentalmente l'attività di «pompa sodio-potassio» in sistemi controllati dipendenti dalla presenza di ATP (Goldin e Tong, 1974). Tale elemento ha costituito la prova determinante sulla natura enzimatica del trasporto attivo dei due cationi.

Successive osservazioni, avvalendosi di analoghi sistemi sperimentali, hanno dimostrato che il rapporto stechiometrico tra sodio e potassio trasportati e molecole di ATP utilizzate è, rispettivamente, di 3:2:1, in accordo quantitativo con i riscontri effettuati *in vivo* (Goldin, 1977). Le tecniche di purificazione hanno inoltre reso possibile la caratterizzazione delle componenti strutturali della ATPasi Na^+-K^+-dipendente (Jørgensen, 1975) fornendo così elementi non privi di rilievo anche per eventuali valutazioni sulla dinamica dei fenomeni di trasporto. La molecola è stata isolata in diversi tessuti e in essa si identificano 2 differenti tipi di subunità proteiche: quella di maggiore p. m. (12×10^4 d), denominata *alfa*, sembra affacciarsi su entrambi i versanti della membrana cellulare, attraversandone tutto lo spessore; in essa è contenuto il sito per l'idrolisi di ATP e quello legante l'ouabaina, rispettivamente situati nella parte intra- ed extracellulare della molecola, come confermato con diversi approcci sperimentali; la subunità *beta* è, invece, una glicoproteina di 4×10^4 d, che sembra esposta solo sul versante esterno della membrana, ma la cui funzione in atto è poco chiara. È stato così pro-

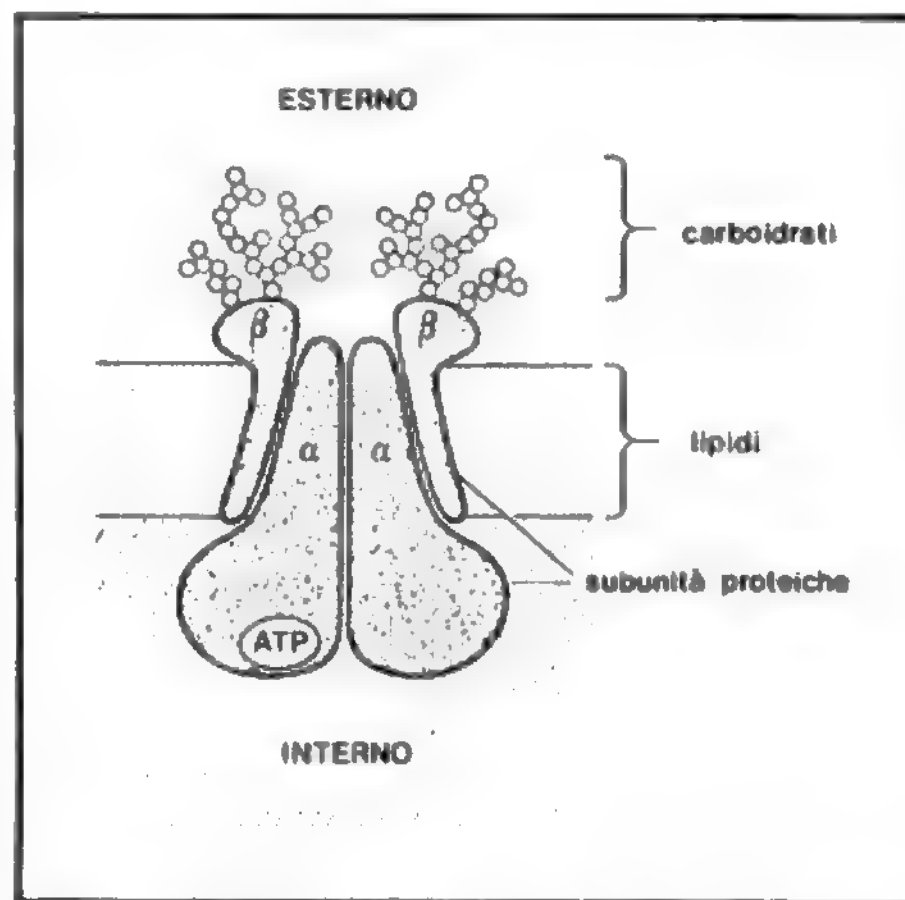



Fig. 5. Modello strutturale della ATPasi Na^+-K^+ dipendente. Ogni unità funzionale della molecola enzimatica consta di quattro subunità. Le due di maggior peso molecolare (subunità α) attraversano completamente tutta la membrana, mentre le altre due, di minor peso molecolare e di natura glicoproteica (subunità β), si affacciano soltanto sul versante esterno della stessa. (*Da Sweadner, 1980, modificata e ridisegnata*).

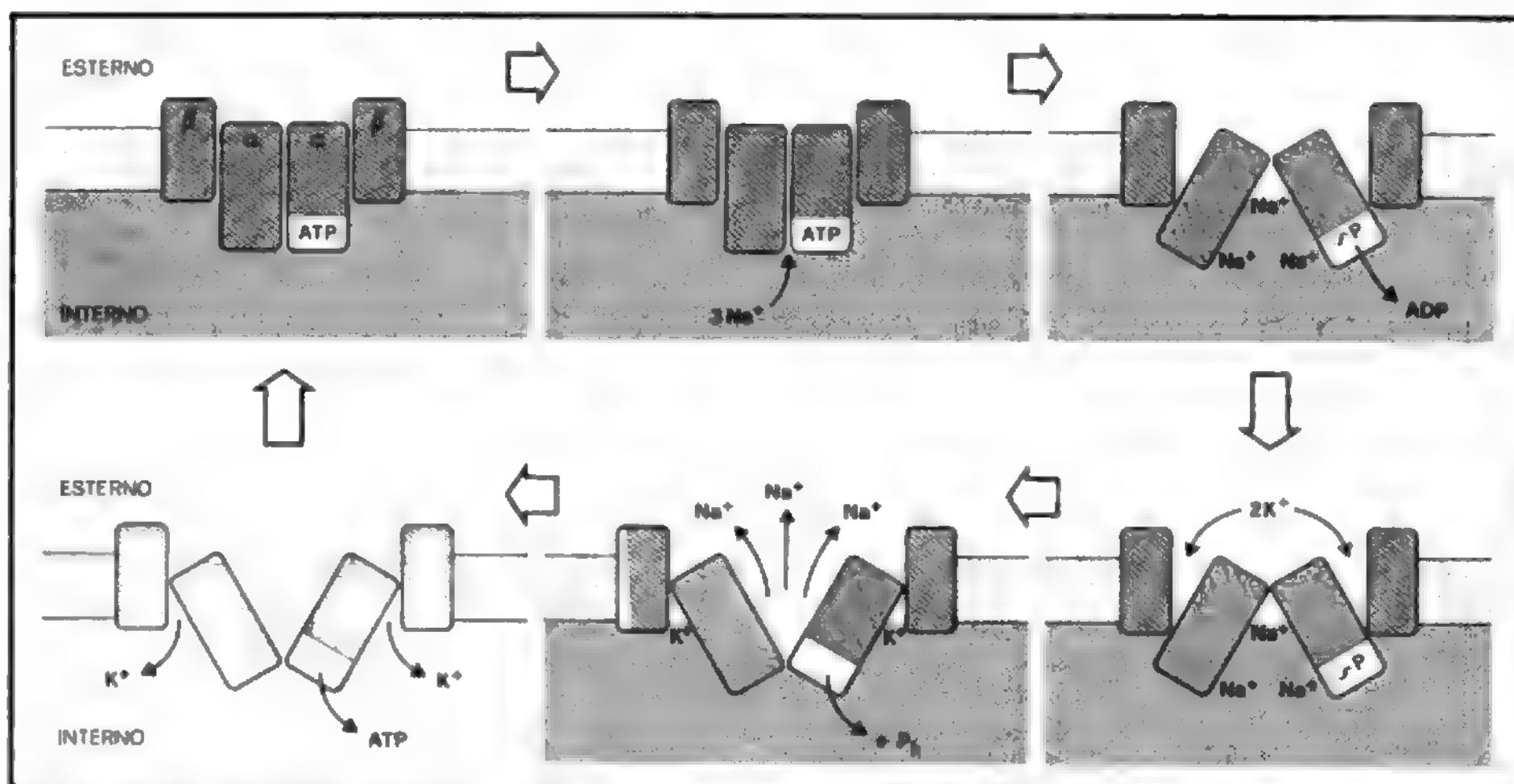



Fig. 6. Ipotesi sul meccanismo molecolare di trasporto attivo del sodio e del potassio risultante da cicliche mutazioni conformazionali della molecola della ATPasi Na^+-K^+ dipendente. Le modificazioni conformazionali qui raffigurate risultano, naturalmente, amplificate in maniera esagerata. In realtà, minimi spostamenti di pochi Å potrebbero essere sufficienti a esporre un sito di legame dapprima verso un lato della membrana e, successivamente, verso quello opposto. (*Da Sweadner, 1980, modificata e ridisegnata*).

posto un modello strutturale della ATPasi Na^+-K^+-dipendente (fig. 5), in cui ogni unità funzionale risulta costituita dal tetramero alfa$_2$-beta$_2$. Ciascuna unità presenta 1 sito legante i glicosidi cardiaci, 1 sito attivo per l'idrolisi di ATP, 3 siti di legame per il sodio e 2 per il potassio (Sweadner e Goldin, 1980).

Nonostante l'importanza degli elementi fin qui esposti, ancor oggi i meccanismi molecolari e dinamici alla base dei fenomeni di trasporto attivo non sono del tutto chiari, anche se la mole di dati riguardanti le proprietà cinetiche dell'enzima ATPasi Na^+-K^+-dipendente consente alcune speculazioni. Possono infatti considerarsi tuttora valide le ipotesi che prevedono che il trasporto dei cationi si basi su modifiche strutturali delle macromolecole enzimatiche di membrana. È possibile, in ultima analisi, che l'idrolisi di ATP, controllata dalla contemporanea presenza dei due cationi su opposti versanti, conduca al trasporto attivo tramite mutamenti conformazionali dell'enzima. In particolare, le reazioni di trasporto potrebbero consistere in una serie ciclica di modificazioni strutturali dell'ATPasi Na^+-K^+-dipendente, come proposto nel modello illustrato in fig. 6. In esso, il sito di trasporto per gli ioni si troverebbe tra le due subunità alfa; la conformazione dell'enzima sarebbe capace di modificarsi per il legame del substrato, in seguito alla fosforilazione del sito attivo, alterando le interazioni tra le subunità e causando un movimento accoppiato e opposto dei due ioni. Tale modello dinamico potrebbe rivelarsi valido anche per l'interpretazione dei meccanismi molecolari di altri sistemi di trasporto attivo di particolare rilevanza ai fini dell'eccitabilità neuronale. A tale riguardo, fondamentale risulta il mantenimento dell'omeostasi calcica cellulare per mezzo dei due specifici meccanismi di trasporto attivo, tutt'oggi allo studio, che operano la rimozione dello ione calcio dall'ambiente intracellulare. È stata di recente caratterizzata un'ATPasi Ca^{2+}-stimolata e Mg^{2+}-dipendente per mezzo della quale il calcio libero viene eliminato contro gradiente elettrochimico mediante energia derivante dall'idrolisi di ATP. Un'altra componente è la ATPasi Na^+-Ca^{2+}-dipendente che estrude Ca^{2+} scambiandolo con Na^+ il quale, successivamente, viene eliminato dall'ambiente cellulare a opera dell'ATPasi Na^+-K^+-dipendente.

I meccanismi di trasporto fin qui esaminati risultano di particolare importanza ai fini del mantenimento di quegli equilibri ionici fondamentali per l'attività delle cellule eccitabili. È pur vero, peraltro, che il controllo e la regolazione dell'omeostasi funzionale cellulare sono determinati a vari livelli tramite diversi meccanismi, quasi tutti condizionati dalla concentrazione locale di uno o più ioni. Il mantenimento e la regolazione dei gradienti ionici sono comunque risultanti dal complesso equilibrio tra meccanismi di trasporto attivo, come quelli fin qui riportati, e fenomeni di trasporto passivo tramite, ad es., canali ionici di membrana di cui in atto si conoscono alcune proprietà molecolari e che ne rappresentano la via più rapida di modulazione (Baker, 1986).

La trasmissione sinaptica a livello centrale

Le osservazioni riportate nel campo di studi riguardanti la mediazione chimica dell'impulso nervoso riconoscono il ruolo di diversi composti endogeni nella comunicazione interneuronale. In particolare, sia l'ACh che le monoamine (dopamina, noradrenalina, serotonina e istamina), nonché alcuni aminoacidi (GABA, ac. aspartico, ac. glutammico, glicina, taurina, etc.) sono stati ampiamente caratterizzati e definiti per quanto attiene alla loro particolare funzione di NM, e la loro distribuzione nel S.N.C. viene riassunta in tab. IV. Le tappe fondamentali che sottendono al complesso meccanismo della trasmissione sinaptica a opera di tali sostanze si possono ricondurre a 4 momenti successivi,

TAB. IV. PRINCIPALI SISTEMI TRASMETTITORIALI

		Neuromediatore	Nuclei di origine	Proiezioni	Recettori
Aminoacidi-Monoamine		Acetilcolina	Nucleo interpeduncolare, caudato-*putamen*, bulbo, tubercolo olfattorio, *hebenula*	Connessioni banda diagonale-ippocampo; conn. settoippocampali; conn. abenulointerpeduncolari; afferenze colinergiche all'amigdala	Muscarinico Nicotinico
	Catecolamine	Noradrenalina e adrenalina	*Locus coeruleus* (A6); nucleo del tratto solitario (A2), formazione reticolare (A1-A5-A7)	Fascio noradrenergico ventrale; fascio periventricolare dorsale ventrale; tratto tegmentale dorsale; fascio bulbospinale	α-adrenergico α-1 α-2 β-adrenergico β-1 β-2
		Dopamina	Neuroni ipotalamici e periventricolari (A12-A14); mesencefalo (A8-A9-A10); talamo e subtalamo (A11-A13)	Fibre tuberoinfundibolari; vie mesocorticali, mesotriatali, mesolimbiche, sistema periventricolare	D1 D2
		Serotonina	Nuclei del rafe e ipotalamo	Vie serotoninergiche subcorticali mediali, corticali laterali, discendenti bulbospinali, ipotalamiche	$5\text{-}HT_1$ $5\text{-}HT_2$
		GABA	Ippocampo, cervelletto, collicolo superiore, corpi genicolati, striato	Fibre discendenti *ansa lenticularis*, assoni cellule di Purkjnie	Complesso GABA-BZ-ionoforo
		Glicina	Midollo, amigdala, corteccia entorinale		
		Taurina	Retina, bulbi olfattori, corpi genicolati		
		Ac. glutammico e ac. aspartico	Neuroni corticali, nuclei cocleari, corpi genicolati laterali, nucleo cuneato, nucleo caudato	Vie afferenti ed efferenti corticali; tratto olfattorio laterale	Quisqualato* N-metilaspartato* Cainato*

Una rappresentazione schematica come quella riportata in tabella comporta necessariamente alcuni limiti in relazione all'obiettivo di voler condensare in un unico quadro dati scaturiti da evidenze sperimentali eterogenee. Inoltre, questo settore di studi risulta in continua evoluzione per cui criteri improntati a rigido schematismo mal si prestano all'interpretazione dei problemi a esso connessi. D'altra parte, proprio in considerazione della complessità dell'argomento, uno schema riepilogativo dei principali elementi disponibili al riguardo è senz'altro utile.

* Ligandi specifici per i recettori degli aminoacidi eccitatori.

che consistono, essenzialmente, nella sintesi del NM, nel suo immagazzinamento e rilascio, nell'interazione della sostanza con recettori postsinaptici e nella rimozione della stessa dallo spazio sinaptico (Schwartz, 1981). I processi di biosintesi sono preceduti dalla captazione e da fenomeni di trasporto assonico di eventuali precursori, e regolati, a livello dei terminali, da enzimi chiave specifici che condizionano la specializzazione neurochimica e funzionale di ciascun neurone. Il trasmettitore sintetizzato viene quindi immagazzinato in vescicole sinaptiche che, proteggendolo dalla degradazione a opera di enzimi citoplasmatici, assolvono a un doppio ruolo di accumulo (*storage*) e successiva liberazione della sostanza mediante esocitosi (*release*).

Tecniche istochimiche e autoradiografiche hanno confermato la presenza di NM all'interno di vescicole, e osservazioni al microscopio elettronico hanno evidenziato precise differenze morfologiche tra queste ultime riconducibili al tipo di sostanza accumulata. Un meccanismo chemiosmotico potrebbe guidare l'accumulo di alcune monoamine nelle rispettive vescicole, ma diverse evidenze consentono di ipotizzare l'esistenza di uno scambio attivo tra idrogenioni e molecole trasmettitoriali.

Il rilascio del NM nello spazio sinaptico avviene per esocitosi, mediante l'interazione della vescicola con una struttura specializzata nella membrana presinaptica denominata «zona attiva», un processo, questo, che richiede energia e può implicare l'intervento di specifiche proteine contrattili. L'ingresso di Ca^{2+}, conseguente all'arrivo dell'impulso nervoso, favorisce il contatto e la fusione della vescicola alla membrana e la sua apertura all'esterno (Kelly *et al.*, 1979). La trasmissione dell'impulso si realizza grazie all'interazione della sostanza rilasciata con propri recettori specifici siti sulla membrana postsinaptica, evento che determina una serie di modificazioni elettrochimiche a tale livello. Oggi si conoscono diverse modificazioni ioniche e biochimiche elicitate da vari NM. Il modello strutturale più semplice di complesso recettoriale prevede l'esistenza di almeno 2 unità distinte ma funzionalmente correlate, corrispondenti l'una al sito di legame per il NM e l'altra allo ionoforo, il canale che consente il flusso transmembranario di ioni. Nell'unità funzionale, il legame del NM al suo sito induce un mutamento di conformazione della molecola che determina l'apertura dello ionoforo.

Un'altra importante categoria di recettori opera invece la transduzione dell'impulso tramite variazioni nel contenuto intracellulare di AMPc e GMPc. Tale processo è reso possibile mediante l'interazione tra la componente legante il NM e quella con funzione di transduttore presente sul versante interno della membrana e che attiva l'enzima catalizzante la sintesi di un secondo messaggero. Un tale sistema recettore-effettore-enzima è stato postulato per l'adenilciclasi, che sintetizza AMPc da ATP in risposta al legame con noradrenalina (Schramm e Selinger, 1984). La rimozione del NM dallo spazio sinaptico avviene per diffusione semplice e successiva metabolizzazione o per degradazione enzimatica o per ricaptazione tramite sistemi di trasporto ad alta affinità. Peraltro, negli ultimi anni sono stati identificati, all'interno dei neuroni, piccoli peptidi che si sono

TAB. V. NEUROPEPTIDI
(da Iversen, 1982)

Peptidi ipofisari	**Peptidi oppioidi**
ACTH	β-endorfina
GH	Metenkefalina
Lipotropina	Leuenkefalina
MSH	Dinorfina
Ossitocina	Kiotorfina
Vasopressina	
Ormoni circolanti	**Ormoni ipotalamici ipofisotropi**
Angiotensina	LHRH
Calciotonina	Somatostatina
Glucagone	TRH
Insulina	
Ormoni intestinali	**Peptidi vari**
Polipeptide pancreatico della specie aviaria	Bombesina
CCK	Bradichinina
Gastrina	Carnosina
Motilina	Neuropeptide Y
Polipeptide pancreatico	Neurotensina
Secretina	Proctolina
Sostanza P	
VIP	

rivelati attivi farmacologicamente, ma il cui meccanismo d'azione non è da ricondursi precisamente a quello fin qui illustrato per i NM classici (Hökfelt *et al.*, 1980) (tab. V). Numerose evidenze confermano che tali composti possono essere elaborati a livello del soma cellulare partendo da grosse molecole (precursori) prodotte nel reticolo endoplasmatico e depositate in vescicole dell'apparato del Golgi. Successivamente trasportati a livello del terminale, sarebbero liberati nello spazio sinaptico per esocitosi insieme ad altre amine con caratteristiche primarie di NM. Alla luce di tali elementi si è resa evidente la necessità di una nuova nomenclatura alla quale riferire il crescente numero di agenti neurattivi endogeni, essenzialmente basata su criteri funzionali (Barchas *et al.*, 1978; Elliott e Barchas, 1980). È stato proposto di definire *neuroregolatori* tutti i composti capaci di regolare le comunicazioni interneuronali. In tale contesto i *neuromediatori* corrispondono a quelle sostanze che trasmettono l'impulso tra due neuroni attraverso una struttura specifica di tipo sinaptico. Altre sostanze, che spesso non corrispondono ai criteri di identificazione stabiliti per i NM, sono tuttavia in grado di modificare le comunicazioni interneuronali con meccanismo diverso dalla trasmissione sinaptica e vengono definiti *neuromodulatori*. Tra di essi rientrano i composti peptidici neurattivi esaminati e altri di natura steroidea, come i corticosteroidi o il 17-β-estradiolo. L'espressione *neuromodulatore ormonale* andrebbe riservata a quelle sostanze che regolano l'attività neuronale in siti che sono relativamente distanti da quelli del rilascio. I *neuromodulatori sinaptici* potrebbero influenzare la funzione neuronale indirettamente, modulando l'attività di un NM e interferendo con la sua sintesi, il rilascio, le interazioni recettoriali, il *reuptake* e il metabolismo dello stesso.

Bibliografia

Agnati L. F., Fuxe K. *et al.*, *Acta Physiol. Scand.*, 1986, **126**, 525.
Altman J., *Exp. Neurol.*, 1962, **5**, 302.
Baker P. F., in *CIBA Foundation Symposium*, 1986, **122**, Wiley, Chichester, p. 73.
Barchas J. D., Akil H. *et al.*, *Science*, 1978, **200**, 964.
Berl S., Clarke D. D., Schneider S. eds., *Metabolic Compartimentation and Neurotransmission*, 1976, Raven, New York.
Berridge M. J., Irvine R. F., *Nature*, 1984, **312**, 315.
Berridge M. J., *Nature*, 1986, **323**, 294.
Bodsch W., Hosmann K. A., *J. Neurochem.*, 1982, **40**, 371.
Bonavita V., Piccoli F., in Paoletti R., Davison A. N. eds., *Chemistry and Brain Development*, 1971, Plenum, New York, p. 355.
Bonavita V., Piccoli F. *et al.*, *Acta Neurol.*, 1975, **1**, 30.
Browning E. T., Schwartz J. P., Breckenridge B. M., *Mol. Pharmacol.*, 1974, **10**, 162.
Browning M. D., Hungair R., Greengard P., *J. Neurochem.*, 1985, **45**, 11.
Bruni A., Toffano G., in Calderini G. ed., *Nuovi approcci farmacologici al processo di invecchiamento cerebrale*, 1985, Liviana, Padova, p. 135.
Chapman A. C., Westerberg E. *et al.*, *J. Neurochem.*, 1984, **43**, 62.
Crane P. D., Braun L. D. *et al.*, *Stroke*, 1978, **9**, 12.
Drachman D. A., in Lipton M. A., Di Mascio A., Killam K. F. eds., *Psychopharmacology: a Generation of Progress*, 1978, Raven, New York, p. 651.
Dunlop D. S., Van Elden W., Lajtha A., *J. Neurochem.*, 1977, **29**, 939.
Dunlop D. S., in Lajtha A. ed., *Handbook of Neurochemistry*, vol. 5, 1983, Plenum, New York, p. 25.
Dunn A. J., Bergert B. J., *J. Neurochem.*, 1976, **26**, 369.
Elliott G. R., Barchas J. D., in De Wied D., Van Keep P. A. eds., *Hormones and the Brain*, 1980, MPT Press, Lancaster, p. 43.
Fisher J. K., Agronoff B. W., *J. Neurochem.*, 1987, **48**, 999.
Freysz L., Farooqui A. A. *et al.*, *J. Lipid Res.*, 1979, **20**, 503.
Gibson G. E., Blass J. P., in Lajtha A. ed., *Handbook of Neurochemistry*, vol. 5, 1983, 2 ed., Plenum, New York, p. 663.
Giuditta A., Abrescia P., Rutigliano B., *J. Neurochem.*, 1978, **31**, 983.
Goldin S. M., Tong S. W., *J. Biol. Chem.*, 1974, **249**, 5907.
Goldin S. M., *J. Biol. Chem.*, 1977, **252**, 5630.
Guarneri P., Guarneri R. *et al.*, *Epilepsia*, 1985, **26**, 666.
Guarneri P., Guarneri R. *et al.*, *5° Capo Boi Conference in Neuroscience* (Abstr.), 1987, p. 143.
Guroff G., in Lajtha A. ed., *Handbook of Neurochemistry*, vol. 5, 1983, 2 ed., Plenum, New York, p. 443.
Hamberger A., Sourander P., *Neurochem. Res.*, 1978, **3**, 535.
Hawkins R. A., Mans A. M., in Lajtha A. ed., *Handbook of Neurochemistry*, vol. 5, 1983, 2 ed., Plenum, New York, p. 259.
Hökfelt T., Johansson O. *et al.*, *Nature*, 1980, **284**, 515.
Jørgensen P. L., *Q. Rev. Biophys.*, 1975, **7**, 239.
Kaplan B. B., *Trans. Am. Soc. Neurochem.*, 1981, **12**, 71.
Kelly R. B., Deutsch J. W. *et al.*, *Annu. Rev. Neurosci.*, 1979, **2**, 399.
Kimberlin R. H., Shirt D. B., Collis S. C., *J. Neurochem.*, 1974, **23**, 214.
Ksiezak H. J., Gibson G. E., *J. Neurochem.*, 1981, **37**, 305.
La Bella V., Scondotto S., Guarneri P., *1° Conv. Naz. Giovani Cultori Neuroscienze* (Riassunti), 1987, Ist. Superiore di Sanità, Roma, p. 189.
Lajtha A., Latzkovitz L., Toth J., *Biochem. Biophys. Acta*, 1976, **282**, 352.
Lajtha A., Dunlop D., *Life Sci.*, 1981, **29**, 775.
Mahler H. R., in Siegel G. J., Albers R. W. *et al.* eds., *Neurochimica*, 1981, Martinucci, Napoli, p. 349.
McDonald J. F., Barker J. L., *Science*, 1979, **205**, 715.
Mitchell B. H., *Cell Calcium*, 1983, **3**, 429.
Moskowitz M. A., Rubin D. *et al.*, *J. Neurochem.*, 1977, **28**, 779.
Nestler E., Greengard P., *Protein Phosphorylation in the Nervous System*, 1984, Wiley, New York.
Olsen R. W., *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 1982, **22**, 245.
Perry T. L., in Lajtha A. ed., *Handbook of Neurochemistry*, vol. 1, 1982, 2 ed., Plenum, New York, p. 151.
Peterson R. P., *J. Neurochem.*, 1970, **17**, 325.
Piccoli F., Guarneri P. *et al.*, *Neurochem. Res.*, 1986, **11**, 1707, 1719.
Porcellati G., Goracci G., Arienti G., in Lajtha A. ed., *Handbook of Neurochemistry*, vol. 5, 1983, 2 ed., Plenum, New York, p. 207.
Preziosi P., in Bonavita V., Quattrone A. eds., *Terapia medica delle malattie del sistema nervoso*, 1985, Piccin, Padova, p. 1.
Quach T. T., Rose C., Schwartz J. C., *J. Neurochem.*, 1978, **3**, 1335.
Reinis S., *Physiol. Chem. Phys.*, 1972, **4**, 391.
Reinis S., Abbott J., Clark J. J., *Physiol Chem. Phys.*, 1972, **4**, 440.
Roberts A. C., Kreisman N. R., Waltman M., *Epilepsia*, 1974, **15**, 479.
Rose S. P. R., *Phylos. Trans. R. Soc. Lond. (Biol.)*, 1977, **278**, 307.
Rose S. P. R., *Biochem. Soc. Trans.*, 1978, **6**, 844.
Sakurada O., Shinohara M. *et al.*, *Neurosci. Abstr.*, 1976, **2** (part 1), 613.
Schramm M., Selinger Z., *Science*, 1984, **225**, 1350.
Schubert P., Lee K., Kreutzberg G. W., *Exp. Brain Res.*, 1986, **14**, 236.

Schwartz J. H., in Kandel E., Schwartz J. H. eds., *Principles of Neural Science*, 1981, Arnold, New York, p. 106.
Spat A., Bradford P. G. *et al.*, *Nature*, 1986, **319**, 514.
Sweadner K. J., Glodin S. M., *Biochem. Pharmacol.*, 1980, **29**, 121.
Ticku M. K., Burch Y., *N. Engl. J. Med.*, 1980, **302**, 777.
Vilenchik M. M., Tretjak T. M., *J. Neurochem.*, 1977, **29**, 1159.
Wasterlain C. G., *J. Neurochem.*, 1977, **29**, 707.
Wolfson L. I., Brown L., *Neurosci. Abstr.*, 1976, **2** (part 1), 510.

FEDERICO PICCOLI, VINCENZO LA BELLA
E SALVATORE SCONDOTTO

FISIOLOGIA [III, 1746]

SOMMARIO

Premesse generali

Nella voce NERVOSO SISTEMA, *fisiologia* (X, 581-603), ci eravamo già preoccupati di inserire, nell'ambito delle considerazioni di carattere generale sullo sviluppo delle conoscenze e delle idee, anche punti di vista emersi successivamente alla stesura della voce CERVELLO, *fisiologia* (III, 1746). In questo aggiornamento, terremo dunque conto di quanto scritto in tale sede. Limiti di spazio ci inducono altresì a focalizzare l'attenzione sulle sole funzioni sensoriali e motorie. Anche così dovremo attingere da molte aree di studio. In effetti, il numero delle discipline scientifiche interessate allo studio delle funzioni cerebrali si è notevolmente allargato in questi ultimi anni. La neurofisiologia, la psicofisica, la scienza delle intelligenze artificiali, la robotica interagiscono in misura così profonda da costituire ormai una branca comune del sapere, quella delle cosiddette *scienze cognitive*.

Onde procedere, incominceremo con l'introdurre alcuni punti di vista e concetti generali che ci serviranno nel seguito per sviluppare gli argomenti specifici trattati.

L'approccio computazionale sta diffondendosi nell'ambito della neurofisiologia. Tale approccio, come puntualizzato da Marr nel suo studio della visione biologica e artificiale, distingue tre livelli di descrizione del problema: 1) formulazione di una teoria computazionale astratta, atta a spiegare un determinato comportamento od operazione del c. umano o artificiale; 2) definizione dell'algoritmo specifico in grado di implementare la funzione in oggetto; 3) descrizione del supporto *hardware* (circuiti neuronali o elettronici) necessario per tale implementazione.

Secondo le concezioni moderne, sia i sistemi sensoriali che quelli motori sono organizzati in modo gerarchico, parallelo e distribuito. Mappe neurali multiple sono stratificate l'una sopra l'altra. Segnali strutturati di ingresso sono ordinatamente mappati e trasformati attraverso gli strati successivi. Nel caso dei sistemi motori, ogni mappa agisce anche come una superficie di controllo atta a distribuire segnali di comando alle strutture sottostanti.

Per quanto riguarda l'analisi delle entrate sensoriali, il risultato delle computazioni consiste in trasformazioni successive dell'informazione. Quando questa trasformazione produce una variazione sistematica del valore di un parametro dell'evento esterno (che agisce da stimolo) lungo una delle dimensioni di una data struttura nervosa (corteccia o nuclei), si parla comunemente di *mappe computazionali*. In questo caso l'informazione si traduce quasi istantaneamente in una determinata distribuzione della probabilità che i neuroni situati in tale sede producano un potenziale d'azione. Si creano così picchi di attività all'interno della mappa, e l'analisi del parametro è codificata nella distribuzione spaziale di questi picchi.

I vantaggi di questo tipo di rappresentazione centrale per uno o più parametri all'interno di una data struttura nervosa verranno considerati più avanti. Basti qui far notare che l'analisi di aspetti diversi di particolari eventi esterni (nel caso della visione, per es.: colore, forma e movimento) è eseguita simultaneamente (elaborazione in parallelo), utilizzando moduli funzionali distinti. Questo frazionamento dell'elaborazione centrale richiama l'idea di localizzazione ad analizzatori cerebrali separati di determinate operazioni pertinenti a una data funzione. Ciò, tuttavia, non implica affatto che la funzione nel suo complesso sia parimenti localizzata. Altamente dimostrativi, a questo proposito, risultano i dati recenti sul flusso sanguigno cerebrale (e sul metabolismo ossidativo che da esso dipende) durante determinate attività mentali o sensorimotorie. Come dimostrato da Roland, il metabolismo ossidativo aumenta in ben 16 siti della corteccia cerebrale dei due emisferi (siti di dimensioni costanti in tutti gli individui) quando viene richiesto al soggetto di eseguire semplici operazioni aritmetiche. Altre aree corticali (o sottocorticali) entrano invece in gioco durante compiti diversi. È quindi possibile che la natura distribuita dell'informazione sia compatibile con la localizzazione di operazioni specifiche in determinate strutture.

Bisogna d'altro canto osservare che, nell'ambito di ciascuna struttura, i meccanismi responsabili per i processi di apprendimento e della memoria contribuiscono all'analisi dell'informazione. Infatti, l'efficienza della trasmissione dell'informazione a livello delle sinapsi centrali è modulabile in funzione di eventi precedenti. Il *pattern* di attività dei singoli elementi può dunque variare, complicando così l'identificazione del loro ruolo. Inoltre, è stato dimostrato che sistemi artificiali (costituiti da elementi con proprietà simili a quelle dei neuroni, inclusa la plasticità dell'efficienza sinaptica) possono autorganizzarsi per produrre comportamenti che convergono globalmente verso soluzioni non dissimili da quelle che caratterizzano il c. Tali sistemi sono strutturati in strati molteplici sovrapposti: lo strato che riceve l'entrata e quello che determina l'uscita sono connessi reciprocamente attraverso unità intermedie, la forza delle singole connessioni venendo modificata mediante procedure iterative che minimizzano determinati criteri di errore. Dunque, risalire dalle attività dei singoli elementi di un sistema distribuito che opera in parallelo (qual è il c.) alle proprietà emergenti del sistema è un compito di enorme complessità. Per questo motivo da molte parti oggi si tenta di identificare regole e algoritmi (gruppi di regole) adeguati a produrre comportamenti simili a quelli che caratterizzano il sistema nervoso. Questo modo di procedere fa parte dell'approccio denominato comunemente «dall'alto verso il basso», in contrapposizione con il modo inverso di procedere «dal basso verso l'alto», caratteristico dell'approccio riduzionistico.

A questo proposito bisogna far notare, in ragione di riferimenti successivi, che la presenza di aspetti invarianti in certi comportamenti (movimento del braccio, per es., dove numerose relazioni tra parametri cinematici sono costanti) può semplificare l'organizzazione e il controllo da parte del S.N.C. Infatti, l'invarianza di certi parametri del movimento può essere interpretata come l'espressione di vincoli e regole intrinseci al S.N.C., qualora essa non dipenda da fattori periferici (biomeccanici, nel caso dei movimenti).

Diventa così possibile formulare ipotesi sui parametri utilizzati e sul modo in cui una macchina con proprietà analoghe a quelle del c. può organizzare, per es., movimenti simili nella loro struttura, traiettoria e dettagli cine-

matici, a quelli del braccio umano. È ovvio che il problema del substrato anatomofunzionale delle computazioni, come eseguite dal c., è rinviato da questo approccio a stadi successivi di indagine. Esso, infatti, accentua la necessità di identificare in primo luogo le regole utilizzate dal c., e sulla base di queste proporre operazioni e modi plausibili — compatibili, cioè, con le proprietà dei neuroni e la struttura del sistema nervoso — per implementare lo schema logico che le regole suggeriscono.

Oltre al concetto di invarianza, così come applicabile a sistemi biologici, un secondo concetto è diventato centro di attenzione, in anni recenti, nel contesto sia dell'analisi dell'informazione sensoriale che dell'organizzazione di movimenti riflessi e volontari (e quindi dell'integrazione sensorimotoria). Si tratta dei cosiddetti sistemi di coordinate di riferimento intrinseche al c. Questo concetto è implicito nell'idea che il c. operi trasformando l'informazione da un sistema di coordinate ad altri sistemi di coordinate. Questo è quanto avviene necessariamente durante l'analisi dei messaggi sensoriali, poiché ogni misurazione implica l'esistenza di un sistema di riferimento. Anche la formulazione dei comportamenti motori richiede necessariamente l'utilizzazione di un sistema di coordinate, data la molteplicità degli effettori periferici interessati. Un semplice esempio sarà sufficiente per chiarire la natura di questo problema generale. Nonostante che la posizione di un punto nello spazio sia da noi abitualmente indicata utilizzando un sistema di coordinate cartesiane, nulla esclude che per rappresentare questa informazione il c. utilizzi un sistema di coordinate diverse (ad es., cilindriche o sferiche).

Esempi specifici di sistemi di riferimento intrinseci al c. verranno considerati successivamente per quanto riguarda sia le rappresentazioni sensoriali che quelle motorie. In questa sede sarà sufficiente menzionare che le percezioni permettono la formazione di modelli interni di rappresentazione del mondo che ci circonda, e ogni azione diretta a intervenire sul mondo esterno, per essere appropriata al compito, deve necessariamente utilizzare questa rappresentazione interna. Inoltre, ci sono ragioni per credere che l'anticipazione del come la rappresentazione interna verrà modificata dall'azione da iniziarsi è parte integrale dei processi di preparazione che precedono l'esecuzione degli atti motori volontari. Un altro aspetto dell'integrazione sensorimotoria concerne i processi adattativi. Al livello più semplice, essi comportano solo modificazioni quantitative di certi parametri del sistema. Altre volte, invece, il sistema cambia radicalmente il suo modo di operare per adattare le sue proprietà interne al compito, così come inteso sulla base di elementi cognitivi. Questi cambiamenti possono coinvolgere, come vedremo, anche attività riflesse che sino a pochi anni or sono erano ritenute immutabili. Ai livelli più alti dell'integrazione sensorimotoria, si ritiene poi, da parte di molti, che esista una relazione così stretta tra azione e percezione da giustificare la proposta che le due siano aspetti diversi di una stessa unità funzionale, e recentemente è stato suggerito che questo carattere unitario possa dipendere dall'utilizzazione di algoritmi comuni.

L'ultimo punto da menzionare riprende quanto già accennato più sopra, e cioè l'interazione tra discipline diverse nello studio degli aspetti del funzionamento del c. considerati in questo aggiornamento. Dobbiamo ora specificare che l'utilizzazione degli strumenti concettuali propri della matematica, la teoria dell'informazione e la teoria dei controlli, nonché l'emergenza della cosiddetta neurofisiologia computazionale, costituiscono la base su cui queste discipline trovano linguaggi comuni e quindi possono complementarsi reciprocamente. In questo contesto, è facile predire che le analogie tra sistemi esperti (artificiali) e sistema nervoso diventeranno in futuro sempre più strette. Infatti, per essere utile, un sistema esperto deve affrontare analisi che siano comprensibili e plausibili per l'uomo. Per quanto riguarda la robotica, l'aspetto industriale resta finora predominante. L'evoluzione della tecnologia ha però recentemente consentito il disegno di un braccio artificiale con caratteristiche notevolmente stimolanti anche per il neurofisiologo.

Funzioni motorie somatiche (III, 1763)

Una caratteristica distintiva di tutti i movimenti è rappresentata dalla totale interdigitazione dei processi motori e sensoriali. Infatti, l'afferentazione di informazione sensoriale per il controllo della motricità, da un lato, e il controllo dei movimenti per l'afferentazione sensoriale, dall'altro, costituiscono due aspetti complementari e inseparabili in ogni azione. L'interdigitazione dei processi sensoriali e motori si manifesta attraverso l'intera gerarchia dei livelli di controllo, e si traduce nell'isomorfismo di molti sistemi di rappresentazione sensoriale e motoria. Tre distinti problemi devono essere considerati nell'ambito della *coordinazione del movimento*: la rappresentazione delle configurazioni degli arti; gli algoritmi per la coordinazione del movimento; i meccanismi di controllo riflesso del movimento.

Rappresentazione delle configurazioni degli arti

Da un punto di vista aprioristico, non è evidente quale sia il sistema di riferimento utilizzato dal c. per la rappresentazione dell'informazione spaziale (v. sopra, *premesse generali*). Mentre la cinematica di un arto può essere adeguatamente descritta in sintesi di riferimento intrinseci, vale a dire i cui assi di coordinate corrispondono ai gradi di libertà (articolazioni) individuali dell'arto, la descrizione della traiettoria del punto terminale in movimento (ad es., la mano) potrebbe essere codificata in un sistema di riferimento estrinseco (vale a dire appartenente al mondo esterno). Il problema di mappare la traiettoria di un arto da un sistema di riferimento a un altro non è affatto banale, poiché l'incapsulamento di uno spazio a 3 dimensioni (quello dello spazio esterno) in uno spazio intrinseco di dimensionalità superiore è matematicamente indeterminato. Ad es., un semplice movimento del braccio per raggiungere un oggetto implica almeno 4 gradi di libertà (corrispondenti alle rotazioni orizzontali e verticali della spalla e del gomito), ed è quindi ridondante rispetto alle 3 dimensioni dello spazio esterno. Appare evidente come questo problema sia cruciale per la pianificazione (programmazione) di un qualsiasi movimento di un arto o del corpo.

È stato recentemente suggerito, sulla base di considerazioni teoriche, che il c. sia dotato di proprietà tensoriali che consentono la mappatura di rappresentazioni covarianti (consistenti di proiezioni ortogonali sugli assi delle coordinate) dello spazio dei recettori sensoriali nelle rappresentazioni contravarianti (proiezioni a parallelogramma) dello spazio degli effettori motori. Entrambe le rappresentazioni sono vincolate dalla geometria anatomofunzionale degli organi (di senso o di moto) interessati. È importante tuttavia notare come, secondo questa ipotesi, le rappresentazioni interne al c. di un movimento o di un'interazione con il mondo esterno debbono essere isomorfe al movimento stesso, cioè copie esatte, non distorte dello stesso. Dati sperimentali sembrano al contrario indicare come in molti casi, sia nell'ambito dell'esecuzione di movimenti volontari dell'arto superiore nell'uomo, sia nell'ambito del mantenimento della postura nell'animale, le rappresentazioni interne corrispondenti possano essere altamente distorte. L'interpretazione che è stata data di queste osservazioni è che il sistema nervoso è pronto a pagare il prezzo di una rappresentazione centrale distorta, anisotropa, pur di possedere regole semplici di trasformazione dallo spazio di rappresentazione interna allo spazio di movimento.

Studi di psicofisica nell'uomo hanno altresì dimostrato che l'informazione propriocettiva della posizione statica dell'arto superiore è rappresentata in un sistema di riferimento intrinseco, le cui coordinate corrispondono agli angoli assoluti di orientamento di Eulero (inclinazione orizzontale ed elevazione verticale), e non, invece, nel sistema di coordinate degli angoli relativi anatomici (flessoestensione, abduzione, etc.), come tradizionalmente ritenuto. Per converso, studi elettrofisiologici di unità della corteccia motoria primaria nella scimmia sembrano indicare che, in tale sede, la codificazione neuronale dei movimenti dell'arto superiore è organizzata nello spazio estrinseco. In effetti, le cellule studiate dimostrano curve di risposta molto ampie, con un picco di attività corrispondente alla direzione preferenziale di movimento nello spazio cartesiano 3D e un decremento di attività graduale per le direzioni vicine. È peraltro concepibile che, per una data postura o movimento, coesistano simultaneamente rappresentazioni centrali multiple, codificate in sistemi di riferimento diversi. Regole precise dettate dai meccanismi computazionali nervosi consentono la trasformazione dell'informazione da un sistema di rappresentazione a un altro.

Un problema distinto è costituito dalla necessità di allineare le mappe di rappresentazione del movimento basate su modalità sensoriali diverse (visiva, tattile, propriocettiva, vestibolare, uditiva). Come si vedrà successivamente, già a livelli di integrazione relativamente bassi (ad es., nel collicolo superiore), queste mappe sensoriali possono essere poste in registro le une con le altre e con le corrispondenti mappe motorie.

Algoritmi per la coordinazione del movimento

Questo problema è correlato a quello della rappresentazione interna del movimento, anche se è da esso distinto. La generazione di un movimento desiderato dipende dalla capacità di specificare completamente sia la cinematica che la dinamica dell'arto, cioè l'insieme completo delle posizioni e velocità angolari, nonché delle coppie di forza esercitate a ogni articolazione. Ancora una volta, questo non è un problema banale per un arto ridondante che si muove in un ambiente complesso sotto il controllo multisensoriale. Due punti di vista apparentemente contrastanti sono stati sostenuti: *a*) il primo passo nella pianificazione del movimento consisterebbe nella specificazione della cinematica del solo punto terminale (la mano, nel caso dell'arto superiore); la specificazione della cinematica delle singole articolazioni che partecipano al movimento sarebbe invece il risultato di una computazione successiva e subordinata alla prima fase; *b*) gli algoritmi primari per l'esecuzione del movimento prevedono la specificazione della cinematica a tutte le articolazioni prossimali interessate al movimento (ad es., spalla e gomito) e la traiettoria del punto terminale (supposto rigido) verrebbe quindi a essere determinata in modo univoco.

Coerentemente con quanto sopra esposto, diversi algoritmi specifici sono stati proposti per la coordinazione del movimento. Una ipotesi prevede che il movimento sia coordinato per mezzo della cosiddetta *legge potenza due terzi*, che prescrive che la velocità angolare della mano sia correlata con la curvatura (potenza due terzi) della traiettoria a ogni istante del movimento volontario. Il fattore di proporzionalità in questa relazione funzionale è una costante il cui valore dipende da caratteristiche globali del movimento (ad es., velocità media di esecuzione del movimento, lunghezza del segmento di traiettoria, etc.) e che si modifica in corrispondenza di flessi o cuspidi della traiettoria tracciata. Secondo un'altra ipotesi, il c. utilizza un algoritmo per il controllo diretto del movimento ai gradi di libertà prossimali dell'arto (spalla e gomito). Secondo questo algoritmo, l'escursione angolare di questi gradi di libertà è animata da moto oscillatorio armonico, la cui fase e ampiezza sono costanti lungo segmenti prefissati della traiettoria. I valori della fase sono stabiliti sulla base dei parametri estrinseci (ad es., l'inclinazione orizzontale e verticale del piano di movimento) della traiettoria desiderata al punto terminale. L'algoritmo prevede altresì l'esistenza di un vincolo fisso per vaste categorie di movimento, consistente nella relazione di fase approssimativamente costante tra i due angoli di elevazione della spalla e del gomito. Tale vincolo risolve automaticamente il problema dell'indeterminazione nella trasformazione tra lo spazio 3D dello spazio cartesiano di movimento allo spazio 4D dell'arto prossimale. Inoltre, l'algoritmo predice un dato sperimentalmente riscontrato, e cioè che i movimenti sono segmentati in porzioni planari. È interessante notare, infine, come questo algoritmo sia compatibile con la legge potenza due terzi per la cinematica del punto terminale.

Per quel che concerne la coordinazione delle articolazioni distali con quelle prossimali, le nozioni sono ancora frammentarie. Si ritiene che il controllo del movimento distale sia separato, benché non indipendente, da quello dei movimenti prossimali. A livello del secondo, algoritmi globali del tipo di quelli descritti più sopra prescrivono in modo semplificato e approssimato la traiettoria virtuale del punto terminale, mentre i movimenti della mano sono coordinati tenendo conto della traiettoria virtuale generata dalle articolazioni prossimali. In tal modo, l'accuratezza finale della traiettoria è notevolmente accresciuta senza incorrere in un carico computazionale eccessivo.

Meccanismi di controllo riflesso del movimento

Anche nell'ambito del problema del controllo automatico delle traiettorie pianificate centralmente vi è stato un considerevole parallelismo negli sviluppi concettuali delle neuroscienze e dell'intelligenza artificiale. Infatti, in ambedue i settori, l'enfasi è andata progressivamente spostandosi da schemi locali a schemi globali di controllo. Inizialmente, infatti, l'attenzione era posta principalmente su schemi che implicavano il monitoraggio e il controllo di variabili locali, pertinenti ai singoli gradi di libertà. Nel caso del riflesso da stiramento (il circuito retroazionato fondamentale del controllo automatico della motricità degli arti negli animali [v. MOTORIO SISTEMA, IX, 2029; PROPRIOCETTIVA SENSIBILITÀ, XII, 1144]), era stato proposto prima lo schema del servomeccanismo di lunghezza muscolare (e sue derivate temporali) e successivamente quello della regolazione della rigidità muscolare. In ambo i casi, le variabili controllate erano locali, riguardando i singoli muscoli. Questa tendenza a privilegiare il controllo locale ha raggiunto la sua estremizzazione nella proposta di una compartimentalizzazione del controllo all'interno di un singolo muscolo, idea basata sul dato anatomofisiologico dell'esistenza di sottoinsiemi di unità motorie e di recettori muscolari e tendinei funzionalmente raggruppati (i cosiddetti *task groups*).

Tuttavia, l'ipotesi del controllo basato unicamente su variabili locali desta notevole perplessità allorché si consideri il problema dei movimenti multiarticolati, cioè i movimenti che implicano più gradi di libertà simultaneamente, evidentemente di gran lunga i più comuni. Infatti, nel caso di un arto multiarticolato, una perturbazione esterna che agisca direttamente su di una sola articolazione produrrà inevitabilmente una deviazione della posizione angolare non solo di quella articolazione ma anche delle altre, in ragione dell'accoppiamento meccanico che esiste tra di esse. In queste condizioni, un sistema di controllo retroazionato su variabili locali, pertinenti ai singoli gradi di libertà, risponderà alla perturbazione tendendo a ripristinare la posizione angolare di quella particolare articolazione, ma introducendo simultaneamente un disturbo alle altre articolazioni meccanicamente accoppiate. Si tratta quindi di uno schema di controllo assai poco efficiente. Infatti, la compensazione

delle interazioni dinamiche non desiderate tra i vari gradi di libertà dell'arto richiede una notevole rigidità del sistema di controllo locale, vale a dire valori elevati del guadagno ad anello aperto. Questi valori elevati di guadagno sono tuttavia incompatibili con la stabilità del sistema ad anello chiuso allorché ci si trovi in presenza, come nel caso del circuito del riflesso da stiramento, di ritardi di conduzione significativi.

È stato recentemente dimostrato che, in effetti, anche il controllo riflesso elementare si avvale di schemi molto più complessi di quelli ipotizzati antecedentemente. Dati sperimentali ottenuti in condizioni più naturali di quelle studiate tradizionalmente indicano infatti che il controllo riflesso della posizione di un arto multiarticolato si basa su variabili globali, correlate allo stato dinamico di tutto l'arto. Infatti, le risposte riflesse registrate a livello dei singoli muscoli appaiono correlate con le modificazioni della velocità angolare e della coppia di forze sia dell'articolazione sulla quale il muscolo agisce direttamente, sia delle altre articolazioni dell'arto. Anche la stabilizzazione della postura del corpo nel gatto di fronte a sollecitazioni esterne si basa su sistemi di controllo di variabili globali, correlate alla configurazione geometrica degli arti anteriori e posteriori *in toto*.

È interessante osservare come la natura globale delle variabili controllate da livelli relativamente bassi dei sistemi motori sia omogenea e coerente con le caratteristiche dei sistemi di rappresentazione ai livelli gerarchicamente più alti della pianificazione del movimento (v. sopra).

Un'altra acquisizione degli ultimi anni riguarda il ruolo dei sistemi a *feedforward* nel controllo della posizione di un arto. I sistemi di controllo a retroazione (*feedback*) dei riflessi classici (v. MOTORIO SISTEMA, IX, 2029; NERVOSO SISTEMA, X, 581; RIFLESSI NERVOSI, XIII, 1403), anche quelli basati su variabili globali, sono in realtà intrinsecamente affetti da limitazioni nell'efficacia di reiezione di perturbazioni esterne, in ragione dei ritardi di conduzione lungo il circuito nervoso. Si è visto, tuttavia, che, allorché le persone sono in grado di predire con precisione sia l'istante di occorrenza che la direzione e ampiezza di una perturbazione esterna in arrivo, essi utilizzano una modalità di controllo automatico della posizione di tipo *feedforward*, anziché *feedback*.

Esiste apparentemente la possibilità di disattivare selettivamente i circuiti spinali a inibizione reciproca del riflesso da stiramento classico e di attivare al loro posto circuiti alternativi di coattivazione. Questa flessibilità operazionale dei circuiti elementari sta alla base di importanti proprietà adattative dei sistemi di controllo. Tali proprietà adattative sembrano dipendere dall'esistenza nel S.N.C. di procedure di identificazione del comportamento predetto del sistema muscoloscheletrico. Modelli interni di riferimento di questo comportamento possono essere costruiti sulla base dell'esperienza passata, nonché della rappresentazione cognitiva dell'interazione tra l'arto e gli oggetti esterni di interesse. Sulla scorta del modello interno (e delle variabili di stato del sistema di controllo) vengono stabiliti le modalità e i parametri della risposta automatica alla perturbazione in arrivo.

La successiva riafferentazione sensoriale (estero- e propriocettiva) dell'interazione effettiva tra arto e ambiente esterno viene confrontata con quella virtuale predetta dal modello, e ogni deviazione dà luogo a un aggiornamento del modello interno di riferimento, nonché alla variazione dei parametri della risposta, così da renderla più adeguata. Talune capacità adattative in funzione dell'apprendimento sono dunque legate indissolubilmente alle rappresentazioni cognitive, anche nel caso del semplice controllo riflesso.

Funzioni sensoriali (III, 1797)

Mappe di rappresentazione sensoriale

Si tende oggi a stabilire una distinzione tra due tipi fondamentali di mappa di rappresentazione centrale: 1) le mappe non computazionali, e 2) le mappe computazionali. A livello delle prime si ha una semplice riproduzione topografica (non necessariamente isotropa) del territorio dei recettori sensoriali periferici. Ne è esempio la rappresentazione tonotopica mappata nei nuclei cocleari delle vie uditive centrali (v. UDITO, XV, 941). A livello delle seconde, invece, la rappresentazione topografica concerne parametri fisici che non sono direttamente misurati dai recettori periferici. La mappa dello spazio uditivo a livello del collicolo superiore è un esempio di mappa computazionale, poiché, come vedremo più oltre, lo spazio uditivo viene calcolato a partire da una moltitudine di segnali mono- e binaurali. In realtà, questa distinzione non è sempre così netta, dal momento che il carattere computazionale delle trasformazioni più o meno complesse dell'informazione sensoriale operate dalle stazioni integrative centrali risulta talora di difficile definizione.

Un problema comune alla maggior parte delle mappe sensoriali riguarda il carattere multidimensionale dell'informazione codificata. Nel seguito, considereremo il caso (meglio conosciuto) della rappresentazione visiva centrale, tenendo presente, tuttavia, che molti dei concetti esposti sono generalizzabili alle altre modalità sensoriali.

L'informazione mappata a livello della corteccia visiva primaria (v. CERVELLO, III, 1825) concerne almeno 4 parametri di un determinato stimolo rettilineo: le sue coordinate del *locus* retinico stimolato, l'angolo di orientamento dello stimolo, e la dominanza oculare relativa. Esiste dunque il problema di come mappare queste 4 dimensioni sulle 2 dimensioni della superficie corticale striata (la terza dimensione corticale, quella della stratificazione colonnare, è largamente, anche se non esclusivamente, utilizzata per l'elaborazione dell'informazione intramodale). È stato dimostrato che la soluzione del problema consiste nell'inserimento di mappe a «grana fine» all'interno di mappe a «grana grossolana». Così, nel caso in esame, l'orientamento spaziale dello stimolo preferenziale e la dominanza oculare relativa sono mappati indipendentemente sulla superficie corticale, lungo due assi non ortogonali. L'insieme corticale che comprende tutti i valori di questi due parametri definisce un'ipercolonna. Ogni ipercolonna mappa l'informazione proveniente da un singolo *locus* retinico specifico. Benché, *a priori*, non esista un limite al numero di parametri che possono essere rappresentati in questo modo, in pratica l'inserimento di mappe diverse l'una all'interno dell'altra comporta una progressiva degradazione nell'efficienza di elaborazione dell'informazione intra- e intermodale, in ragione della complessità via via crescente dei circuiti di collegamento richiesti. Questa è presumibilmente una delle ragioni per l'esistenza di mappe corticali multiple per ogni singola modalità sensoriale.

Mappe corticali visive

Una ventina di aree visive è già stata identificata nel macaco. Tali aree si estendono lungo una vasta superficie corticale comprendente l'intero lobo occipitale e zone limitrofe del lobo temporale e parietale. Molte di queste aree contengono una rappresentazione topografica completa dell'emicampo visivo controlaterale (del tipo di quella dell'area striata [v. CERVELLO, III, 1825, fig. 79]). L'insieme delle interconnessioni tra le aree visive definisce una struttura a organizzazione eterarchica. Sono noti due sistemi paralleli e largamente indipendenti per l'elaborazione visiva: uno specializzato per l'analisi del movimento e l'altro

per l'analisi della forma e del colore. La relativa indipendenza dei due sistemi è anche attestata dall'osservazione psicofisica che stimoli dinamici consistenti soltanto di colori a luminanza costante non sono in grado di generare sensazioni apprezzabili di movimento. All'interno di ciascun sistema, l'elaborazione procede in modo sia seriale che parallelo. I due sistemi divergono già a livello dell'area visiva primaria (area striata V1) e forse anche a livelli prestriati (retina e corpo genicolato laterale).

La via corticale per l'analisi del movimento prende origine dallo strato 4b di V1. Le principali stazioni che si incontrano successivamente lungo questa via sono rappresentate dall'area temporale media (MT), dall'area temporale superiore mediale (MST) e dall'area 7a del lobo parietale. Al contrario, la via per l'analisi della forma e del colore origina dagli strati superficiali (2 e 3) di V1. Gli elementi neuronali recettivi per il colore sono concentrati nelle colonne dense in citocromossidasi (*blobs*), mentre quelli recettivi per la forma si trovano nelle colonne interposte tra le prime (*interblobs*). Colonne di neuroni che codificano forma e colonne che codificano colore sono ancora segregate a livello di V2, ma non sono chiaramente distinguibili a livello delle stazioni successive, rappresentate da V4 e dalle aree inferotemporali posteriore (PIT) e anteriore (AIT).

La trasformazione dell'informazione che avviene lungo queste vie non implica un aumento di selettività delle curve di risposta neuronale (al contrario, si assiste a un progressivo allargamento delle curve di risposta e dei campi recettivi retinotopici), ma piuttosto una complessa modificazione delle proprietà di risposta. Infatti, per quel che riguarda la via per l'analisi del movimento, i neuroni dell'area V1 rispondono selettivamente alla direzione di movimento delle sottocomponenti orientate di uno stimolo complesso, e non invece alla direzione di movimento dello stimolo *in toto* (che è il parametro apprezzato percettivamente). Al contrario, una notevole percentuale dei neuroni dell'area MT rispondono al secondo parametro e non al primo, coerentemente alle risultanze psicofisiche. Analoghe considerazioni valgono per l'elaborazione dell'informazione di velocità. Se si considerano le curve di risposta dei neuroni dell'area V1 a stimoli di una data velocità, si osserva che esse non sono invarianti, ma si modificano in funzione della frequenza spaziale e temporale dello stimolo. D'altra parte, studi psicofisici dimostrano un'estrema acuità del sistema visivo nella discriminazione di velocità, indipendentemente dalla struttura spazio temporale dello stimolo. Il comportamento dei neuroni dell'area MT è effettivamente coerente con questi dati psicofisici.

Per quel che concerne le trasformazioni dell'informazione che avvengono lungo la via per l'analisi della forma e del colore, menzioneremo tre esempi.

Il primo riguarda il noto fenomeno psicofisico del completamento illusorio di contorni interrotti appartenenti a una ben definita *Gestalt*. Orbene, allorché uno stimolo di tal fatta viene somministrato a un animale in modo tale che solo il contorno interrotto cada sul campo recettivo di un neurone corticale, non si ottiene risposta a livello dell'area V1 mentre è presente una risposta «illusoria» a livello dell'area V2. Chiaramente, quest'ultimo comportamento è da ascrivere a un complesso effetto dei neuroni con campi limitrofi.

Un altro interessante esempio di effetto di interazione complessa tra moduli neuronali che elaborano informazione separata spazialmente è rappresentato dal fenomeno dell'invarianza del colore percepito. Infatti, è osservazione comune che un dato oggetto appare del medesimo colore a qualunque intensità di illuminazione ambientale. In particolare, il colore percepito di una data regione inserita in mezzo ad altre regioni colorate non varia al variare dell'intensità di luce di quella determinata lunghezza d'onda che viene riflessa, come ci si dovrebbe invece attendere su basi puramente fisiche. Deve perciò esistere un meccanismo di compensazione basato su un algoritmo (del tipo di quello proposto da Land) capace di operare sia sull'area colorata in esame sia su quelle adiacenti al fine di separare l'informazione di riflettenza da quella di intensità. Recentemente, è stato mostrato che mentre i neuroni dell'area V1 rispondono semplicemente alla composizione spettrale pura dello stimolo, i neuroni dell'area V4 sembrano codificare, invece, il colore quale realmente percepito.

Menzioniamo un ultimo esempio di trasformazione complessa dell'informazione visiva. Neuroni dell'area AIT della via per l'analisi della forma non rispondono agli stimoli semplici (barre o griglie) che sono adeguati per stimolare la maggior parte delle altre aree visive, ma rispondono invece alla presentazione di fisionomie umane o scimmiesche. Il dato curioso è costituito dal fatto che anche per questi neuroni esistono differenze di intensità di risposta in funzione di stimoli adeguati diversi (in questo caso, facce)! Benché, a prima vista, l'esistenza di neuroni che codificano fisionomie implichi una frammentazione estrema nelle localizzazioni funzionali, è impensabile che il c. si basi su di un archivio esaustivo di forme complesse per il riconoscimento degli stimoli. L'interesse di queste osservazioni deve piuttosto essere ricercato nella soluzione fornita da gerarchie di singoli neuroni al problema computazionale di sintetizzare forme straordinariamente complesse a partire da primitive visive relativamente semplici.

Un altro aspetto paradigmatico dell'elaborazione visiva è costituito dall'interazione con stimoli extraretinici. Dal punto di vista dell'approccio computazionale alla neurofisiologia, l'esempio più rimarchevole di questo fenomeno generale è dato dal comportamento dei neuroni «visivi» dell'area parietale 7a. Questi neuroni dimostrano una convergenza di segnali retinici e di segnali di posizione oculare. Infatti, l'intensità della risposta a uno stimolo visivo portato all'interno del loro campo recettivo non è costante, ma varia in funzione della posizione degli occhi. È quindi evidente che, combinando l'attività di neuroni che rispondono massimalmente a una medesima localizzazione spaziale di uno stimolo visivo, ma a posizioni diverse dello sguardo, si otterrà una rappresentazione dello spazio visivo indipendente dalla posizione dello sguardo. Questa è, in essenza, una trasformazione di coordinate sensorimotorie indispensabile all'esplorazione visiva attiva dell'ambiente. Infatti, gli stimoli visivi debbono essere trasformati, a un qualche stadio dell'elaborazione centrale, dal sistema di coordinate retiniche dell'ingresso sensoriale al sistema di coordinate dello spazio cartesiano estrinseco ove il movimento ha luogo. L'interesse delle osservazioni sperimentali riportate sta nel suggerimento che la codificazione estrinseca dei movimenti oculari possa non essere localizzata nei singoli neuroni di una data area cerebrale, ma rappresenti invece una proprietà emergente dalle computazioni neuronali, distribuita a tutta la popolazione neuronale interessata. Inoltre, non è neppure detto che la trasformazione delle coordinate debba essere geneticamente precostituita a livello di un determinato circuito nervoso. Vi è infatti chi pensa che possa essere appresa mediante algoritmi iterativi relativamente semplici ed efficaci. Recentemente, è stato mostrato che un modello di rete neurale che utilizza le modalità di apprendimento a retropropagazione è in grado di sviluppare un comportamento del tipo di quello più sopra descritto.

V. CERVELLO, III, 1822-1836; v. anche: VISIONE, XV, 2129.

Mappe uditive

Le acquisizioni recenti da riassumere in questo aggiornamento riguardano la gerarchia delle stazioni neurali del tronco cerebrale culminante nella mappa computazionale dello spazio uditivo sintetizzata a livello del collicolo superiore. Come si ricorderà (v. CERVELLO, III, 1816-1822; UDITO, XV, 941), la rappresentazione topografica degli stimoli acustici è di tipo tonotopico sia a livello dell'epitelio sensoriale periferico (membrana basilare) che a livello della

prima stazione delle vie uditive centrali (i nuclei cocleari). L'informazione necessaria per la ricostruzione computazionale dello spazio esterno sulla base di segnali acustici è invece estremamente eteroclita. Si va dai segnali monoaurali che dipendono dal filtraggio spettrale operato dai padiglioni auricolari e dalla membrana timpanica, ai segnali binaurali codificanti la differenza nella temporizzazione e nell'intensità delle componenti spettrali del suono trasdotte da ciascun orecchio.

La prima mappa computazionale che si incontra percorrendo le vie uditive centrali è costituita dalla rappresentazione dei ritardi interaurali presente a livello del nucleo olivare superiore mediale (MSO). Questo nucleo possiede un'organizzazione anatomica ideale per questa rappresentazione. Infatti, il nucleo è costituito da lamine (o strati) sovrapposte, ciascuna corrispondente a una diversa frequenza acustica. Gli assoni che provengono da ciascun nucleo cocleare raggiungono il nucleo MSO dai due lati opposti e si prolungano all'interno del nucleo fornendo delle vere e proprie linee di ritardo. In questo modo, la localizzazione topografica dei neuroni che ricevono uno stimolo simultaneamente dai due orecchi, varia in funzione del ritardo interaurale. Una mappa simile, ma di un ordine gerarchicamente superiore, è presente nel nucleo centrale del collicolo inferiore (ICc). A questo livello, la curva di risposta ai ritardi interaurali è diventata molto più stretta, presumibilmente in ragione di meccanismi del tipo dell'inibizione laterale, e le mappe isofrequenziali degli strati successivi sono perfettamente allineate. Per quel che riguarda la codificazione delle differenze di intensità sonora interaurale, l'analisi a frequenze distinte inizia in corrispondenza del nucleo olivare superiore laterale (LSO). In questa sede, gli stimoli eccitatori provenienti dal nucleo cocleare ipsilaterale vengono sommati agli stimoli inibitori controlaterali, fornendo così una stima della differenza di intensità binaurale. Solo a livello dell'ICc, tuttavia, questo parametro è mappato secondo modalità topografiche simili a quelle più sopra descritte. L'ICc contiene, infine, una mappa tonotopica influenzata dal filtraggio spettrale dello stimolo acustico operato dall'orecchio esterno (v. sopra).

La mappa dello spazio acustico viene costruita a partire dalle mappe separate che abbiamo descritto. L'allineamento anatomico dei gruppi neuronali che codificano per un determinato valore di ritardo interaurale e per una data differenza di intensità interaurale a varie bande di frequenza consente la sintesi di un segnale di localizzazione acustica indipendente dalla frequenza dello stimolo mediante convergenza interneuronale sugli strati intermedi e profondi del collicolo superiore. A questo livello, le due dimensioni (azimuth ed elevazione) dello spazio acustico sono ordinatamente (ma anisotropicamente) mappate lungo le due dimensioni della superficie neurale (anteroposteriore e rostrocaudale, rispettivamente).

Una caratteristica di questa, come di molte altre mappe computazionali del S.N.C., è data dalle curve di risposta decisamente ampie dei singoli neuroni (oltre 20° di campo in questo caso, ma fino a 180° per certe mappe visive). Tuttavia, una ricostruzione assai precisa della sorgente dello stimolo viene comunque ricavata dall'attività simultanea dell'intera popolazione neuronale interessata. Questo concetto della codificazione di insieme (anziché da parte dei singoli neuroni) dei parametri sensoriali e motori mappati rappresenta una delle acquisizioni più importanti degli ultimi anni. (È interessante notare come, in maniera largamente indipendente, si sia arrivati a implementare un'analoga codificazione distribuita a livello degli elaboratori artificiali denominati PDP, processori paralleli e distribuiti). Non sono state però ancora chiarite le modalità esatte di codificazione di insieme dei parametri: sommazione vettoriale oppure media ponderata dei contributi individuali dei singoli neuroni?

Un'altra caratteristica estremamente interessante del collicolo superiore è costituita dal carattere multisensoriale dell'informazione rappresentata. Coesistono, infatti, a questo livello la mappa uditiva che abbiamo appena descritto e le mappe visive e somestesiche. Queste tre mappe sensoriali sono in registro pressoché totale tra di loro (tranne che alle estremità del campo) e con la mappa oculomotoria presente negli strati profondi di questa stessa struttura. In altre parole, uno stimolo visivo o acustico proveniente da una determinata posizione dello spazio attiva neuroni visivi o uditivi aventi la medesima ubicazione nel collicolo superiore; inoltre, la stimolazione elettrica del sito oculomotorio corrispondente produce un movimento diretto verso quella stessa regione di spazio. L'importanza di mantenere in registro mappe di modalità differente è dimostrata dal fatto che la mappa uditiva non è invariante, ma si modifica dinamicamente in funzione della posizione istantanea dello sguardo, restando quindi sempre allineata con quella visiva. Quest'ultima osservazione sottolinea ulteriormente il carattere computazionale delle mappe di rappresentazione centrale.

Bibliografia

Annu. Rev. Neurosci., 1987, 10.
Jay M. F., Sparks D. L., *Nature*, 1984, **309**, 345.
Knudsen E. I., *J. Neurosci.*, 1982, **2**, 1177.
Lacquaniti F., *Trends Neurosci.*, 1989, **12**, 287.
Land E. H., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1986, **83**, 3078.
Marr D., *Vision*, 1982, Freeman, S. Francisco.
Pellionisz A., Llinas R., *Neuroscience*, 1980, **5**, 1125.
Roland P. E., *News Physiol. Sci.*, 1987, **2**, 120.
Simpson J. I., Graf W., in Berthoz A., Melville-Jones J. eds., *Adaptive Mechanisms in Gaze Control*, 1985, Elsevier, Amsterdam, p. 3.
Soechting J. F., Lacquaniti F., Terzuolo C., *Neuroscience*, 1986, **17**, 295.
Zeki S. M., *Neuroscience*, 1983, **9**, 741.
Zipser D., Andersen R. A., *Nature*, 1988, **331**, 679.

FRANCESCO LACQUANITI E CARLO A. TERZUOLO

Errata-corrige

Vol. III, coll. 1793-1794: il riferimento a fig. 16 posto in tab. IV, per quanto concerne le abbreviazioni, è errato: *leggasi* fig. 64.

CESIO [v. vol. III, col. 1927]

Il ruolo e significato biologico del Cs restano ignoti. Per l'uomo «medio» si valuta un contenuto complessivo di Cs pari a 1,5 mg, di cui 0,57 mg nel tessuto muscolare e 0,16 mg nell'osso. L'introduzione giornaliera, derivante da cibo e liquidi, è valutata in 10 µg. È dimostrato che i più comuni composti del Cs vengono immediatamente e quasi completamente assorbiti dal tratto gastrointestinale.

Gli isotopi radioattivi del Cs sono complessivamente 22, i più importanti dei quali sono il ^{134}Cs e il ^{137}Cs, con tempi di dimezzamento medio-lunghi (^{134}Cs: $T/_2$ = 2,2 anni, radiazioni β e γ; ^{137}Cs: $T/_2$ = 30 anni, radiazioni β e γ). Vengono prodotti nelle reazioni nucleari di fissione e costituiscono componenti pericolose del *fall-out* radioattivo derivante da esplosioni atomiche nell'atmosfera o da incidenti in centrali nucleari (cfr. ad es., l'incidente di Chernobyl [v. ATOMICA ENERGIA, LESIONI DA*]).

I limiti annuali di introduzione (LAI) per la popolazione sono, rispettivamente, $4 \cdot 10^5$ Bq per inalazione e $3 \cdot 10^5$ Bq

per ingestione per il ^{134}Cs, e $6 \cdot 10^5$ Bq per inalazione e $4 \cdot 10^5$ Bq per ingestione per il ^{137}Cs.

Il ^{137}Cs è stato usato come sorgente radioattiva per teleterapia, ma oggi è abbandonato in favore di energie più elevate (^{60}Co e acceleratori lineari). È talora usato per applicazioni terapeutiche endocavitarie (ad es., applicatori ginecologici tipo *after-loading* in sostituzione del radio).

Bibliografia

Haissinsky A., *Radiochemical Survey of the Elements*, 1965, Elsevier, Amsterdam.
ICRP Publication 23, *Report of the Task Group on Reference Man*, 1975, Pergamon Press, Oxford.

PIERLUIGI BALLESIO

CHEILITI [v. vol. III, col. 1939]

Cheilite attinica

Per cheilite attinica, senza altre specificazioni, si intende in genere la c. attinica cronica, ma in realtà esiste anche una c. attinica acuta dovuta a esposizione intensa e prolungata alla luce solare: viene colpito il labbro inferiore con eritema, edema, vescicole, talvolta erosioni e croste; si associa, in genere, all'eritema attinico di tutte le parti esposte al sole e tende, attraverso una fase desquamativa, alla regressione spontanea.

La c. attinica cronica, o semplicemente c. attinica è, invece, una c. precancerosa, quasi sempre del labbro inferiore, dovuta alle radiazioni attiniche dopo molti anni di esposizione solare. Si ritiene sia dovuta, così come gli altri quadri di elastosi attinica, all'azione dei raggi U.V. Sarebbero soprattutto le radiazioni U.V.B a provocarla, perché, a parità di dosi, sono più potenti di quelle U.V.A; ma queste, penetrando più profondamente, dovrebbero essere responsabili del danno dermico profondo.

Le categorie più colpite sono quelle che lavorano all'aperto (contadini, marinai, muratori, sportivi, etc.). Però, la gravità del quadro dipende, non solo dalla quantità totale di radiazioni ricevuta, ma anche dal tipo di pelle: infatti, vanno più facilmente incontro alla c. attinica i soggetti biondi con pelle chiara che non quelli bruni con pelle scura.

Istologicamente, si nota nell'epidermide ipercheratosi con alternanza di zone di paracheratosi, atrofia o iperplasia dell'epidermide, irregolarità e ipercromasia dei nuclei delle cellule. Nel derma papillare, degenerazione basofila del collagene con infiltrato cronico costituito da linfociti e rare plasmacellule.

Clinicamente, il labbro inferiore, solo di rado anche quello superiore, appare secco, raggrinzito, con fine desquamazione. La diminuzione dell'elasticità porta alla formazione di lesioni ragadiformi perpendicolari al bordo cutaneo che possono ricoprirsi di croste e sono spesso dolorose. La zona di passaggio tra labbro e cute diviene irregolare e spesso indistinta. Successivamente compaiono chiazzette giallastre, grigioargentee o talvolta iperpigmentate. La comparsa di zone ipercheratosiche, ulcerate, o di noduli verrucosi deve far sospettare la degenerazione carcinomatosa. Si ritiene che occorrano almeno 20-30 anni perché su una c. attinica possa comparire un epitelioma spinocellulare. Non è stato appurato in che percentuale si abbia la degenerazione maligna: viceversa, però, nei pazienti che presentano un epitelioma spinocellulare del labbro inferiore è quasi sempre presente la c. attinica.

Nella diagnosi differenziale bisogna considerare le c. traumatiche, quelle dovute a intolleranza verso sostanze chimiche (rossetti, dentifrici, etc.), il lupus eritematoso, il *lichen planus* e la leucoplasia. In caso di sospetto di trasformazione neoplastica è spesso necessario ricorrere alla biopsia con esame istologico.

La terapia, nei casi inizali può limitarsi alla protezione delle labbra con un prodotto contenente una sostanza che schermi le radiazioni U.V. Nei casi più avanzati essa mira, invece, all'eliminazione dell'epitelio danneggiato. Ciò può essere ottenuto con la dermoabrasione (v.*), con l'applicazione locale di 5-fluorouracile, con la crioterapia con azoto liquido oppure con la terapia chirurgica, cioè con la cosiddetta «vermilionectomia». Questa si esegue resecando a tutto spessore l'epitelio del labbro e il tessuto sottostante e facendo avanzare la mucosa interna, che viene poi suturata alla cute. Di recente è stato usato con successo anche il laser a CO_2.

Bibliografia

Demis D. J. *et al.*, *Clinical Dermatology*, 1987, Harper & Row, Philadelphia.
Rook A. *et al.*, *Textbook of Dermatology*, 4 ed., 1986, Blackwell, Oxford.
Stanley R. J., Roenik R. K., *Mayo Clin. Proc.*, 1988, **63**, 230.

FRANCESCO BASSETTI

CHELANTI

F. *chélateurs*. - I. *chelators*. - T. *Chelatore*. - S. *quelatores*.

SOMMARIO

Introduzione

La chelazione è un meccanismo descritto per la prima volta nel 1920 da Morgan e Drew, i quali paragonarono alle chele di un granchio la disposizione della molecola chelante intorno allo ione metallico. Per *chelazione* si intende quindi il sequestro, tra due atomi di una molecola, di un atomo di idrogeno o di un metallo. Esempi di questo fenomeno, fondamentale per la vita delle piante e degli animali, sono la clorofilla e l'emoglobina.

Lo sviluppo di molecole dotate di proprietà chelanti è tuttavia legato alla loro utilità nell'intossicazione da metalli pesanti, che continua a essere un grave problema sanitario. L'esposizione agli ioni metallici avviene in seguito a somministrazione parenterale per uso clinico, oppure, accidentalmente o professionalmente, per ingestione, per inalazione o per assorbimento transcutaneo. Si è visto che gli ioni metallici reagiscono con due o più ligandi di un composto organico e il prodotto che ne risulta è un composto eterociclico stabile chiamato *chelato* o un composto meno stabile, non eterociclico, che prende il nome di *complesso*. Un approccio terapeutico per il trattamento dell'avvelenamento da metalli è, quindi, oltre all'allontanamento del paziente dal metallo stesso, l'inattivazione dello ione metallico per mezzo dei chelanti.

I principali c. attualmente utilizzati in terapia (o dotati di potenzialità terapeutiche) sono i seguenti:

1) l'edetato disodico calcico ($CaNa_2EDTA$);
2) l'edetato di sodio (Na_2EDTA);
3) il calcio trisodiopentetato (DTPA);
4) il dimercaptopropanolo (dimercaprolo, BAL [*British Anti Lewisite*]);
5) i derivati dell'ac. dimercaptosuccinico (DMSA e DMPS);
6) la penicillamina;

7) la N-acetil-D-L-penicillamina;
8) la deferossamina cloridrato o metansulfonato (mesilato);
9) i composti di cobalto: l'edetato di cobalto e l'idrossicobalamina;
10) il difeniltiocarbazone (ditizone);
11) il fitato di sodio (sale sodico dell'ac. fitico);
12) i peptidi bidentati.

Il loro impiego in terapia è, per ora, principalmente quello di antidoti dei metalli pesanti, di isotopi radioattivi e dei cianuri.

Edetato disodico calcico

Il meccanismo di azione dell'edetato disodico calcico (ac. etilendiaminotetracetico chelato di calcio, sale bisodicocalcico: $CaNa_2EDTA$) consiste nel formare chelati con metalli bi- e trivalenti. Numerosi metalli pesanti hanno un'affinità per il c. che è maggiore di quella per il Ca: dapprima spiazzano il Ca dal chelato, quindi vengono mobilizzati e escreti. Tale c. trova il suo maggiore impiego nell'intossicazione da Pb e chela soprattutto il Pb presente nel tessuto osseo; forma, con i metalli, chelati idrosolubili che non sono dissociati nel rene. L'edetato, somministrato per via orale, viene assorbito in quantità inferiore al 5% dal tratto gastrointestinale. Per via e. v. scompare dal circolo con un tempo di dimezzamento di 20-60 min. Il 50% è escreto nell'urina in 1 h, e in 24 h è eliminato totalmente. L'eliminazione avviene per via glomerulare; è necessaria, quindi, una buona funzione renale per evitarne la ritenzione. La tossicità dell'edetato si esplica sul rene: è prevalentemente colpito il tubulo prossimale, ma il danno è, di solito, reversibile. L'edetato può causare ipercalcemia per scambio del Ca con il Pb, convulsioni, aritmie cardiache, arresto respiratorio e insufficienza renale. A seguito della somministrazione orale si può avere: vomito, diarrea e crampi addominali. Sono anche stati riportati casi di depressione midollare e reazioni correlate alla liberazione di istamina, quali lacrimazione e rinite. L'edetato, inoltre, può chelare lo Zn dalle preparazioni di insulina-Zn-protamina e dal momento che molti effetti tossici di tale c. sono correlati alla diminuzione dello Zn, è stato proposto di usare l'edetato contenente lo Zn; anche la teratogenicità, che si rileva negli animali da esperimento, può essere dovuta alla diminuzione dello Zn. L'edetato è inefficace nelle intossicazioni da Hg e As. La terapia chelante con edetato è stata suggerita per il trattamento dell'aterosclerosi, basandosi sulla presenza di depositi di Ca nelle placche aterosclerotiche. Studi recenti hanno tuttavia sottolineato la scarsa validità dell'uso dei sali dell'ac. edetico per terapie diverse dall'intossicazione da metalli pesanti e hanno sottolineato i danni di tale terapia.

Dosi. – La dose da somministrarsi per via e. v. viene stabilita dopo l'esame della funzione renale, sulla base della superficie corporea e sulla piombemia. Nell'adulto si somministrano 1,5 $g/m^2/dl$ in 2 dosi refratte per 3-5 giorni. Se l'intossicazione è meno grave (concentrazioni ematiche di Pb dell'ordine di 50-70 μg/dl) si somministra 1 $g/m^2/dl$. Le dosi sono diluite in 250-500 ml di soluzione fisiologica o in destroso al 5%, per evitare le tromboflebiti e somministrate in infusione lenta per 6-8 h. Il trattamento è poi interrotto per almeno 2 giorni, e ripreso se necessario. Di solito sono sufficienti 2 cicli di terapia.

Nei bambini la rapida mobilizzazione del Pb può causare encefalopatia: quindi, il farmaco si somministra per via i. m.; qualora si debba ricorrere alla via e. v., la dose massima è di 75 mg/kg/24 h divise in 3-4 somministrazioni e con quantità di liquidi adeguate al peso del bambino; è necessario controllare la piombemia, ricordando che livelli di Pb dell'ordine di 70 μg/dl sono in grado di causare encefalopatia. La somministrazione i. m. dà luogo a un buon assorbimento, ma comporta dolore nella sede di iniezione, per cui si aggiunge procaina allo 0,5-1,5%.

In Italia non sono in vendita preparazioni a base di $CaNa_2EDTA$.

Edetato di sodio

L'edetato di sodio (etilendiaminotetracetato bisodico: Na_2EDTA) non è utilizzato nella terapia chelante in quanto lega il Ca, e quindi produce ipocalcemia e tetania. Altri effetti colaterali sono: convulsioni, aritmie cardiache, arresto respiratorio e insufficienza renale. Inoltre può causare nausea, vomito, diarrea e febbre. Sono state riportate anche iperglicemia e ipocoagulabilità. Si possono verificare, oltre alle tromboflebiti nel luogo di iniezione, anche reazioni allergiche. V. anche: EDTA.

Usi. – Si usa nell'ipercalcemia ed è stato proposto come trattamento d'emergenza nelle aritmie gravi da digitale e nella sclerodermia. È utilizzato nelle preparazioni farmaceutiche per eliminare le tracce dei metalli pesanti e quindi migliorarne la stabilità. È infine impiegato come anticoagulante per il sangue.

Calcio trisodiopentetato

Il calcio trisodiopentetato (chelato di Ca del sale trisodico dell'etilentriamina dell'ac. pentacetico: $CaNa_3DTPA$) è un acido policarbossilico come l'EDTA e ha proprietà chelanti; è stato sperimentato nei casi di intossicazione da metalli pesanti, qualora la terapia con EDTA fosse risultata inefficace. In particolare si usa per l'intossicazione da metalli radioattivi quali: il lantanio, l'ittrio, l'americio, lo scandio e il plutonio. Anche in questo caso si utillizza il chelato di Ca, in quanto il DTPA lega rapidamente il Ca. È scarsamente assorbito per via gastroenterica.

Dosi. – La dose per infusione e. v. è di 1 g/dl in 200/500 ml di soluzione fisiologica o destroso al 5% in cicli di 5 giorni ognuno, con 2 giorni di intervallo. Nei bambini la dose è di 25/50 mg/dl.

Dimercaptopropanolo

Il dimercaptopropanolo (dimercaprolo, BAL: *British Anti Lewisite*) deve il suo nome al fatto che fu sintetizzato durante la II guerra mondiale come antidoto per la lewisite, gas di guerra vescicante a struttura arsenicale. Il dimercaprolo, essendo un composto ditiolico, forma complessi di chelazione con i metalli, soprattutto con l'As, il Hg e il Pb. I chelati ciclici che si formano sono molto stabili e quindi non sono in grado di cedere il metallo. È da sottolineare il fatto che il complesso più stabile si forma tra il BAL e il metallo nella proporzione 2:1; quindi va mantenuta una concentrazione plasmatica idonea di BAL per mezzo di somministrazioni ripetute a dosi refratte. V. anche: BAL.

Usi. – Il BAL è utilizzato per il trattamento dell'intossicazione da As, Au e Hg; è somministrato per via i. m. profonda e la massima concentrazione plasmatica è raggiunta in 30-60 min; in parte è metabolizzato, in parte è eliminato per via renale e respiratoria in 6-24 h. Nell'intossicazione acuta da Hg, l'efficacia dipende dall'intervallo trascorso dall'assunzione del metallo: il BAL è efficace qualora sia usato nelle prime 4 h. Nell'intossicazione da Pb, è indicato solo nell'intossicazione grave del bambino, in associazione con l'EDTA Ca bisodico. In tal caso accelera l'eliminazione del metallo e riduce la probabilità di danno cerebrale. La somministrazione di BAL provoca effetti indesiderati nel 50% dei soggetti che ricevono 5 mg/kg di BAL

per via i. m. Il BAL aumenta la pressione sanguigna, sia sistolica che diastolica, e produce: tachicardia, nausea, vomito, cefalea, sensazione di bruciore alle labbra, alla bocca, agli occhi, con congiuntivite, al torace, agli arti, dolori muscolari e spasmi, lacrimazione, rinorrea, ipersalivazione, formicolii alle mani, sensazione urente al pene, sudorazione, dolore addominale e ascessi sterili dolorosi nel luogo di iniezione. Spesso provoca sensazione di ansietà e irrequietezza e può verificarsi una reazione febbrile. Può causare anemia emolitica in pazienti con deficit di glicoso-6-fosfatodeidrogenasi. Gli effetti indesiderati insorgono 20 min dopo l'iniezione e durano circa 1 h. Gli antistaminici provocano una remissione della sintomatologia. A dosi maggiori può causare reazioni ipertensive seguite da ipotensione, coma e convulsioni. Il BAL è nefrotossico, in parte per azione diretta, in parte a causa della dissociazione, che avviene a livello renale, del metallo nefrotossico dal complesso. Il complesso BAL-metallo si scinde facilmente in ambiente acido; è necessario, quindi, alcalinizzare le urine per proteggere il rene durante la terapia.

Dosi. – La dose i. m. nelle intossicazioni da As e Au è di 2,5 mg/kg per 4 volte al dì per 2 giorni, sia nell'adulto che nel bambino, 2 volte il 3° giorno, 1 volta al giorno nei 10 giorni successivi. Se l'intossicazione di Au e As è grave: 3 mg/kg ogni 4 h nei primi 2 giorni; 4 volte al dì il 3° giorno; 2 volte al dì nei 4-13 giorni successivi. Nell'intossicazione acuta da Hg: una dose iniziale, il più precocemente possibile, di 5 mg/kg e 2,5 mg/kg, 1 o 2 volte al dì, per 10 giorni.

Il BAL è disponibile in forma iniettabile come soluzione in olio di arachidi (100 mg in 2 ml di soluzione).

Ac. mesodimercaptosuccinico (DMSA) e ac. 2,3-dimercapto-1-propansulfonico sale sodico (DMPS)

Sono composti bisulfidrilici, analoghi del BAL, solubili in acqua, pertanto meno tossici; attivi per via orale, possono essere somministrati anche per via sottocutanea, i. m. e intraperitoneale. Sono escreti per via renale. Il loro uso è ancora sperimentale, ma, data la loro relativamente scarsa tossicità, sembra possano essere utilizzati nell'intossicazione da Hg, As e Pb.

Penicillamina

La penicillamina (β,β-dimetilcisteina) è un aminoacido che possiede un gruppo tiolico, e può essere considerato un prodotto di degradazione della penicillina, ma non possiede attività antibatterica. Si combina con: Cu, Fe, Hg, Zn, Pb, Au, As e forma complessi solubili che non sono escreti nel rene (v. PENICILLAMINA).

Usi. – La penicillamina, attiva per via orale, è usata per chelare l'eccesso di Cu in pazienti affetti da morbo di Wilson: la terapia cronica con penicillamina allunga la sopravvivenza dei pazienti. Attualmente si raccomanda la profilassi con penicillamina in pazienti omozigoti portatori del morbo di Wilson, prima che siano manifesti i sintomi. La penicillamina è utilizzata anche nella cistinuria, in quanto forma, con la cisteina, un composto disulfossido relativamente solubile, e quindi riduce la formazione di calcoli renali contenenti cisteina. Trova il suo impiego nell'artrite reumatoide e può essere usata nella cirrosi biliare primitiva e nella sclerodermia. Gli effetti indesiderati sono frequenti e si manifestano in circa il 50% dei pazienti. I primi effetti sono gastrointestinali: il più caratteristico è il sapore metallico impartito alla saliva; inoltre vi sono fenomeni allergici e processi autoimmunitari. Sebbene si riscontri una diminuzione del numero dei trombociti, una franca trombocitopenia è meno frequente. In corso di terapia sono frequenti reazioni di ipersensibilità; con orticaria, *rashes* maculopapulari, febbre e linfoadenopatia. Può manifestarsi allergia crociata con la penicillina. La penicillina è stata associata con malattie autoimmuni, quali: il *lupus erythematosus*, il penfigo, la miastenia grave e discrasie ematiche. Altre complicazioni sono la polimiosite, la sindrome di Goodpasture e la sindrome di Moschowitz. Dopo un lungo trattamento con alte dosi sono compromesse le fibre collagene e le fibre elastiche, dal che risultano un'aumentata fragilità dei connettivi e, a volte, disordini quali l'elastoma perforante e la cute lassa: quest'ultima è stata osservata anche nei neonati.

Dosi. – Nel morbo di Wilson e nella cirrosi biliare primitiva la dose è di 125-250 mg/dì, aumentabile gradatamente nel giro di settimane fino alla dose di stabilizzazione di 250 mg per 4 volte al giorno. Nei bambini di età superiore ai 6 mesi si somministra una dose di 250 mg/dì in succo di frutta. La penicillamina va somministrata a stomaco vuoto, per aumentarne l'assorbimento e per evitare interferenze con i metalli contenuti nei cibi. Nell'intossicazione da Pb, sia negli adulti che nei bambini, si somministrano 600 mg/m^2 al dì in 2 dosi refratte prima dei pasti, fino ad avere una piombemia inferiore ai 50 μg/dl di sangue intero. Nella cistinuria, sia negli adulti sia nei bambini: 1-4 g al dì, in 4 dosi refratte. Nei bambini piccoli 30 mg/kg al dì, in 3-4 dosi refratte. Bisogna somministrare, insieme alla penicillamina, un'abbondante quantità di bevande, soprattutto prima di andare a letto (500 ml) nella notte (500 ml), quando le urine sono più concentrate e quindi precipita la cistina.

È disponibile in compresse o confetti da 150 a 300 mg (Pemine®; Sufortan®).

N-acetil-DL-penicillamina

È un derivato della penicillamina, rispetto alla quale ha un potere chelante inferiore, ma viene assorbita meglio dal tratto gastrointestinale e ha migliore tollerabilità. È l'antidoto orale sistemico di scelta per l'intossicazione da Hg; è di scarsa efficacia nell'intossicazione da Pb. Gli effetti indesiderati sono simili a quelli della penicillamina, a eccezione delle manifestazioni neurologiche di intolleranza, praticamente assenti. La dose, negli adulti, è di 250 mg/4 volte al dì per 10 giorni consecutivi.

Deferossamina cloridrato o metansulfonato (mesilato)

È un composto ottenuto dallo *Streptomyces pilosum*, ed è un c. dotato di alta specificità per il Fe. Complessa rapidamente lo ione ferrico per formare ferossamina, un chelato stabile e solubile in acqua. Ha bassa affinità per il Ca; rimuove *in vitro* il Fe dall'emosiderina e dalla ferritina e in minor misura dalla transferrina, mentre non rimuove il Fe presente nei citocromi, nell'emoglobina e nella mioglobina. È scarsamente assorbita per somministrazione orale, per cui è necessaria la somministrazione parenterale. È metabolizzata dagli enzimi del plasma ed è escreta rapidamente nelle urine.

Usi. – È il farmaco di scelta nell'intossicazione acuta da Fe. Dopo aver legato il Fe, si forma un chelato di colore rosso, che è eliminato con le urine ed è indicativo del grado di allontanamento del metallo (100 mg di deferossamina legano 8,5 mg di Fe). L'intervento deve essere tempestivo e non deve cessare allorquando si attenua la sintomatologia gastrointestinale, poiché subito sopravviene la seconda fase, più grave, dell'intossicazione: l'insufficienza epatica e l'acidosi. La deferossamina è anche efficace per allontanare il Fe nell'emocromatosi secondaria. Nell'emocromatosi primaria, la deferossamina è di minore efficacia della flebotomia; tuttavia è utilizzata quando è controindicata la venesezione, ad es., quando il paziente è ipoproteinemico, o troppo anemico, per tollerare un'ulteriore sottrazione di

sangue. In genere è ben tollerata, ma può provocare reazioni allergiche, quali: prurito, papule, *rashes* e anafilassi. Inoltre può dare: disuria, disturbi addominali, diarrea, febbre, crampi alle gambe e tachicardia. In pazienti in trattamento protratto si è verificato qualche caso di cataratta e neurotossicità a livello dell'orecchio e dell'occhio, soprattutto nei giovani: il danno è reversibile. Le controindicazioni all'uso della deferossamina sono rappresentate dalla gravidanza e dall'insufficienza renale.

Dosi. – Nell'intossicazione acuta da Fe si ricorre alla via i. m., a meno che non vi sia shock. Sia negli adulti che nei bambini si somministrano 20 mg/kg ogni 4-6 h, a seconda del quadro clinico; la quantità del farmaco non deve superare i 6 g nelle 24 h. Se il paziente è in stato di shock, o la sideremia è 350 µg/dl bisogna ricorrere alla via e. v. seguendo lo stesso schema della via i. m. Tuttavia, la velocità di infusione non deve superare i 15 mg/kg/h e la dose di 10 mg/kg/h, durante le prime 8 h, seguita poi da 5 mg/kg/h, se necessario. La contemporanea somministrazione orale di ac. ascorbico (0,5-1 g al dì) aumenta il potere chelante del farmaco, ma comporta il rischio di scompenso cardiaco: pertanto, alla comparsa di segni cardiaci premonitori, va sospeso il trattamento. Dal momento che si è riscontrata una variabilità individuale nella risposta, il dosaggio e la durata della terapia devono essere messi a punto per mezzo della determinazione della quantità di Fe escreto nelle urine. Nell'intossicazione cronica da Fe, si somministra per via i. m. e per via e. v.: negli adulti 0,5-1 g al dì per via i. m. e, contemporaneamente, 2 g in infusione lenta per un periodo di tempo di 12 h, insieme a sangue trasfuso. È da sottolineare il fatto che la deferossamina può essere somministrata insieme al sangue, ma non deve essere miscelata nello stesso contenitore. Può essere somministrata per via sottocutanea, sia negli adulti che nei bambini, alla dose di 20-40 mg/kg al dì, in infusione lenta, per mezzo di una pompa, di solito nella parete anteriore dell'addome, per un periodo di 12 h, durante la notte. È disponibile in fiale contenenti 500 mg di deferossamina (Desferal®).

Composti di cobalto: edetato di cobalto

I composti di Co (dicobalto edetato, Co_2EDTA, dicobalto etilendiaminotetracetato) formano complessi stabili con il radicale CN e quindi sono utilizzati nel trattamento dell'intossicazione da cianuri. Tali complessi riducono la potenziale tossicità del Co; si formano sia con l'HCN circolante, che con quello legato alla citocromossidasi. È stato, peraltro, dimostrato che gli ioni Co possono riattivare la citocromossidasi inattivata dal cianuro, sebbene il Co possa da solo inibire la sintesi dell'eme. Sono necessari 380 mg di edetato di Co per proteggere dalla dose letale di 50 mg di HCN. Si somministra per via e. v., rapidamente, una dose di 600 mg; qualora il paziente non si riprenda, si somministra una dose successiva di 300 mg. Come effetti collaterali si possono avere: nausea, vomito, aritmie cardiache e reazioni anafilattiche.

Idrossicobalamina. – È un analogo della Vit. B_{12}, o cianocobalamina, e in presenza di cianuri forma il chelato di cianocobalamina, composto atossico. Tuttavia sono necessarie dosi elevate; il farmaco si lega alle proteine plasmatiche e può indurre la formazione di anticorpi specifici contro la transcobalamina II. È utilizzato nell'ambliopia da tabacco, nella quale si pensa vi sia una responsabilità del CN prodotto dal fumo.

Difeniltiocarbazone

Il difeniltiocarbazone (ditizone) è un c. soprattutto per il tallio e lo zinco. Il suo uso è stato suggerito nel trattamento dell'intossicazione da tallio, ma, dal momento che è diabetogeno e gozzigeno, deve essere utilizzato con cautela.

Fitato di sodio

Il fitato di sodio (sale sodico dell'ac. fitico; mioinositolo esafosforilato) è un inositolo fosfato noto da tempo come antinutriente e presente nelle noci, nei cereali, nei legumi, nell'olio di semi, nelle spore e nei pollini. L'assunzione, infatti, di farina d'orzo o di farina integrale favorirebbe lo scorbuto negli animali in misura maggiore della farina bianca, in rapporto al maggiore contenuto di ac. fitico. Questa molecola chela ioni metallici, quali: Fe, Zn, Ca, Mg e Cd; l'aumentata escrezione fecale di Ca, Zn e Mg che avviene qualora si consumi pane nero o fatto con farina integrale, è da mettere in rapporto alla presenza di fitato in questi alimenti. L'ac. fitico sopprime l'attività dell'amilasi; pertanto, l'aggiunta di ac. fitico alla dieta riduce la digestione dell'amido e abbassa il successivo incremento del glicoso ematico, mentre la rimozione di tale molecola ha un effetto opposto. Quest'effetto potrebbe realizzarsi a causa del legame dell'ac. fitico con proteine contenenti cationi come il Ca e il Mg associate all'amido, ovvero per chelazione del Ca necessario al normale funzionamento della amilasi. La scoperta di un'interazione fra ac. fitico e proteine ha aperto nuove prospettive sulla possibilità di modificare l'azione biologica dell'emoglobina e della curva di dissociazione dell'O_2. In alcune specie di uccelli l'inositolo fosfato e, in particolare, l'ac. fitico, si lega all'emoglobina determinando uno spostamento a destra della curva di dissociazione dell'O_2, facilitandone così il rilascio. Tale alterazione è determinata da piccole variazioni della struttura terziaria della subunità beta. L'ac. fitico può essere pertanto considerato un modulatore dell'affinità dell'O_2 per l'emoglobina. Il fitato riduce l'assorbimento del Ca nell'intestino ed è stato usato nell'ipercalcemia. Alcuni AA. hanno sostenuto che il fitato inibisce la formazione dei calcoli nel rene. È stato anche utilizzato nell'ipercalcemia da sarcoidosi e può essere usato per la diagnosi dell'ipoparatiroidismo. Gli effetti collaterali consistono in: nausea, vomito, diarrea e anoressia; non deve essere somministrato in pazienti con diminuita funzionalità renale e cardiaca o con iperparatiroidismo o con altre patologie associate a disordini metabolici dell'osso.

Dosi. – Tre grammi sciolti in un bicchiere di acqua, 3 volte al giorno insieme al cibo.

Peptidi bidentati

Un ulteriore interesse farmacologico per i c. è rappresentato dalla possibilità, che tali molecole offrono, di sviluppare nuovi inibitori delle enkefalinasi, enzimi che degradano le enkefaline. L'identificazione di un inibitore potente e selettivo di questi *metalloenzimi*, contenenti in particolare lo Zn, potrebbe consentire di sviluppare nuovi farmaci analgesici. In questa direzione sono stati identificati nuovi peptidi bidentati portatori di un gruppo idrossamico o di un gruppo N-acil-n-idrossaminico situati in corrispondenza di residui di fenilalanina o fenilglicina. Tali molecole mostrano una forte attività inibitoria nei confronti dell'enkefalinasi, senza peraltro interagire con l'enzima che converte l'angiotensina (ACE), altra metallopeptidasi coinvolta nella regolazione della pressione sanguigna. Di tutte le molecole di questo tipo il *chelatorfano* mostra una buona attività inibitoria nei confronti delle enkefaline e può essere considerato il primo inibitore completo del metabolismo delle enkefaline.

Bibliografia

AMA Drug Evaluations, 1986, American Medical Association, Chicago.

Anonimo, *Lancet*, 1987, Sept. 19, p. 664.
Borbotou II., Waks A. N. G. *et al.*, *Life Sci.*, 1984, **35**, 1023.
Dukes M. N. G., *Side Effects of Drugs*, Annual 8, 1984; Annual 10, 1986, Elsevier, Amsterdam.
Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 1985, 7 ed., Macmillan, New York.
Martindale - The Extra Pharmacopoeia, 1978, 27 ed., Pharmaceutical Press, London.
Paroli E., *Farmacologia clinica, tossicologia*, 1985, SEU, Roma.
Wasken Aposhian H., *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 1983, **23**, 193.
Way J. L., *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicoil.*, 1984, **24**, 451.

MARIA CATERINA GRASSI

CHEMIOTERAPIA [v. vol. III, col. 1952]

SOMMARIO

Negli ultimi anni si è assistito a una vera «esplosione» nella ricerca e nell'offerta di nuovi chemioterapici. I motivi principali di questo fenomeno possono essere identificati nei seguenti punti: 1) l'aumentata frequenza di microrganismi resistenti ai «vecchi» chemioterapici (specialmente stafilococchi, batteri gramnegativi, plasmodi), sia nell'ambiente esterno che nell'ambiente ospedaliero; 2) la sempre più frequente identificazione di infezioni causate da microrganismi «opportunisti» (o facoltativamente patogeni), particolarmente nei soggetti immunodepressi per cause fisiologiche (immaturi), patologiche (neoplasie, AIDS) o iatrogene (pazienti con trapianti d'organo o in trattamento con farmaci immunodepressori); 3) la necessità di migliorare la cinetica di determinati farmaci, in termini sia di maggiore assorbimento intestinale che di più prolungata permanenza nell'organismo; 4) la necessità di migliorare le prospettive terapeutiche nelle infezioni da virus, miceti e protozoi.

I principali risultati ottenuti possono essere così riassunti.

Chemioterapia antibatterica

Accanto ai rilevanti progressi realizzati nel settore degli *antibiotici* (v.*) (con la scoperta di nuovi farmaci dotati di maggiore potenza antibatterica, più ampio e/o specifico spettro d'azione, più favorevoli proprietà farmacocinetiche e migliore tollerabilità), importanti progressi sono stati conseguiti anche nel campo dei *chemioterapici* per definizione, in particolare, con lo sviluppo delle ricerche sui *chinoloni* e sui loro derivati fluorurati (*fluorochinoloni*).

I chinoloni (*ac. nalidissico* [v. NALIDISSICO ACIDO], *ac. piromidico*, *ac. pipemidico*, *ac. ossolinico*), introdotti in terapia negli anni '60, hanno trovato largo impiego per il caratteristico spettro d'azione, l'elevata concentrazione nelle urine e l'ottima tollerabilità.

I fluorochinoloni (*norfloxacina*, *ofloxacina*, *pefloxacina*, *ciprofloxacina*, *enoxacina*: v. CHINOLONI*) presentano, rispetto ai chinoloni propriamente detti, le caratteristiche di una potenza antibatterica notevolmente maggiore (10-100 volte), più ampio spettro di azione e migliore biodisponibilità orale. Queste favorevoli proprietà hanno consentito di estenderne l'impiego anche alle infezioni sistemiche causate da batteri gramnegativi e da alcuni grampositivi. Somministrabili per via orale e anche parenterale (pefloxacina) rappresentano attualmente un'alternativa assai promettente all'impiego degli antibiotici nella maggior parte delle infezioni batteriche, anche se resistenti ai più comuni farmaci antibatterici.

Chemioterapia antimicobatterica

Nella chemioterapia antitubercolare, i contributi più importanti conseguiti negli ultimi anni riguardano i protocolli terapeutici. I farmaci attualmente impiegati sono infatti ancora quelli scoperti negli anni '60. Essi possono essere suddivisi in due categorie. I farmaci di «prima scelta» sono caratterizzati dal massimo livello di efficacia e da bassa tossicità: *isoniazide*, *rifampicina*, *etambutolo*, *streptomicina*, *pirazinamide*. L'associazione di rifampicina e isoniazide rappresenta oggi l'approccio terapeutico ottimale per tutte le infezioni causate da ceppi sensibili di *Mycobacterium tuberculosis*. In zone dove esiste un'elevata frequenza di ceppi resistenti all'isoniazide, l'associazione va integrata con etambutolo o un altro farmaco di «prima scelta». L'impiego di farmaci di «seconda scelta» (*etionamide*, *ac.p-aminosalicilico*, *kanamicina*, *amikacina*, *capreomicina* e *cicloserina*) è oggi raccomandato solo in caso di resistenza ai farmaci del gruppo precedente o di particolari intolleranze farmacologiche da parte di singoli pazienti.

Il principio della terapia associata è oggi giudicato valido anche per la terapia della lebbra. Nei pazienti con elevata carica batterica, l'associazione consigliata è la seguente: *dapsone* (50-100 mg/*die*) + *clofazimina* (50 mg/*die* e una dose di 300 mg, una volta al mese) + *rifampicina* (600 mg, una volta al mese); questa terapia va attuata per almeno 2 anni. Nelle forme con piccola carica batterica si raccomanda il trattamento con dapsone (100 mg/*die*) + rifampicina (600 mg una volta al mese) per 6 mesi.

V. TUBERCOLOSI (XV, 664); LEBBRA (VIII, 1278).

Chemioterapia antiprotozoaria

La c. antimalarica si basa ancora su farmaci ben noti: *clorochina*, *primachina*, *chinina*. La *pirimetamina*, da sola o associata con sulfamidici o sulfoni, è oggi particolarmente indicata anche per la profilassi, soprattutto per la sempre maggiore incidenza di infezioni resistenti alla clorochina. Tra i nuovi farmaci, particolarmente interessante è la *meflochina*, attiva anche su ceppi di *Plasmodium falciparum* resistenti agli altri farmaci. Di notevole interesse sono gli studi, in avanzata fase sperimentale, per la realizzazione di vaccini per uso profilattico (v. ANTIMALARICI SINTETICI*).

Contro le amebe, la più importante novità è rappresentata dal *metronidazolo*, la cui introduzione ha rivoluzionato la terapia di questa infezione protozoaria. Questo farmaco viene prontamente assorbito per via orale e risulta particolarmente efficace nell'amebiasi sistemica (ascessi epatici). Esso è meno attivo nelle forme intestinali (per la bassa concentrazione nel colon); in questi casi conviene associare la somministrazione di *tetracicline* o *paromomicina*.

Per quanto riguarda le leishmaniosi e le tripanosomiasi, i farmaci impiegati sono ancora quelli tradizionali: *antimoniali pentavalenti*, *suramina*, *pentamidina*. Purtroppo i risultati terapeutici sono largamente insoddisfacenti, soprattutto per l'elevato rischio tossicologico.

Assai migliori prospettive esistono attualmente per la terapia delle giardiasi e delle tricomoniasi. Per sradicare la giardiasi è di solito sufficiente un solo ciclo di terapia con metronidazolo. Lo stesso farmaco o uno dei suoi analoghi (*nifuratel*, *nimorazolo*, *ornidazolo*, *tinidazolo*) risulta efficace in quasi tutti i casi di tricomoniasi, a condizione che il trattamento sia effettuato in entrambi i partner sessuali.

Esistono infine altre infezioni protozoarie, in passato giudicate di non grande rilevanza clinica, che negli ultimi anni hanno assunto caratteri di notevole gravità, particolarmente quando si manifestano nel feto o in pazienti immunodepressi. Tra queste, le più diffuse sono la toxoplasmosi (di solito sensibile alla terapia con *pirimetamina* e un *sulfamidico*), la balantidiosi (sensibile alle *tetracicline*) e la

pneumocistosi (che può essere trattata con *cotrimossazolo* o *pentamidina*). Particolarmente insidiose, perché refrattarie a trattamenti chemioterapici specifici, sono invece le babesiosi e le coccidiosi.

Chemioterapia antielmintica

Le elmintiasi costituiscono ancor oggi il gruppo di malattie più diffuse nel mondo. L'esperienza accumulata negli ultimi anni in questo campo della c. ha consentito di semplificare notevolmente gli schemi di terapia orientando la scelta verso i farmaci più attivi e meglio tollerati. Oggi si può affermare che è possibile curare e controllare la maggior parte delle elmintiasi intestinali; ancora carente è invece il trattamento delle elmintiasi sistemiche, quali l'echinococcosi, le filariosi e le trichiniasi.

I farmaci attualmente più indicati per il trattamento delle diverse elmintiasi sono: contro i cestodi (tenie, botriocefali), la *niclosamide*; 2) contro i trematodi (ascaridi, anchilostomi, ossiuri), il *mebendazolo* e *pirantel*; 3) contro le filarie, la *dietilcarbamazina*; 4) contro i trematodi (schistosomi), il *praziquantel* (v. ANTIELMINTICI*; PRAZIQUANTEL*).

Chemioterapia antimicotica

La più importante novità in questo campo è rappresentata dall'introduzione in terapia dei derivati imidazolici e della flucitosina. I derivati imidazolici sono tutti dotati di una buona attività antimicotica con uno spettro d'azione notevolmente ampio, esteso a quasi tutti i funghi e i lieviti responsabili di micosi sistemiche e superficiali. Alcuni (*bifonazolo*, *clotrimazolo*, *econazolo*) sono indicati soltanto per uso topico, mentre altri (*ketoconazolo*, *miconazolo*) possono essere impiegati anche per via sistemica (v. anche: KETOCONAZOLO*). La *flucitosina* (un analogo strutturale dell'antiblastico 5-flurouracile) è particolarmente indicata nelle infezioni sistemiche da criptococchi.

Questi nuovi farmaci, da soli o associati ad altri noti antimicotici (*anfotericina B*, *nistatina*, *griseofulvina*), hanno soprattutto contribuito a migliorare notevolmente la prognosi delle micosi sistemiche (v. ANTIMICOTICI*; ITRACONAZOLO*).

Chemioterapia antivirale

Le ricerche in questo campo della c., benché condotte con largo impiego di uomini e di mezzi, hanno finora prodotto solo pochi farmaci di qualche utilità clinica, e tutti, comunque, con spettro d'azione molto ristretto, limitato a uno o pochi virus. Il maggior problema, in questo campo della c., è rappresentato dal fatto che i virus, a differenza della maggior parte degli altri agenti infettivi, sono parassiti intracellulari obbligati, che per la loro riproduzione utilizzano i processi metabolici della cellula invasa; risulta pertanto assai difficile realizzare (e anche solo ideare) farmaci in grado di inibire o uccidere i virus senza danneggiare gravemente anche la cellula ospite. Le maggiori acquisizioni di questi ultimi anni sono rappresentate dall'*aciclovir* (v.*), farmaco attivo per via locale e sistemica, anche se limitatamente alle infezioni da *herpes simplex* (herpes genitale, neonatale, infezioni mucocutanee nei soggetti immunodepressi), e dalla *zidovudina* (v.) che è in grado di inibire la replicazione dell'HIV (*Human Immunodeficency Virus*).

Nel campo della c. antivirale le prospettive più interessanti sono rappresentate dagli *interferoni* (v. anche: INTERFERONI*), dal cui impiego clinico, oggi ancora assai limitato, è legittimo attendersi sviluppi altamente positivi.

Chemioterapia antitumorale

È fuor di dubbio che in nessun altro campo delle scienze mediche la società moderna ha impegnato con tanta profusione mezzi, uomini e strutture come nelle ricerche sui tumori. Come risultato di questo immenso sforzo, importanti progressi sono stati realizzati negli ultimi anni nel campo della c. antitumorale; tali progressi, più che nella scoperta di nuovi farmaci, si sono concretizzati in un notevole miglioramento delle modalità di approccio terapeutico. Essi possono essere sintetizzati nei seguenti punti.

1) La messa a punto di protocolli terapeutici più efficaci, comprendenti, di solito, la somministrazione di più farmaci e/o l'integrazione della c. antitumorale con altri interventi terapeutici (terapia radiante, chirurgia, immunoterapia). Il fondamento razionale di questo approccio terapeutico deriva dall'osservazione che la distruzione cellulare provocata dai farmaci antitumorali segue una cinetica di primo ordine, in quanto il numero delle cellule uccise è una percentuale costante del numero delle cellule tumorali e non un numero costante. Poiché per ottenere un risultato terapeutico definitivo è necessario sradicare l'intera popolazione di cellule neoplastiche, il logico sviluppo di tale concetto è che, per ottenere il risultato terapeutico, è necessario ricorrere all'impiego di più farmaci antineoplastici o di più mezzi terapeutici, oppure a un loro impiego in successioni razionali. La validità di questo approccio è dimostrata dal notevole miglioramento dell'aspettativa e della qualità di vita in pazienti affetti da alcune importanti malattie neoplastiche: coriocarcinoma, leucemie acute infantili, tumore di Wilms, sarcoma di Ewing, rabdomiosarcoma e retinoblastoma, morbo di Hodgkin e altre neoplasie linfomatose, micosi fungoide, carcinoma testicolare.

2) La comprensione dei meccanismi d'azione di molti farmaci antitumorali, con conseguente possibilità di realizzare nuovi regimi terapeutici con migliorato rapporto rischio/beneficio. Fondamentale, a questo riguardo, è la conoscenza della fase del ciclo cellulare su cui agiscono i singoli farmaci. Molti potenti antitumorali inibiscono soltanto le cellule in fase di attiva replicazione; ne consegue che le neoplasie più sensibili alla c. sono quelle con indice di crescita più elevato. L'inevitabile contropartita è che i farmaci di questo tipo danneggiano anche le cellule dei tessuti normali con più rapida attività proliferativa (midollo osseo, epitelio intestinale, follicoli piliferi) e pertanto sono anche dotati di più elevata tossicità.

3) Il costante miglioramento di forme specifiche di applicazione dei farmaci antitumorali (perfusioni locoregionali, istillazioni intratecali, iniezioni endolinfatiche), utili per ottenere alte concentrazioni dei farmaci nella sede d'azione e ridotti danni da tossicità sistemica.

4) La migliore conoscenza di particolari fasi dello sviluppo tumorale, quali l'impianto e la disseminazione del tumore primitivo e l'impianto e la proliferazione delle metastasi. Ciò ha portato, ad es., alla messa a punto di protocolli terapeutici in grado di distruggere le micrometastasi e di impedire lo sviluppo di neoplasie secondarie dopo asportazione chirurgica o distruzione con terapia radiante del tumore primitivo.

Per quanto riguarda i singoli farmaci antitumorali si può dire che, in base alla vasta esperienza clinica raccolta negli ultimi anni, quelli giudicati oggi di comprovata utilità terapeutica sono i seguenti.

a) Agenti alchilanti: mostarde azotate (*melfalan*, *clorambucil*, *ciclofosfamide*, *ifosfamide*, *trofosfamide*), nitrosouree (*lomustina*, *carmustina*, *semustina*), *dacarbazina*.

b) Antimetaboliti: *metotrexato* (*ametopterina*), *fluorouracile*, *mercaptopurina*, *tioguanina*.

c) Prodotti naturali: alcaloidi della *Vinca* (*vinblastina*, *vincristina*, *vindesina*), derivati del podofillo (*etoposide*, *tenoposide*), antibiotici antraciclinici (*dactinomicina*, *daunomicina*, *doxorubicina*, *epirubicina*), altri antibiotici (*bleomicina*, *mitomicina*), enzimi (*L-asparaginasi*).

d) Farmaci diversi: *cisplatino*, *idrossiurea*, *procarbazina*, *mitoxantrone*.

Tra i farmaci antitumorali sono di solito inclusi anche alcuni ormoni che possono risultare utili nel trattamento di particolari neoplasie: in modo relativamente aspecifico (*or-*

moni corticosteroidei), per gli effetti soppressivi sui linfociti e sulle mitosi dei leucociti; oppure, in modo più selettivo (*estrogeni*, *antiestrogeni*, *androgeni*), su certe specifiche localizzazioni neoplastiche (prostata, mammella, endometrio), per le alterazioni da essi indotte nell'ambiente endocrino di tali tumori il cui sviluppo, almeno per un certo tempo, rimane spesso ormonedipendente.

V. anche: ALCHILANTI AGENTI*; ANTIBLASTICI FARMACI*; ANTIMITOTICI; TUMORI; TUMORI*.

Bibliografia

Bassetti D., *Chemioterapici antinfettivi e loro impiego razionale*, 1986, Lombardo, Roma.
Cridland M. D., *Fundamentals of Cancer Chemotherapy*, 1978, MTP Press.
Fraschini F., Nicolin A., Sirtori C. R., *Manuale di chemioterapia*, 1983, Ambrosiana, Milano.
Goodman & Gilman, *Le basi farmacologiche della terapia*, 1987, Zanichelli, Bologna.
Neuman M., *Vademecum degli antibiotici ed agenti chemioterapici antinfettivi*, 1987, Sigma-Tau, Roma.
Pannuti F., *Trattato di clinica oncologica*, 1984, Piccin, Padova.
Peterson P. K., Verhoef J., *The Antimicrobial Agents Annual*, 1986, 1987, Elsevier, Amsterdam.
Pinedo H. M., *The EORTC Cancer Chemotherapy Annual*, 1979 e segg., Excerpta Medica, Amsterdam.
Pratt W. B., Fekety R., *The Antimicrobial Drugs*, 1986, Oxford Univ. Press, New York.
Pratt W. B., Riddon W., *The Anticancer Drugs*, 1979, Oxford Univ. Press, New York.
Ristuccia A. M., Cunha B. A., *Antimicrobial Therapy*, 1984, Raven, New York.

TITO BERTI

CHENODESOSSICOLICO E URSODESOSSICOLICO ACIDI

F. *acides chénodésoxycolique et ursodésoxycolique*. - I. *chenodeoxycholic acid*; *ursodeoxycholic acid*.

L'ac. chenodesossicolico [CDCA] è uno dei due acidi biliari primari principali; l'ac. ursodesossicolico [UDCA] è un suo epimero. Coniugati nel fegato con glicina e taurina, vengono escreti nella bile, dove il chenodesossicolato costituisce circa 1/3 degli acidi biliari totali, mentre l'ursodesossicolato è presente solo in piccole quantità. Se somministrati per via orale vengono rapidamente assorbiti nell'intestino tenue (raggiungendo picchi plasmatici a 50-120 min dall'assunzione per il CDCA, e a 60-180 min per l'UDCA). Sono poi escreti dal fegato con la bile e riassorbiti nell'ileo terminale, come tali o dopo conversione ad ac. litocolico. Quest'ultimo viene coniugato a solfonato durante il ricircolo epatico, il che riduce il suo ulteriore riassorbimento e perciò la sua tossicità.

L'impiego in terapia di queste sostanze si basa sul fatto che, se sono assunte in dosi opportune (10-16 mg/kg/*die* di CDCA, oppure 8-10 mg/kg/*die* di UDCA — dosi maggiori nei pazienti obesi —), si osserva sia un netto aumento della loro concentrazione relativa nella bile, sia una riduzione della sintesi epatica, della secrezione e della saturazione biliare del colesterolo (forse anche del suo assorbimento intestinale); ciò consente la solubilizzazione del colesterolo già aggregato in calcoli.

Tuttavia, data l'alta incidenza di effetti collaterali e di recidiva alla sospensione del trattamento, le indicazioni di tale terapia sono relativamente ristrette. Essa è finalizzata alla dissoluzione dei calcoli di colesterolo (radiotrasparenti) di diametro inferiore a 1,5-2 cm, in pazienti con buona contrattilità della colecisti e ad alto rischio chirurgico. Possono essere anche impiegati come terapia di supporto e integrazione alla litotripsia extracorporea. Controindicazioni sono invece: calcoli radiopachi o di diametro superiore a 3 cm, coliche frequenti, colecistite, epatite acuta e cronica, cirrosi epatica, ittero, alterazioni organiche dell'apparato gastrointestinale, insufficienza renale grave, obesità estrema, gravidanza. Effetti indesiderati della terapia sono: diarrea (50% dei casi con CDCA; 2% dei casi con UDCA); epatotossicità (durante il trattamento può rilevarsi un'elevazione transitoria e reversibile delle transaminasi; si impone la sospensione del farmaco se sono superati di 3 volte i valori normali, il che è meno frequente con UDCA); aumento della colesterolemia totale e LDL. Molto più rari sono: prurito, bradicardia, vertigine, cefalea, dolori addominali, pancreatiti, diminuzione dei leucociti. Per il monitoraggio degli effetti collaterali si devono controllare ogni 6 mesi i livelli sierici del colesterolo; ogni 3 mesi (con cadenza mensile nei primi 3 mesi) le transaminasi (ALT e AST) e la gamma-GT. L'insorgenza di danni fetali per il trattamento di animali sperimentali con CDCA consiglia la sospensione della terapia in corso di gravidanza.

La dissoluzione completa del calcolo, che va controllata con ecografia ogni 6 mesi, richiede solitamente da 6 a 24 mesi e si ottiene nel 25-30% dei casi; la terapia deve essere poi proseguita per altri 3 mesi. La frequenza di recidive a 5-7 anni è intorno al 50%.

V. anche: COLELITIASI*.

Bibliografia

Drug Information 1987, American Hospital Formulary Service, Bethesda, USA.
Fromm H., *Gastroenterology*, 1984, **87**, 229.
Schede informative, 1985, Farmacie Comunali Riunite, Reggio Emilia.

VINCENZO CARNEVALE

CHERATITI [v. vol. III, col. 1962]

Negli ultimi anni sulle cheratiti sono stati compiuti considerevoli passi in avanti, non solo per ciò che concerne il loro trattamento, ma anche nella definizione della diversa importanza dei singoli fattori etiologici.

Classificazione e etiopatogenesi

Le c. vengono correntemente classificate, seguendo un criterio topografico, in: centrali, marginali, superficiali, profonde, diffuse o circoscritte (tab. I); tale criterio, affiancato da un'anamnesi accurata e da un meticoloso esame clinico locale e generale, consente tuttora, nella maggior parte dei casi, un corretto inquadramento etiologico e terapeutico della flogosi corneale.

La patogenesi delle c. si diversifica in relazione alla reattività individuale e all'agente etiologico, che può raggiungere la cornea attraverso i vasi ciliari anteriori o posteriori lunghi, l'umore acqueo, i rami corneali del nervo trigemino

TAB. I. CLASSIFICAZIONE TOPOGRAFICA DELLE CHERATITI

Superficiali	ulcerative	diffuse
		circoscritte (centrali o marginali)
	non ulcerative	diffuse
		circoscritte (centrali o marginali)
Profonde	diffuse	
	circoscritte (centrali o marginali)	

TAB. II. CLASSIFICAZIONE ETIOLOGICA DELLE CHERATITI

Infettive	virali clamidiali batteriche micotiche parassitarie	esogene endogene per contiguità
Immunoallergiche	cheratocongiuntivite primaverile infiltrati e ulcere catarrali cheratocongiuntivite flittenulare anelli di Vessely ulcera di Mooren cheratite marginale anafilattica da lenti a contatto associate a malattie della pelle o delle mucose (rosacea, psoriasi, penfigoide, sindrome di Stevens-Johnson) secondarie a malattie generali (collagenopatie, morbo di Crohn, rettocolite ulcerosa)	
Tossiche	da mercurio da arsenico	
Da esposizione (da lagoftalmo)		
Neurotrofiche o neuroparalitiche		
Traumatiche	da agenti fisici	da radiazioni meccaniche
	da agenti chimici	da alcali da acidi da solventi organici da detergenti da gas lacrimogeni da aerosol da farmaci a uso topico (anestetici, antivirali, etc.) da metalli corrosivi
A etiologia sconosciuta	cheratite di Thygeson cheratocongiuntivite limbica superiore di Theodore	

(forme endogene), per contiguità o dall'esterno (forme esogene).

L'etiologia è estremamente varia (tab. II): infettiva, tossica, allergica, da esposizione, neurotrofica o neuroparalitica, traumatica, etc. Tra le forme infettive, i virus, i batteri e i miceti rappresentano gli agenti etiologici più comuni e, in particolare, è ormai ben chiaro che i virus erpetici (*simplex* 1 e 2 e varicella-*zoster*) sono responsabili di circa il 50% delle c. osservabili nei paesi occidentali.

La *c. erpetica*, generalmente dovuta all'*herpes simplex* di tipo 1 (*labialis*), rappresenta una delle maggiori cause di cecità nei paesi industrializzati, e in Italia si calcola un'incidenza di circa 1 caso ogni 1500 abitanti. Inoltre, il 10% dei trapianti corneali viene eseguito per gli esiti cicatriziali invalidanti derivati da pregresse c. erpetiche. L'infezione erpetica della cornea si manifesta con quadri clinici diversi per patogenesi, fisionomia, decorso, prognosi e terapia. L'ulcera corneale dendritica rappresenta la forma più comune e suggestiva per l'etiologia erpetica; essa può rimanere localizzata agli strati superficiali e quindi guarire con esiti modesti, o estendersi in superficie (ulcera a carta geografica), o in profondità (c. disciforme) comportando la formazione di leucomi vascolarizzati invalidanti. Un sintomo ritenuto caratteristico delle c. dovute ai virus erpetici è l'ipoestesia corneale. Le forme superficiali sembrano riferibili all'azione citotossica diretta del virus erpetico sull'epitelio corneale, mentre le forme primitivamente stromali o profonde, sono maggiormente imputabili a una reazione immunoallergica verso i costituenti virali. Nelle c. erpetiche sono comuni le recidive e il deficit dell'immunità cellulomediata.

Diagnosi clinica

I sintomi delle c. si diversificano alquanto in relazione alla sede del processo infiammatorio. L'iperemia pericheratica, il dolore, la fotofobia, la sensazione di corpo estraneo, la diminuzione del *visus* sono, peraltro, i sintomi che il paziente riferisce più comunemente. Il deficit visivo varia in relazione alla sede del processo flogistico essendo più importante nelle forme centrali rispetto a quelle localizzate nella porzione marginale della cornea. In alcuni casi si associano blefarite, iperemia congiuntivale o episclerale, sclerite e, nei casi più gravi, un'intensa reazione infiammatoria nell'umore acqueo, rilevabile con l'esame alla lampada a fessura. La diagnosi di c. si basa sul riconoscimento di tali sintomi, associati a segni caratteristici, quali gli infiltrati o le ulcere corneali rilevabili con una semplice illuminazione focale, o, ancora meglio, con l'esame biomicroscopico. La colorazione con fluoresceina sodica (disponibile in collirio o su striscioline di carta) rende più agevole la diagnosi di ulcera corneale; questa apparirà di colore verde-giallastro se osservata con luce bianca e di colore verde-brillante quando si usa una luce blu-cobalto. La c. disciforme si presenta in sede centrale o paracentrale come un'opacità di aspetto discoide e di colorito bianco-grigiastro che non si colora con fluoresceina e che si accompagna solitamente a una reazione uveale con intorbidamento dell'umore acqueo.

Prognosi

La prognosi delle c. è molto variabile, ma è comunque severa in tutti i casi in cui vi sia stata una marcata compromissione della membrana di Bowman e/o dello stroma corneale per gli esiti cicatriziali che ne derivano. Nelle forme limitate al solo strato epiteliale, la prognosi è solitamente favorevole. Nei casi in cui si sia verificata un'estesa lesione delle cellule endoteliali o dello stroma, essa risulta severa per la possibilità di un edema corneale cronico o di un leucoma.

Terapia

Attualmente il trattamento delle c. si basa sull'impiego di farmaci ad azione antibatterica, antivirale e antinfiammatoria integrato, nei casi in cui essi non abbiano consentito una guarigione soddisfacente dal punto di vista anatomo-funzionale, dalla terapia chirurgica, vale a dire dal trapianto della cornea (cheratoplastica lamellare o perforante). La terapia richiede, oltre al corretto inquadramento etiologico, la giusta valutazione dello stadio evolutivo della malattia. Nelle forme a etiologia virale in fase di attività e, in particolare, nelle c. erpetiche, è necessario l'impiego degli antivirali a uso topico, come, ad es., l'acicloguanosina (aciclovir), la trifluorotimidina (*Triherpin*®) e l'interferone, che hanno ormai sostituito la iododesossiuridina. Nelle c. erpetiche, inoltre, per la frequenza delle recidive e il deficit dell'immunità cellulomediata, studi recenti indicano la possibilità del trattamento sistemico con immunostimolanti, come, per es., gli ormoni timici. Nelle c. da adenovirus, oltre alla terapia locale con antivirali (interferone), può essere opportuno l'impiego di corticosteroidi di superficie, a uso topico, al fine di prevenire la formazione degli infiltrati tardivi caratteristici di queste forme. In generale, i corticosteroidi devono essere impiegati solo quando la le-

sione corneale non sembra riferibile all'azione diretta del virus, ma, piuttosto, alla reazione immunitaria e, comunque, in presenza di un epitelio corneale integro. Essi sono pertanto particolarmente indicati nelle c. stromali e assolutamente vietati in quelle ulcerative. Le c. a etiologia batterica si avvalgono, invece, dell'uso, solitamente locale, di antibiotici, il cui impiego deve essere opportunamente variato sulla base del ceppo batterico responsabile. È pertanto opportuno eseguire un esame colturale, con antibiogramma, del materiale prelevato dall'ulcera corneale.

Nelle c. allergiche, la terapia steroidea è spesso in grado di controllare la fase acuta, ma è comunque sempre necessario tentare di identificare l'etiologia e possibilmente attuare una terapia causale (allontanamento dell'allergene, trattamento desensibilizzante, bonifica di *foci* infettivi, ad es. palpebrali).

I midriatici (atropina, ciclopentolato, tropicamide) sono indicati quando la c. è accompagnata da una reazione uveale; essi hanno lo scopo di decongestionare l'iride e il corpo ciliare, derivandone un effetto analgesico e antinfiammatorio. Devono essere evitati in presenza di ulcere corneali marginali con tendenza alla perforazione e nei pazienti con glaucoma ad angolo stretto.

Bibliografia

Ardouin M., Urvoy M. *et al.*, *Ann. Ther. Clin. Ophtalmol.*, 1981, **32**, 221.
Bloch-Michel E., *Bull. Soc. Ophthalmol. Fr.*, 1984, **10**, 1949.
Duke-Elder S., *System of Ophthalmology*, VIII/2, 1965, Kimpton, London.
Maione M., *Sinopsi di oculistica*, 1970, UTET, Torino.
Pivetti Pezzi P., De Liso F. *et al.*, *Ann. Ophthalmol.*, 1985, **17**, 327.
Pouliquen Y., Colin J., *Bull. Soc. Ophtalmol. Fr.*, Rapp. Ann. Nov. 1983.
Robin J. B., Schanzlin D. J. *et al.*, *Surv. Ophthalmol.*, 1986, **31**, 1.
Scuderi G., *Problemi attuali di fisiopatologia corneale*, in *Atti 55° Congr. S.O.I.*, 1973, Bari.

STEFANO TAMBURI

CHERATOPLASTICA [v. vol. III, col. 1990]

Le gravi alterazioni corneali costituiscono la principale causa di cecità nel mondo. Molti milioni di persone colpiti da tali affezioni potrebbero ottenere un netto miglioramento della propria acuità visiva per mezzo di una cheratoplastica. Nel 1985, solo negli U.S.A. sono stati eseguiti più di 30.000 interventi del genere, di cui 28.926 utilizzando cornee fornite dalla Eye Bank Association of America.

Nonostante tale elevato numero di interventi, si calcola che, sempre negli U.S.A., al 1° genn. 1986, dalle 3500 alle 5000 persone fossero in lista di attesa per una c. Anche se non esistono dati precisi, è lecito ipotizzare che in tutto il mondo possano contarsi a milioni i pazienti in attesa di un trapianto di cornea. La principale causa di tale situazione è da individuare nell'apporto di cornee, notevolmente inferiore alle necessità.

Le indicazioni della c. sono notevolmente mutate negli ultimi 25-30 anni. Negli anni '50, quando il numero degli interventi praticati era esiguo, le indicazioni più frequenti erano costituite dai leucomi da cheratite erpetica, dalla sostituzione di un innesto opacato e dal cheratocono. Le statistiche più recenti (giugno 1984-genn. 1985), sempre di origine statunitense, hanno evidenziato che la principale indicazione per la c. è rappresentata dall'edema corneale secondario a intervento per cataratta. Altre cause frequenti sono rappresentate, nell'ordine, dal cheratocono, dalle cicatrici corneali, dagli esiti di cheratiti, dalla sostituzione di un precedente innesto e dalla distrofia endoteliale di Fuchs. Le c. eseguite in soggetti a basso rischio, cioè con neovascolarizzazione corneale di lieve entità o assente, e che non sono stati sottoposti a precedenti trapianti corneali, presentano una percentuale di successi intorno al 90% (fig. 1). In questi soggetti la principale causa di fallimento tardivo è rappresentata dalla reazione immunitaria, che, talora, nonostante la terapia, porta all'opacamento del lembo innestato.

Numerosi candidati al trapianto presentano, d'altra parte, cornee riccamente vascolarizzate (fig. 2) o hanno subito precedenti trapianti corneali. Tali soggetti vengono classificati come casi ad alto rischio. I 2/3 circa di tali trapianti vanno incontro all'opacamento a causa di reazioni immunitarie entro 2 anni dall'intervento.

Nella terapia del rigetto vengono impiegati i corticosteroidi, l'azatioprina e la ciclosporina e, recentemente, si è sperimentato l'uso di anticorpi monoclonali anti-linfociti T.

Al fine di prevenire gli insuccessi di natura immunitaria, nella c. sono stati impiegati anche i testi di istocompatibilità. In tale campo i pareri sono stati a lungo discordi, ma studi recenti hanno evidenziato che trapianti corneali eseguiti con un accurato abbinamento donatore-ricevente per il sistema antigenico HLA mostrano un'incidenza di reazioni di rigetto nettamente ridotta. Infatti, in 3 anni dal trapianto, un gruppo di pazienti ad alto rischio con 2 o più antigeni HLA in comune con il donatore ha presentato episodi di rigetto nel 18% dei casi a fronte del 39% di rigetti intervenuti nel gruppo che non aveva subito tale selezione.

La ricerca della compatibilità immunitaria fra donatore e

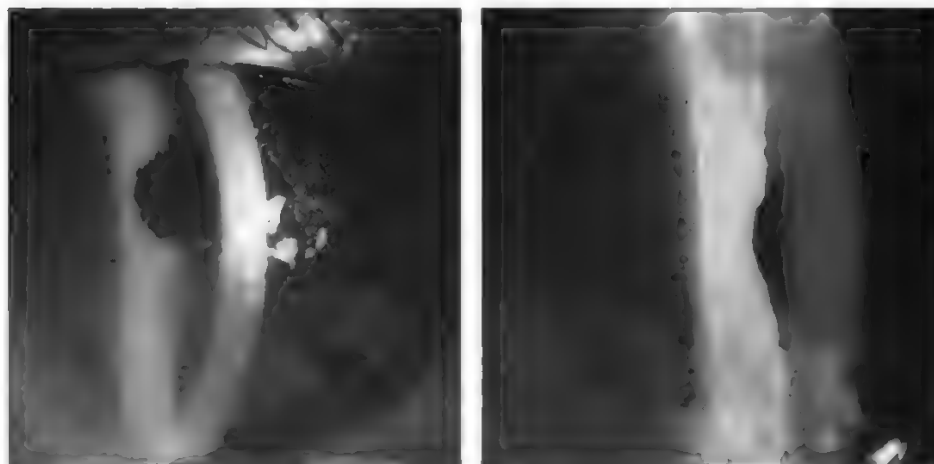
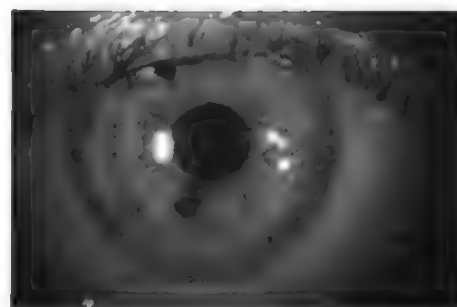
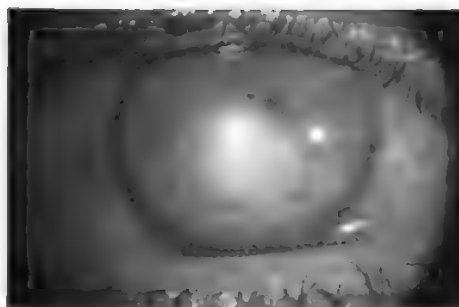



Fig. 1. C. perforante a basso rischio prima (*a sinistra*) e dopo (*a destra*) l'intervento in un caso di distrofia corneale a graticciata.

Fig. 2. C. perforante ad alto rischio eseguita in un caso di leucoma corneale riccamente vascolarizzato. L'aspetto prima (*a sinistra*) e dopo (*a destra*) l'operazione. Donatore e ricevente sono stati selezionati in base alla loro affinità secondo il sistema HLA.

ricevente richiede un lasso di tempo di diverse ore ed è attualmente praticabile grazie all'affidabilità e alla diffusione dei sistemi di conservazione delle cornee in mezzo di coltura a + 4 °C. Infatti, il liquido di Mc Carey-Kaufman (M-K) e il liquido di Mc Carey-Kaufman Modificato (M M-K) consentono un'ottima conservazione dei lembi corneali fino a 72 h; tale lasso di tempo può arrivare fino a 16 giorni se si utilizza un nuovo mezzo di coltura contenente condroitinsolfato (K-Sol). La possibilità di estendere l'intervallo fra il decesso del donatore e il trapianto, derivante dalle nuove tecniche di conservazione, permette inoltre di effettuare le ricerche necessarie per escludere un'eventuale contaminazione dei lembi, soprattutto da HIV (*Human Immunodeficiency Virus*).

Recentemente hanno conosciuto particolare interesse e diffusione alcuni tipi di c. lamellari tendenti a modificare la curvatura anteriore della cornea, e quindi la refrazione oculare. Tali tecniche chirurgiche, definite *c. refrattive*, comprendono la *cheratomileusi*, nella quale un disco prelevato dalla porzione anteriore della cornea del paziente è tornito mediante un tornio congelatore e quindi suturato *in situ*; l'*epicheratofachia*, nella quale un lenticolo proveniente da un donatore umano è tornito e quindi suturato al di sopra della cornea disepitelizzata del paziente (fig. 3) e la *cheratofachia*, nella quale un lenticolo sintetico, o proveniente da un donatore umano, è posto all'interno dello stroma corneale del paziente.

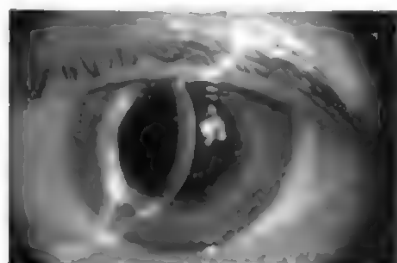



Fig. 3. Epicheratofachia ipermetropica in un paziente afachico.

Bibliografia

Brightbill F. S., *Corneal Surgery Theory, Technique and Tissue*, 1986, Mosby, St. Louis.
Casey T. A., Mayer D. J., *Corneal Grafting. Principles and Practice*, 1984, Saunders, Philadelphia.
Ippoliti G., Fronterré A., *Haematologica*, 1987, **72**, 55.
Leibowitz H. M., *Corneal Disorders. Clinical Diagnosis and Management*, 1984, Saunders, Philadelphia.
Lindstrom R. L., *N. Engl. J. Med.*, 1986, **315**, 57.
Smolin G., Thoft R. A., *The Cornea. Scientific Foundation and Clinical Practice*, 1983, Little, Brown & Co., Boston.

ALDO FRONTERRÉ

CHERNOBIL, INCIDENTE DI: V. ATOMICA ENERGIA, LESIONI DA*.

CHETANSERINA: V. KETANSERINA*.

CHETOCONAZOLO: V. ANTIMICOTICI*; KETOCONAZOLO*.

CHILOTORACE

F. *chylothorax*. - I. *chylothorax*. - T. *Chylothorax*. - S. *quilotórax*.

SOMMARIO

Definizione

Col termine *chilotorace* s'intende, in senso stretto, la raccolta di linfa nel cavo pleurico; esso può costituire un'affezione rapidamente cachettizzante a evoluzione infausta ove non s'intervenga in modo tempestivo e risolutivo.

Patogenesi

La patogenesi del c. è generalmente correlata con la *rottura di un collettore linfatico* del torace e successiva perdita di linfa che si accumula nel cavo pleurico. Se il collettore è di piccolo calibro o la perdita modesta, il liquido può essere agevolmente rimosso dai sistemi di drenaggio della pleura viscerale, senza alcuna manifestazione clinica. Più raramente il c. può prodursi *per inversione del flusso* nel sistema linfatico mediastino-polmonare, in casi di neoplasia o per blocco del dotto toracico alla sua radice per processi espansivi del pancreas (tumori, pancreatite cronica); in quest'ultimo caso il versamento è quasi sempre a sinistra.

Etiologia

L'etiologia del c. riconosce diverse cause, riassumibili in 3 gruppi: spontaneo, traumatico, iatrogeno.

Chilotorace spontaneo

Il *c. spontaneo*, o apparentemente tale, è generalmente di *origine displasica*, ma può derivare anche *da neoplasie* che interessano il dotto toracico o altre grosse vie di drenaggio mediastinico; più raramente la causa rimane *sconosciuta* (c. idiopatico).

a) *C. di origine displasica*: è di gran lunga più frequente nell'infanzia, ma lo si può ritrovare anche nell'adulto, ove sopraggiungano meccanismi che si comportino da concausa (microtraumi, flogosi polmonare), in soggetti portatori di displasia clinicamente silente.

Le displasie più comuni sono di pertinenza del dotto toracico, di suoi affluenti, o di altri collettori mediastinici. L'anomalia di più frequente riscontro è costituita dal *linfangioma*, il quale può interessare il dotto toracico, vari collettori intramediastinici o i collettori linfatici della base

Fig. 1. C. dovuto a linfangioma del mediastino anteriore. Il dotto toracico è integro: l'opacizzazione delle sacche displasiche è stata ottenuta con la tecnica della «linfografia sbarrata».

del collo. Il linfangioma può essere costituito da una sacca unica, da sacche multiple (fig. 1) o da una rete complessa di ectasie linfatiche. Altre cause su base malformativa sono costituite da: agenesia, aplasia, ipoplasia o atresia del dotto toracico; fistole linfopleuriche; cisti solitaria del dotto toracico; sindrome di Gorham (fig. 2) (v. GORHAM, SINDROME DI*); timo anulare. La patogenesi del c. in caso di displasia è sempre correlata con la rottura della sacca linfatica preesistente: ne consegue una *raccolta di linfa* o *chiloma* a sede generalmente intramediastinica; tale raccolta, sotto l'azione triptica degli stessi enzimi contenuti nella linfa, si apre nel cavo pleurico e lo inonda.

La linfa pura, nonostante il suo ricco contenuto proteico, non coagula mai; il raro riscontro di placche di fibrina può essere correlato con processi flogistici sopraggiunti e rappresenta comunque una fase transitoria, tenuto conto della loro rapida dissoluzione.

La coesistenza di chiloperitoneo nelle forme di c. rapidamente recidivante, come, ad es., nel c. congenito, deve far sospettare un grave coinvolgimento del dotto toracico (fig. 3).

b) *C. di origine neoplastica*: neoplasie della regione retroperitoneale alta (pancreatica, renale, surrenalica), come pure un tumore del mediastino posteriore o del solco superiore del polmone di sinistra, possono essere causa di infiltrazione o compressione del dotto toracico con blocco linfatico e conseguente tentativo di compenso da parte di circoli collaterali; in questi casi il c. rappresenta una manifestazione collaterale più o meno vistosa.

c) *C. da causa ignota o c. idiopatico*: è di rara osservazione. Esso è generalmente correlato con microtraumi o manovre brusche di flessoestensione o torsione del tronco con rottura misconosciuta di collettori affluenti al dotto toracico (fig. 4).

Non si può escludere la preesistenza di anomalie congenite anche di poco conto e non documentabili.

Chilotorace traumatico

Si verifica per rottura del dotto toracico o di altri collettori in occasione di traumi aperti o chiusi del torace e/o dell'addome. Le osservazioni di c. traumatico, specialmente nella forma da trauma chiuso, sono in aumento, correlate soprattutto con l'infortunistica stradale (fig. 5). Statisticamente interessa con maggior frequenza l'emitorace di destra con un rapporto 3:1. In occasione di trauma aperto l'insorgenza è pressoché immediata, mentre nel trauma chiuso risulta molto più lenta; in questi casi la comparsa di un versamento può essere erroneamente interpretata.

Chilotorace iatrogeno

Presenta un'incidenza in rapida ascesa, correlata con l'aumentato ricorso a manovre invasive in ambito toracico, sia a scopo diagnostico che terapeutico. Si tratta generalmente di raccolte quantitativamente modeste e senza rilevanza clinica (fig. 6), tali da passare inosservate o non riconosciute nella loro natura chilosa, il più delle volte interpretate come «versamenti reattivi». Raramente si tratta di versamenti abbondanti, correlati con complicanze di complessi interventi di chirurgia toracica. Le occasioni etiologiche più frequenti sono costituite da interventi dell'area: cardiovascolare, esofagea, mediastinica in generale, diaframmatica, pleuropolmonare, cervicale, costovertebrale.

Fra le cause iatrogene vanno annoverate: linfoadenecto-

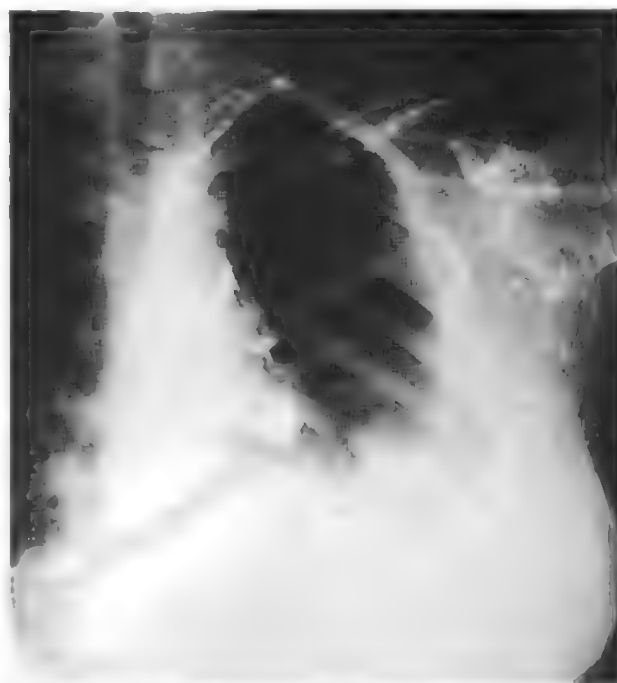
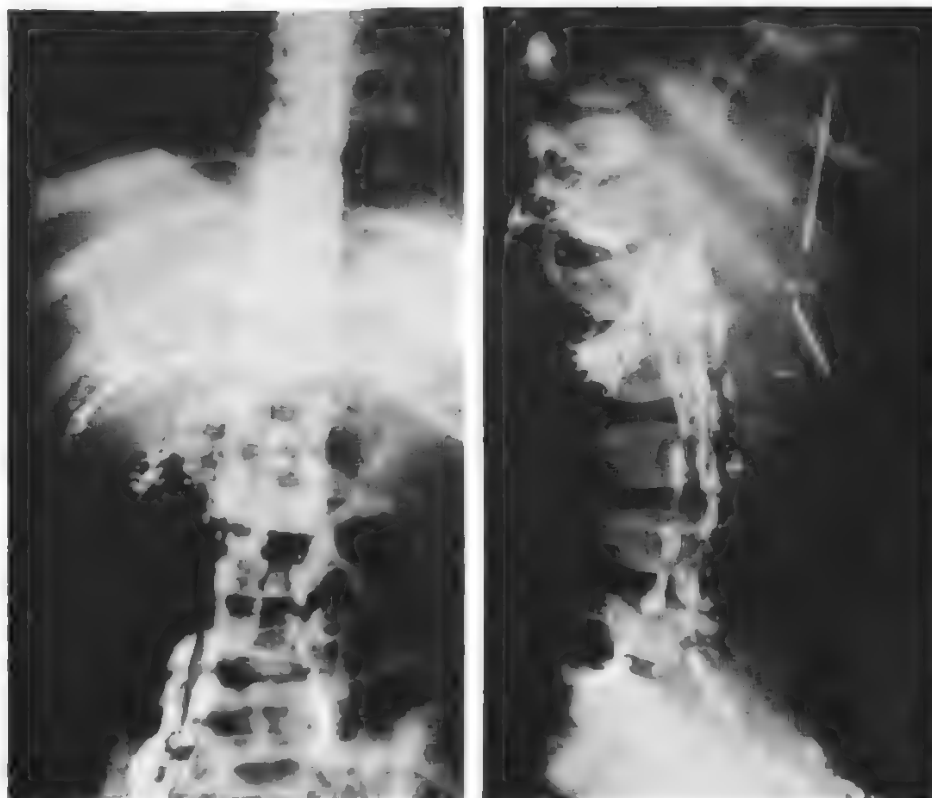



Fig. 2. La «sindrome di Gorham» è perfettamente definita mediante la linfografia: si notano il c., il linfangioma mediastinico che si estende senza soluzione di continuità alle strutture ossee della spalla, e le estese lisi ossee (ossa «fantasma»).

Fig. 3. In questo caso di chiloperitoneo e c. congenito la linfografia documenta l'assenza del dotto toracico (*a sinistra*) e mostra il drenaggio linfatico dell'addome verso il torace tramite il legamento epatico (*a destra*).

mia (fig. 6), biopsie linfonodali, pleuroscopia, aortografia diretta.

Diagnosi

La *diagnosi* del c. raramente nasce da un sospetto clinico specifico; essa si basa in genere sulla dimostrazione radiografica casuale di un «versamento pleurico» la cui natura chilosa viene chiarita con la toracentesi.

Caratteristiche fisicochimiche del liquido pleurico nel chilotorace. – Il liquido appare di color latte, più raramente rosato o giallo, imputrescibile e incoagulabile; la densità è compresa fra 1007-1020; contiene: albumina (2-7 g%), grassi (3-4 g%); glicoso (0,20-0,80 g%), sali in quantità vicina a quella del siero. L'esame microscopico rileva grassi in finissima emulsione. L'esame citologico mostra netta prevalenza di linfociti, rari polinucleati; il riscontro di emazie e/o di cellule neoplastiche è correlato con l'etiologia del versamento.

Fanno parte della fase diagnostica l'accertamento dell'entità e della distribuzione e la tendenza alla recidiva del c. accertato. La ricerca dell'etiologia e del meccanismo patogenetico è fondamentale per l'impostazione terapeutica. A questo scopo risulteranno utili i dati anamnestici, l'obiettività clinica e, soprattutto, la diagnostica e il monitoraggio per immagini.

La *diagnostica per immagini* si avvale di diverse metodologie non invasive (radiografia del torace, ecografia, T.A.C.) o gravate da un modesto grado di invasività (linfografia).

La *radiografia standard del torace* rappresenta quasi sempre la prima documentazione del versamento pleurico e anche il mezzo più comune e sufficiente per il monitoraggio della successiva evoluzione del c., qualunque ne sia il trattamento. L'aspetto radiologico è correlato con la quantità di liquido presente nel cavo pleurico, con la sua distribuzione e con la sua localizzazione, in caso di forme saccate. Unitamente al versamento pleurico la radiografia fornisce utili informazioni sullo stato del parenchima collassato e sulla coesistenza di altre alterazioni dello stesso parenchima, del mediastino, della gabbia toracica: in questo senso la radiografia può risultare sufficiente per un giudizio diagnostico, etiopatogenetico e per valutare il grado di estensione delle lesioni correlate col c. (fig. 2).

Fig. 4. C. definito «idiopatico» in un giovane militare: la linfografia mostra la rottura di due collettori intercostali (*frecce*) affluenti al dotto toracico (origine traumatica?).

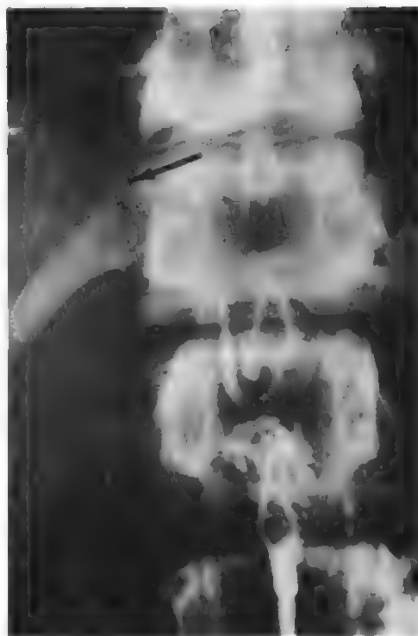



Fig. 5. C. traumatico: la linfografia dimostra con molta accuratezza la sede della fistola linfopleurica (*freccia grande*) e l'entità del versamento: la sostanza di contrasto, iniettata sui linfatici del dorso dei piedi, fuoriesce dal bulbo di drenaggio posto nel cavo pleurico (*freccia piccola*). Le immagini facilitano il monitoraggio del trattamento conservativo mediante nutrizione parenterale totale.

Fig. 6. C. iatrogeno di modesta entità. 1) Area della fistola linfopleurica dopo intervento di linfoadenectomia a scopo diagnostico. 2) Piccola raccolta di linfa opaca nello sfondato pleurico posterolaterale.

La *tomografia convenzionale*, tenuto conto della semplicità di esecuzione e del suo basso costo, può integrare, in alcuni casi, i dati forniti dal radiogramma standard e può fornire dettagli molto fini e preziosi in corso di linfografia.

L'*ecotomografia*, attraverso le finestre acustiche fornite dal fegato, dalla milza, dagli spazi intercostali, dal giugulo, può dare informazioni di grande rilevanza nelle seguenti circostanze: dimostrazione di versamenti di piccole entità; documentazione della posizione del diaframma nei versamenti abbondanti; rappresentazione corretta di versamenti saccati; diagnostica differenziale tra formazioni cistiche e solide a localizzazione mediastinica, sopraclaveare, parietale. La metodologia viene utilizzata particolarmente nei piccoli pazienti.

La *tomografia assiale computerizzata* (T.A.C.), rappresenta l'esame di seconda istanza (dopo la radiografia del torace) oggi più usato. Le sue caratteristiche di *specificità* (misure di densità del liquido) e di *risoluzione spaziale* costituiscono motivazioni ritenute sufficienti per enfatizzarne l'impiego. Inoltre, la T.A.C. può contribuire in modo determinante alla documentazione di eventuali displasie linfatiche cistiche del mediastino responsabili del versamento.

Peraltro vogliamo rimarcare alcuni limiti della metodica: in primo luogo va detto che la scoperta del versamento appartiene alla radiografia del torace e che la densitometria è solo orientativa per una raccolta chilosa la cui natura va sempre precisata con toracentesi; la seconda osservazione si riferisce all'incapacità della T.A.C. di precisare il «punto di rottura» delle strutture linfatiche, fonte di linforragia; questo difetto rende la metodica inutile rispetto all'esigenza di una decisione terapeutica di tipo chirurgico; infine, la T.A.C. presenta un costo eccessivo per il monitoraggio del c. rispetto alla radiografia del torace, sebbene questa sia limitata da una bassa risoluzione spaziale. In sostanza riteniamo che l'uso della T.A.C. non sia indispensabile né per la diagnosi né per il *follow-up* del c., senza misconoscere il suo prezioso apporto nell'individuazione e definizione topografica di eventuali alterazioni displasiche di tipo cistico sia del mediastino che della parete toracica.

La *linfografia* ha contribuito in modo determinante alla comprensione del meccanismo patogenetico del c., specialmente del tipo «spontaneo».

Essa rappresenta ancor oggi la metodica più affidabile e più precisa per la localizzazione e identificazione del «punto di rottura» del collettore o della struttura, nonché per la

valutazione dell'entità della linforragia: la qual cosa è determinante per la decisione terapeutica. L'intervento chirurgico, qualunque esso sia, risulta enormemente facilitato dalle indicazioni provenienti dalla linfografia. Spesso la metodica si rivela determinante anche per la valutazione etiologica e patogenetica, come ampiamente documentato nella letteratura e anche nelle immagini riprodotte nella presente voce. Si sottolinea, in particolare, il vantaggio offerto dalla *linfografia sbarrata*, che si è rivelata preziosa per l'identificazione di alterazioni displasiche (figg. 1 e 2) e per la dimostrazione della ricchezza di circoli collaterali esistenti nel mediastino e della facilità con cui il circolo linfatico inverte la corrente sia nella rete mediastinica che in quella polmonare.

La *linfografia sbarrata* è una variante tecnica apportata alla comune linfografia per via pedidia: essa consiste nel bloccare temporaneamente il dotto toracico allo sbocco durante la fase di opacizzazione mediante compressione esterna, in modo tale da provocare per reflusso una opacizzazione retrograda dei collettori linfatici mediastinici normalmente affluenti al dotto toracico; la manovra consente di documentare sempre in modo eccellente il dotto toracico e, in una elevata percentuale di casi, altre vie linfatiche intramediastiniche.

La linfografia ha consentito in alcuni casi la documentazione *in vivo* della rete linfatica dell'interstizio polmonare, opacizzata controcorrente, a dimostrazione del meccanismo fisiopatologico responsabile del c.

In nessun caso la T.A.C. può fornire i dati funzionali né i dettagli morfologici offerti dalla linfografia.

Secondo la nostra esperienza, confortata anche dai dati della letteratura, la radiografia standard del torace e la linfografia costituiscono il pilastro della diagnostica per immagini nella definizione del c., mentre tutte le altre metodologie sono da considerare complementari. Il modesto grado di invasività della linfografia a fronte dei vantaggi sopra dimostrati non può essere considerato un motivo valido di esclusione della metodica.

La *linfografia è controindicata* nei casi accertati di intolleranza alla sostanza di contrasto e nell'insufficienza cardiorespiratoria acuta o cronica di grado elevato, tenuto conto della possibile embolizzazione dei capillari polmonari da parte dell'olio iodato.

La *linfoscintigrafia* e la *tomografia a risonanza magnetica nucleare* (TRMN) prospettano a tutt'oggi un ruolo marginale nella diagnostica del c. tenuto conto dei risultati alquanto grossolani e imprecisi offerti dall'*imaging* che ne deriva. Risultano peraltro promettenti i continui progressi della risonanza magnetica; la semplicità tecnica propria della linfoscintigrafia può consigliarne l'impiego nei casi in cui risulti sconsigliata la linfografia.

Terapia

La terapia del c. si propone come primo obiettivo quello di limitare o annullare la perdita in calorie, elettroliti e proteine indotta dalla linforragia.

Il secondo obiettivo è quello di evitare le complicanze (collasso e incarcerazione del polmone, infezioni, fibrosi polmonare).

Questi obiettivi vengono raggiunti con un *trattamento medico* o «conservativo»: esso si fonda sulla «nutrizione parenterale totale», volta a compensare le perdite e a ridurre il flusso globale di linfa, e sull'evacuazione del c. attraverso toracentesi ripetute o meglio con drenaggio a permanenza, in blanda aspirazione continua che assicuri la completa espansione del polmone. Il trattamento conservativo, mantenuto fino a interruzione completa del flusso, assicura generalmente un completo successo nei casi sostenuti da cause non gravi.

Là dove il trattamento medico prospetti un insuccesso o la perdita di linfa si riveli abbondante (superiore a 1 l/giorno nell'adulto), s'impone un *trattamento chirurgico*, dopo accurata valutazione dell'etiologia e della sede della fistola linfopleurica.

La tecnica operatoria è variabile: essa ha l'obiettivo di chiudere la fistola e rimuovere, se possibile, la causa che l'ha determinata, liberando completamente il polmone. L'intervento viene condotto per toracotomia laterale sul lato del versamento o, in caso di c. bilaterale, sul lato di destra. Il reperimento intraoperatorio del dotto toracico nel mediastino posteriore è facilitato da una preventiva somministrazione di blu di metilene e/o grassi. I dettagli tecnici dell'intervento variano a seconda della sede anatomica della lesione, del calibro del vaso interessato, e soprattutto della causa che l'ha determinata.

I risultati del trattamento chirurgico sono generalmente favorevoli, fatta esclusione per le forme sostenute da neoplasie.

Va ricordato che il ricorso al trattamento chirurgico è diminuito col perfezionarsi del trattamento medico e, segnatamente, con la possibilità di ricorrere alla nutrizione parenterale totale anche per periodi di diverse settimane.

Bibliografia

Battezzati M., Donini I., *Il sistema linfatico nella pratica clinica*, 1967, Piccin, Padova.
Cariati E., *La linfostasi*, 1978, Piccin, Padova.
Eschapasse H., *Le traitement moderne des chylothorax. Meeting Internazionale di aggiornamento in chirurgia toracica, 3-8, 1988*, CIC Ed. Internazionali, Roma.
Gamsu G., Stark D. D. *et al.*, *Radiology*, 1984, **151**, 709.
Ngan H., Wong J., *Br. J. Radiol.*, 1988, **61**, 1032.
Pedicelli G., Daddi G. *et al.*, *Ann. Radiol.*, 1980, **23**, 594.
Pedicelli G., Mattia P. *et al.*, *J.A.M.A.*, 1984, **11**, 1449.
Pedicelli G., Pedicelli C. *et al.*, *Mediastinal Lymphography*, in *Proc. 7° Int. Congr. of Lymphology, Florence 1979*, 1981, Avicenum Czechoslovak Medical Press, Prague.
Vecchioni R., Cordiano C., D'Amico D., *Il chilotorace*, 1973, Piccin, Padova.
Watts M. A., Gibbons J. A., Aaron B. L., *Ann. Thorac. Surg.*, 1982, **34**, 324.

GIOVACCHINO PEDICELLI E FAUSTO BRUNI

CHIMOPAPAINA: V. COLONNA VERTEBRALE*; ERNIA DEL DISCO*.

CHINOLONI

F. *quinolones*. - I. *quinolones*. - T. *Chinolone*. - S. *quindonos*.

SOMMARIO

Definizione e generalità

I chinoloni [c.] sono una famiglia di chemioterapici di sintesi, dotati di attività antimicrobica, che va assumendo una rilevanza clinica sempre maggiore in campo infettivologico.

Il capostipite di questo gruppo di farmaci, dotati di una struttura chimica molto simile (fig. 1) è l'ac. nalidissico, sintetizzato negli anni '60, cui hanno fatto seguito altre molecole (ac. oxolinico e ac. piromidico) dalle analoghe caratteristiche. Questi farmaci (detti anche «c. di prima generazione») sono contraddistinti da uno spettro d'azione limi-

- aumenta l'efficacia contro Gram –

- allarga lo spettro per Gram +

- allarga lo spettro a *Pseudomonas aeruginosa*

nucleo comune

R_1 e R_2: catene laterali varie che caratterizzano i singoli composti

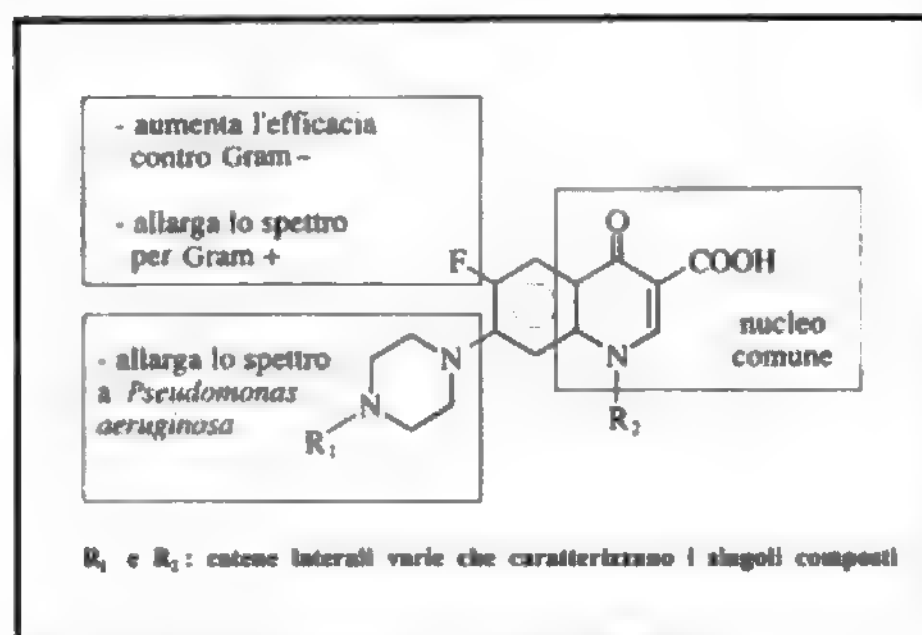



Fig. 1. Rapporto tra struttura e attività dei nuovi c.

tato ad alcuni enterobatteri gramnegativi aerobi, da una scarsa diffusibilità tessutale e da una rapida consistente eliminazione urinaria, cosicché sono impiegati come antisettici delle vie urinarie. La manipolazione molecolare di questi farmaci ha portato successivamente alla sintesi dei cosiddetti c. «di seconda generazione», rappresentati da: ac. pipemidico, cinoxacina, flumechina, rosoxacina, acrosoxacina. Essi sono caratterizzati da uno spettro d'azione lievemente più ampio dei loro capostipiti, includendo nel loro spettro alcuni batteri grampositivi e alcuni ceppi di *Pseudomonas*. Anch'essi, però, mantengono una scarsa diffusibilità tessutale e non sono quindi idonei a un impiego nel trattamento di infezioni al di fuori del tratto urinario. Un decisivo passo avanti si è compiuto agli inizi degli anni '80 con la sintesi di un nuovo gruppo di c. (cosiddetti «di terza generazione»), i *fluorochinoloni*, il gruppo più interessante di questa numerosa famiglia, su cui soffermeremo la nostra attenzione. Esso sta via via arricchendosi di nuovi composti, man mano che l'industria farmaceutica completa gli studi necessari per un loro impiego clinico, e comprende a tutt'oggi i seguenti principi attivi: norfloxacina, ciprofloxacina, ofloxacina, pefloxacina, enoxacina, amifloxacina, fleroxacina e rufloxacina.

Meccanismo e spettro d'azione

I fluorochinoloni si caratterizzano per uno spettro d'azione ancora più ampio rispetto a quelli di seconda generazione (praticamente uno dei più ampi tra tutti i farmaci antinfettivi) e per caratteristiche cinetiche tali che ne consentono (almeno per alcuni di essi, quali ciprofloxacina, ofloxacina e pefloxacina) l'impiego nel trattamento di infezioni sistemiche.

Il meccanismo d'azione di questi farmaci sembra essere simile e, anche se ancora non ben conosciuto, sembra ricondursi a un'inibizione dell'enzima DNA-girasi con conseguente blocco della replicazione del DNA nei batteri sensibili.

Lo spettro d'azione dei c. di terza generazione, come detto, è tra i più ampi conosciuti, andando dagli stafilococchi (inclusi i meticillinoresistenti e i coagulasinegativi) alle enterobatteriacee e allo *Pseudomonas*.

Solo l'attività *in vitro* contro gli streptococchi non è altrettanto ottimale, ma la rilevanza clinica di tale dato non sembra così importante. Inclusi nello spettro dei fluorochinoloni sono pure alcuni importanti patogeni intracellulari, quali clamidie, micoplasmi, legionelle, brucelle e micobatteri (*Mycobacterium avium* e *M. tuberculosis*). Resistenti vanno invece considerati i cocchi anaerobi, clostridi e batteroidi. Oltre che dall'ampio spettro antibatterico, i nuovi c. risultano caratterizzati anche da altre interessanti proprietà. Essi risultano infatti attivi nei confronti di batteri resistenti agli aminoglicosidi e ai betalattamici, sono dotati di rapida e intensa attività battericida, risparmiano la normale flora microbica intestinale streptococcica e anaerobica; non sembrano selezionare mutanti con resistenza plasmidemediata, mentre, stando ai dati attuali, la frequenza della resistenza da mutazioni risulta bassa. Come si vede, trattasi di farmaci potenzialmente utilizzabili per una grande varietà di infezioni, ma per i quali va definita una razionale scelta terapeutica.

Impieghi terapeutici

Introduzione

L'esperienza clinica accumulata sino a oggi per i diversi composti citati è già sufficiente per alcuni (ciprofloxacina, pefloxacina, ofloxacina), meno per altri (enoxacina), ma va rapidamente allargandosi. Le indicazioni terapeutiche più avanti discusse fanno comunque riferimento soprattutto alla ciprofloxacina, quella su cui si ha la più vasta messe di dati clinici comparativi e che risulta perciò il farmaco meglio studiato sinora.

I nuovi c. sono stati impiegati con successo in un'ampia varietà di infezioni che va dalle infezioni delle vie urinarie (complicate e non), alle infezioni trasmesse sessualmente, a quelle intestinali, respiratorie, cutanee e sottocutanee e osteoarticolari. La quasi totalità di tali studi, molti dei quali comparativi, ha dimostrato come detti farmaci siano in grado di portare a guarigione una percentuale di pazienti almeno sovrapponibile a quella ottenibile con il miglior trattamento standard disponibile, con il vantaggio anche di un'ottima tollerabilità. Al di fuori dello spettro clinico di questi farmaci (perlomeno in monoterapia) vanno invece considerate le infezioni miste, potenzialmente causate da anaerobi, quali infezioni intraddominali, delle vie biliari e ginecologiche. Per altre infezioni, quali meningiti ed endocarditi, mancano dati sufficienti per esprimere un giudizio, sia pur preliminare.

Sulla base di questi dati sarebbe però erroneo ritenere la ciprofloxacina (o altro c.) farmaco di scelta nelle indicazioni citate: infatti, come per ogni nuovo farmaco antibatterico, la scelta deve basarsi su considerazioni che vadano al di là del semplice spettro d'azione e che tengano conto dei reali vantaggi apportati dai nuovi farmaci rispetto a quelli già disponibili, nonché della necessità di preservare tali nuove potenzialità per i pazienti che realmente ne necessitano: vedere, cioè, il nuovo farmaco in una prospettiva d'impiego terapeutico di anni. Di qui l'opportunità di considerare con attenzione, per le indicazioni citate, il ruolo terapeutico realmente innovativo dei nuovi c., in modo da utilizzarli in modo razionale.

Infezioni delle vie urinarie

È difficile pensare a un impiego routinario dei nuovi c. fluorurati per le infezioni extraospedaliere, causate, nella stragrande maggioranza, da germi sensibili ad antibiotici ancor oggi da ritenere di scelta (quali amoxicillina, cefalexina, cotrimossazolo). Tale indicazione è più frequentemente giustificabile per le infezioni nosocomiali, spesso complicate e causate da germi resistenti, non solo ai più comuni antibatterici citati, ma spesso anche agli aminoglicosidi e alle più recenti cefalosporine. In particolare, sino all'avvento dei c. fluorurati (inclusa la norfloxacina) non vi era nessun farmaco somministrabile per via orale attivo contro un frequente patogeno ospedaliero qual è lo *Pseudomonas aeruginosa*. I vantaggi offerti dai nuovi c. rispetto ad altri farmaci in queste infezioni non stanno solo nella via di somministrazione orale e nell'attività contro germi poliresistenti, ma anche nella capacità di risolvere forme batteriemiche, nella rapidità con la quale l'infezione viene in genere dominata e nel fatto che essi non sembrano causare resistenza crociata con altri antibiotici o selezionare batteri con plasmidi. Ciò è particolarmente importante se si pensa che questi pazienti hanno, in genere, infezioni ricorrenti che richiedono trattamenti frequenti. Anche le prostatiti

causate da enterobatteriacee sono sicuramente un'altra possibile indicazione dei nuovi c.

Infezioni trasmesse sessualmente

Malattie, quali gonorrea, uretriti non gonococciche e cancroide, anche se poco frequenti nel mondo occidentale, costituiscono ancor oggi seri problemi infettivologici in numerosi paesi. Ciò che preoccupa è soprattutto l'aumentata frequenza di resistenza ai più comuni antibiotici. È quanto accade, ad es., per la *Neisseria gonorrhoeae*; in questi casi la ciprofloxacina costituisce una valida alternativa alla terapia parenterale (con ceftriassone), altrimenti necessaria. La stessa cosa non può dirsi però nei confronti di tetracicline e/o eritromicina e/o rifampicina, farmaci di scelta nelle uretriti da *Chlamydia* o *Ureaplasma*, ove i vecchi farmaci rimangono di prima scelta perché probabilmente più efficaci.

Infezioni gastrointestinali

Anche se i nuovi c. risultano attivi contro tutti gli agenti patogeni più frequenti in grado di causare diarrea (quali *E. coli*, shigelle, salmonelle, *Campylobacter*, *Yersinia*, *Vibrio paracholerae*) e si sono dimostrati clinicamente assai efficaci, vanno riservati al trattamento delle sole infezioni causate da ceppi multiresistenti. Da sottolineare la possibilità di eradicare l'infezione in portatori cronici di *Salmonella typhi* offerta dalla ciprofloxacina.

Infezioni dell'apparato respiratorio

È, questa, un'area controversa nello spettro clinico di azione dei nuovi c. Infatti, se nelle infezioni delle alte vie (orecchio, naso, gola, trachea, grossi bronchi) non esiste reale necessità di impiego di questi nuovi farmaci (amoxicillina ed eritromicina rimangono i farmaci di scelta), più controverso è il problema delle infezioni delle basse vie respiratorie. In questo caso gli agenti infettivi di più comune riscontro nelle forme non nosocomiali (streptococchi, *Haemophilus*, micoplasma) sono infatti usualmente sensibili sia ai vecchi antibiotici di prima scelta (amoxicillina, eritromicina) che ai nuovi c. Va tenuto però presente che le concentrazioni di questi ultimi, necessarie, ad es., a inibire lo *Streptococcus pneumoniae* o quello *pyogenes* sono più elevate di quelle necessarie con l'ampicillina o l'eritromicina e come alcune forme di polmonite (ad es., da inalazione) sono al di fuori dello spettro clinico dei c. Anche se usati con successo per queste indicazioni, essi, perciò, non presentano alcun vantaggio reale di fronte a eventuali difficoltà. A tal proposito, va ricordata la possibile interazione con farmaci spesso utilizzati nelle infezioni respiratorie. I c. possono infatti causare un'elevazione dei livelli plasmatici di teofillina, con conseguente possibile tossicità. È difficile pensare a una loro diffusa utilizzazione per questa indicazione, con 2 importanti eccezioni: le infezioni causate da germi gramnegativi (ad es., *Klebsiella* o *Pseudomonas*), in pazienti ospedalizzati e/o con malattie croniche polmonari, ripetutamente sottoposti a trattamenti antimicrobici; la fibrosi cistica.

Nel primo caso trattasi, in genere, di germi sensibili solo a farmaci somministrabili per via parenterale (cefalosporine di 2ª o 3ª generazione, ureidopenicilline o aminoglicosidi) e perciò i c. rappresentano un'ovvia vantaggiosa alternativa, data la possibilità di somministrazione orale; nel secondo caso, invece, è lo *Pseudomonas* l'agente etiologico più frequente, imponendo, anche, in questo caso, il ricorso ai nuovi betalattamici o agli aminoglicosidi. L'impiego della ciprofloxacina si è dimostrato estremamente utile nei pazienti con fibrosi cistica, ma va sottolineato come esso non possa essere considerato per un uso protratto domiciliare, come si sarebbe portati a fare data la facilità di somministrazione, pena l'insorgenza di resistenze. Esso va invece inserito utilmente negli schemi di trattamento «a rotazione», che, in genere, includono aminoglicosidi, piperacillina, ceftazidima e aztreonam, o in quelli di combinazione con un betalattamico. Anche con i c. le resistenze sono però frequenti (frequentemente lo è *Pseudomonas cepacia*) e l'eradicazione dell'agente infettivo non è quasi mai ottenuta malgrado la buona risposta clinica del paziente.

Osteomieliti

Con l'eccezione delle osteomieliti acute ematogene, facilmente trattabili con i farmaci già a nostra disposizione, il trattamento delle forme post-traumatiche o croniche rappresenta un importante campo di applicazione dei nuovi c. Il trattamento di queste forme è infatti, in genere, lungo (mesi), richiede la somministrazione di farmaci per via parenterale (a causa degli agenti etiologici più frequentemente implicati, quali stafilococchi e *Pseudomonas*) e spesso richiede perciò un'ospedalizzazione protratta. I nuovi c. somministrabili *per os* e dotati di spettro d'azione e caratteristiche cinetiche ideali, vengono teoricamente ad apportare, ove usati in modo mirato, un sostanziale miglioramento e una semplificazione agli usuali schemi terapeutici impiegati in queste condizioni morbose. I dati disponibili non sono numerosi, ma assai confortanti, sia sul versante dell'efficacia che su quello della tollerabilità.

Altre possibili indicazioni

a) *Decontaminazione selettiva nei pazienti neutropenici*. – La presenza di una profonda e persistente neutropenia ($< 100/mm^3$) quale si ha in corso di chemioterapia nei pazienti, leucemici o sottoposti a trapianto di midollo, pone il paziente neutropenico ad altissimo rischio di infezioni batteriche a partenza endogena (cute e mucose). L'impiego della norfloxacina o della ciprofloxacina in questi pazienti, a scopo profilattico, si è dimostrato utile nel ridurre il numero delle infezioni da gramnegativi, ma non di quelle da grampositivi. Il loro impiego va però contenuto ai casi strettamente necessari per ridurre al minimo il rischio di selezionare mutanti resistenti.

b) *Sepsi di origine sconosciuta*. – Può spesso accadere di dover iniziare un trattamento antimicrobico in un paziente grave prima di aver documentato la natura dell'infezione. Trattasi, in genere, di pazienti anziani e/o ospedalizzati per i quali esistono numerose cause predisponenti all'infezione e malattie concomitanti che rendono il quadro clinico assai serio. In questi casi è prassi usuale iniziare la terapia con un betalattamico e/o un aminoglicoside per via parenterale. I nuovi c. (ciprofloxacina per via e. v., in particolare) hanno trovato un loro utile impiego in queste situazioni, ma la esperienza è ancora limitata e tale da non poter fornire indicazioni comparative rispetto agli schemi terapeutici più diffusamente impiegati.

Effetti indesiderati

Come per tutti i nuovi farmaci, sono ancora poco conosciuti. Non è possibile perciò esprimere con certezza un giudizio sulla tollerabilità di questo gruppo di farmaci. La prima impressione che si ricava dai dati pubblicati è però quella di una buona tollerabilità. Gli effetti indesiderati più frequenti riguardano l'apparato gastrointestinale e sono rappresentati da nausea, vomito e diarrea, seguiti da quelli a carico del S.N.C.: cefalea, confusione, vertigini, tremori. Gli effetti più seri, quali le convulsioni, sono però stati riscontrati, per la maggior parte, quando i c. sono stati impiegati in associazione alla teofillina, i cui livelli plasmatici vengono incrementati, per ridotta clearance metabolica, dall'associazione con questi farmaci. Sono stati infine

segnalati rari casi di reazioni cutanee (inclusa fotosensibilità), renali (inclusa cristalluria, insufficienza renale e nefrite interstiziale) ed ematologiche (leucopenia). Peculiare è la possibile comparsa, in alcuni pazienti, di mialgie da sforzo e artrite. Va sottolineato come, sulla base di dati tossicologici che indicano una possibile tossicità a livello delle cartilagini di accrescimento in alcune specie animali, ci si debba astenere dall'impiegare i nuovi c. nei bambini.

Bibliografia

Dukes M. N. G. ed., *Side Effects of Drugs Annual 11*, 1987, Elsevier, Amsterdam, p. 360.
Monk J. P., Campoli-Richards D. M., *Drugs*, 1987, **33**, 346.
Neu H. C., *Am. J. Med.*, 1987, **82** (4A), 1.
Neu H. C., *Lancet*, 1987, **2**, 1319.
Neu H. C., Weuta H. eds., *Proc. I° Int. Ciprofloxacin Workshop*, 1986, Excerpta Medica, Amsterdam.

ALBANO DEL FAVERO

CHIRURGIA PLASTICA [v. vol. III, col. 2109].

SOMMARIO

Lembi miocutanei e lembi fasciocutanei

L'impiego clinico di lembi composti di cute e muscolo negli anni '70 e, più recentemente, di fascia e cute ha consentito di arricchire notevolmente il bagaglio tecnico del chirurgo plastico nell'affrontare complessi e gravi problemi ricostruttivi riducendo cospicuamente l'uso di metodiche lunghe e indaginose come i lembi tubulati a distanza.

Tale impiego è stato reso possibile dal progresso delle conoscenze sulla vascolarizzazione cutanea; è stato dimostrato, infatti, che tale vascolarizzazione si realizza attraverso 4 sistemi principali.

Il primo è costituito dalle arterie cutanee dirette, le quali derivano da grossi tronchi profondi, attraversano i setti intermuscolari, raggiungono il sottocute, decorrendo parallelamente alla superficie cutanea, e nutrono così direttamente i plessi vasali superficiali, costituendo il presupposto anatomico dei lembi «assiali».

Un secondo sistema è rappresentato dalle arterie miste: esse, nascono da un tronco profondo o da un peduncolo muscolare, perforano muscolo e fascia dandovi dei rami, e vanno a irrorare la cute sovrastante.

Un terzo sistema è rappresentato dalle arterie perforanti miocutanee, le quali originano nel contesto di un ventre muscolare ad angolo retto dal peduncolo arterioso del muscolo, perforano la fascia e giungono ai plessi superficiali della cute (dirette) oppure affluiscono nel plesso dello strato lamellare del sottocutaneo, che invia esili rami ai plessi superficiali (indirette).

Un quarto sistema, infine, è dato dalle arterie fasciocutanee che originano dal plesso fasciale e raggiungono i plessi cutanei superficiali (dirette) o il plesso dello strato lamellare (indirette). Il plesso fasciale, a sua volta, origina da arterie fasciali che si staccano dal peduncolo arterioso del muscolo e da numerosi rami perforanti miofasciali.

Le regioni anatomiche in cui la cute è irrorata dai primi due sistemi consentono l'allestimento di lembi esclusivamente cutanei sicuri e ben vascolarizzati, ma la maggior parte della superficie cutanea è nutrita dagli altri due sistemi, che, in ultima analisi, derivano il proprio apporto vascolare dal peduncolo del muscolo sottostante o dalla fascia. I lembi miocutanei sono allestiti in queste aree e si compongono di un muscolo o di una porzione di esso con il suo peduncolo vascolare o vascolonervoso e dalla cute che

Fig. 1. Area di prelievo del lembo miocutaneo di gran dorsale.

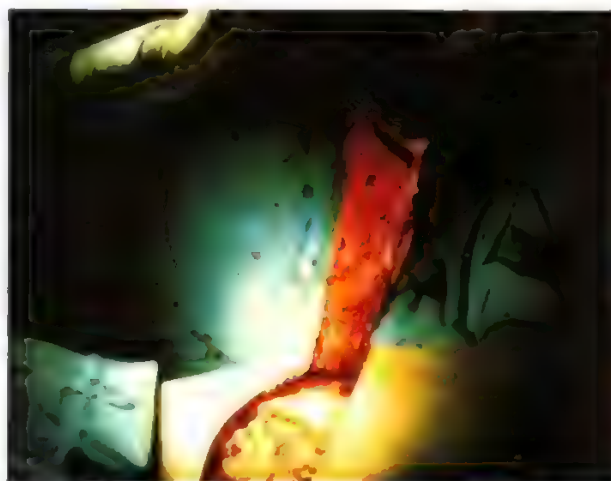



Fig. 2. Lembo miocutaneo di gran dorsale: lembo sollevato dopo la dissezione (faccia profonda).

da tale peduncolo è nutrita. Ciò permette di utilizzare superfici cutanee di notevole ampiezza, di fornire tessuto di un certo spessore riccamente vascolarizzato e di servirsi anche del supporto muscolare per ricostruire i piani profondi. Tali lembi trovano indicazione nelle vaste perdite di sostanza ove non sia consentito di ricorrere a lembi cutanei di vicinanza, nei casi in cui sia richiesto anche apporto di tessuto profondo e in condizioni in cui sia preferibile incrementare la vascolarizzazione.

Tra gli svantaggi di questa metodica sono da considerare, oltre ai deficit estetici comuni nelle zone donatrici di lembi, anche gli eventuali danni dovuti alla disinserzione muscolare.

I *lembi miocutanei* più comunemente usati sono i seguenti.

1) Il lembo miocutaneo di gran dorsale, il più usato per la sua versatilità e per l'ampio arco di rotazione del suo peduncolo; esso è irrorato dall'arteria toracodorsale, è impiegato per la ricostruzione della parete toracica anteriore e posteriore, della regione posterolaterale del collo, della testa, dell'ascella e della spalla (figg. 1-3).

Fig. 3. Lembo miocutaneo di gran dorsale: isola cutanea.

2) Il lembo miocutaneo di grande pettorale il cui peduncolo principale è costituito dall'arteria toracoacromiale; è usato per la ricostruzione del distretto cervicofacciale e della regione sternale: il suo impiego provoca deficit morfofunzionali di una certa entità.

3) Il lembo miocutaneo di retto dell'addome, basato superiormente sull'arteria epigastrica superiore e inferiormente sull'arteria epigastrica inferiore, trova impiego nella ricostruzione delle pareti toracica e addominale; la sua utilizzazione indebolisce la parete addominale con il rischio di laparoceli.

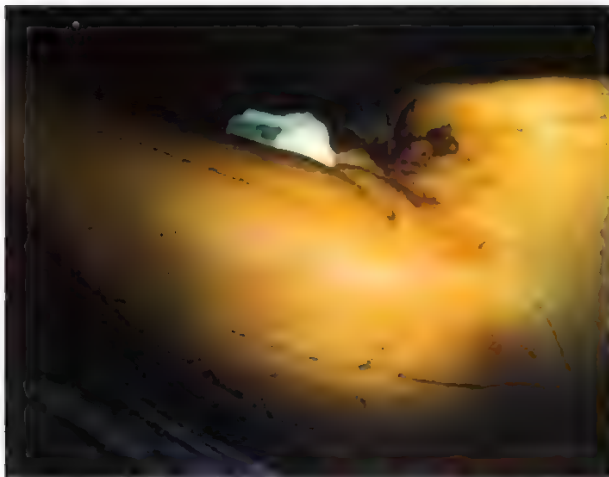



Fig. 4. Lembo miocutaneo di tensore della fascia lata: «disegno» del lembo.

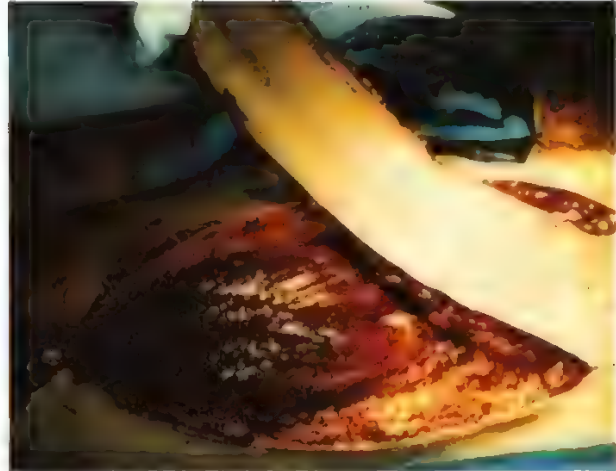



Fig. 5. Lembo miocutaneo di tensore della fascia lata: lembo allestito.

Fig. 6. Lembo miocutaneo di tensore della fascia lata nell'area ricevente.

4) Il lembo miocutaneo di trapezio, irrorato soprattutto dall'arteria trasversa del collo, trova impiego nella ricostruzione della regione posteriore del collo e del dorso. È preferibile per ridurre i deficit residui utilizzare solo parzialmente questo muscolo.

5) Il lembo miocutaneo di gracile, il cui peduncolo predominante è costituito da un ramo che origina dall'arteria femorale profonda o dall'arteria circonflessa mediale del femore. Trova indicazione nella riparazione di vaste perdite di sostanza delle regioni perineale, inguinale e pubica; provoca deficit funzionali trascurabili.

6) I lembi miocutanei di gastrocnemio e soleo nutriti dalle arterie gemellari; essi sono usati nella ricostruzione del terzo prossimale e di quello medio della gamba. Tali

muscoli sono fondamentali per la deambulazione e vanno utilizzati con cautela

7) Il lembo miocutaneo di tensore della fascia lata, irrorato da un ramo terminale dell'arteria circonflessa del femore; è un muscolo di scarsa importanza funzionale e il suo impiego non comporta deficit apprezzabili; trova indicazione nella ricostruzione della parete addominale inferiore, delle regioni inguinocrurale e ischiatica. Tale lembo è in pratica da considerarsi come una via di mezzo fra i miocutanei e i fasciocutanei (figg. 4-6). Altri lembi miocutanei sono di più rara utilizzazione.

I *lembi fasciocutanei* sono costituiti da cute, sottocute e dalla sottostante aponeurosi muscolare; il loro apporto nutritizio è garantito dall'esistenza del ricco plesso fasciale sopra descritto: ciò consente di allestire lembi con un rapporto lunghezza-larghezza molto più favorevole di quello dei lembi cutanei tradizionali.

Essi sono indicati nella riparazione di ampie perdite di sostanza in cui non si richieda l'uso di lembi di notevole spessore, quali i lembi miocutanei, e in special modo hanno indicazione nella chirurgia ricostruttiva dell'arto inferiore. Non residuano deficit funzionali nell'area donatrice. Tra i più usati: i lembi fasciocutanei orizzontale e verticale della gamba, il posteriore della coscia, il lembo fasciocutaneo deltopettorale usato nella ricostruzione dell'estremo cefalico, il lembo fasciocutaneo toracoepigastrico e il toracico laterale impiegati nella ricostruzione di lesioni della parete toracica.

Lembi liberi (*free flaps*)

Per *lembo libero* si intende un trapianto di uno o più tessuti privato di qualsiasi connessione con l'area donatrice e fornito di un peduncolo vascolare che viene isolato, sezionato e direttamente anastomizzato con tecniche microchirurgiche al territorio vascolare dell'area ricevente.

L'uso di tali lembi permette di risolvere problemi che fino a 10 anni fa richiedevano interventi multipli con lunghe degenze e grave disagio per il paziente: infatti essi, a differenza delle tecniche tradizionali, offrono la possibilità di trasferire a distanza in un tempo unico notevoli quantità di tessuto la cui vitalità è garantita dalla connessione diretta alla rete vasale dell'area ricevente.

Le condizioni necessarie alla realizzazione dei lembi liberi sono:

presenza di un peduncolo vascolare facilmente individuabile e di calibro non inferiore al millimetro;

reperibilità nell'area ricevente di vasi di calibro sufficiente all'esecuzione delle microanastomosi;

assenza di condizioni generali o locoregionali che compromettano l'integrità del sistema vascolare del paziente.

I lembi liberi trovano indicazione nella riparazione di vaste perdite di sostanza associate all'esposizione di strutture profonde, quali tendini, nervi, ossa, etc., conseguenza di traumi o per escissione di neoplasie che non possano essere soddisfacentemente riparate con tecniche tradizionali.

A seconda delle diverse necessità i tessuti che si possono impiegare per l'allestimento dei lembi liberi sono: cute, muscolo, osso, periostio, omento, singolarmente o combinati fra di loro.

Lembi liberi di cute

La vascolarizzazione della cute è garantita principalmente dalle arterie cutanee dirette e dalle arterie perforanti muscolocutanee.

La possibilità di allestire lembi liberi di sola cute è limitata a quei distretti anatomici il cui apporto vascolare proviene dalle arterie cutanee dirette.

I principali lembi liberi cutanei sono: il lembo inguinale, il lembo scapolare, il lembo volare dell'avambraccio, il dorsale del piede e il temporale.

Il lembo inguinale (*groin flap*) utilizza la cute della regione inguinofemorale vascolarizzata dall'arteria circonflessa iliaca superficiale e dalla vena omonima e permette di trasferire vaste quantità di tessuto; se necessario, si può comprendere nel lembo la sottostante cresta iliaca realizzando così un lembo composto osteocutaneo, che trova indicazione nella ricostruzione di modesti difetti ossei associati a deficit cutaneo.

Il lembo scapolare viene allestito sulla cute irrorata dall'arteria circonflessa della scapola. Esso, rispetto al lembo inguinale, presenta il vantaggio di una dissezione più agevole e dell'assenza completa di variabilità anatomica del peduncolo vascolare; inoltre, il calibro dei vasi (2-4 mm) facilita l'esecuzione della microanastomosi.

Il lembo volare dell'avambraccio (lembo cinese) utilizza la cute della faccia volare dell'avambraccio, vascolarizzata dall'arteria radiale e dalle vene satelliti; esso presenta il vantaggio di utilizzare cute sottile e glabra e di avere un peduncolo relativamente lungo; per tale motivo trova indicazione nel rivestimento interno della cavità orale dopo ampie demolizioni. Se necessario, includendo nel lembo una porzione di osso radiale, il lembo osteocutaneo che ne deriva può essere utilizzato per la ricostruzione della mandibola e della cute sovrastante.

Il lembo dorsale del piede è allestito sulla cute compresa fra la linea intermalleolare e le teste metatarsali. Il peduncolo è costituito dall'arteria pedidia e dalla vena safena. Esso trova indicazioni limitate a causa della scarsa quantità di tessuto disponibile e degli esiti dell'area donatrice.

Il lembo temporale utilizza la cute irrorata dall'arteria temporale superficiale. Esso risulta utile qualora si debba riparare una zona cutanea ricca di peli.

Lembi liberi miocutanei

Sono costituiti da un muscolo scheletrico superficiale e dalla cute sovrastante, nutriti da un unico peduncolo vascolare che irrora il muscolo e, attraverso rami perforanti miocutanei, la cute che lo ricopre (unità miocutanea).

Tali lembi, trasferiti e anastomizzati con i vasi della sede ricevente, permettono di mobilizzare tessuto ben vascolarizzato, nonché sufficientemente spesso, che trova valida indicazione nella copertura di ampie perdite di sostanza con esposizione di strutture profonde funzionalmente importanti.

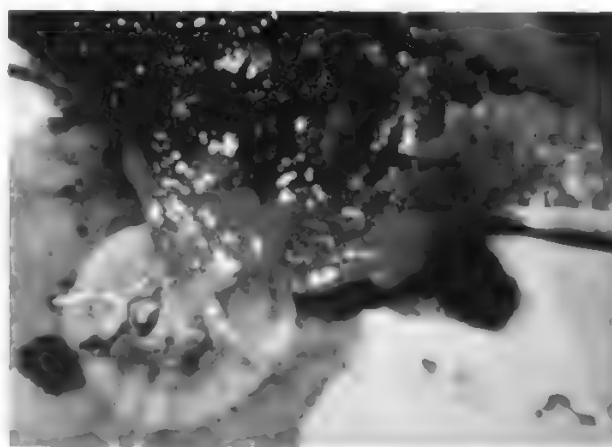



Fig. 7. Lembo libero miocutaneo di gran dorsale prima della microanastomosi ai vasi dell'area ricevente.

Il lembo libero miocutaneo di più ampio impiego nella pratica clinica è quello di gran dorsale (fig. 7), nutrito dall'arteria toracodorsale; meno usati quelli basati sui muscoli tensore della fascia lata, grande gluteo, retto dell'addome, retto del femore e gracile.

Grazie alla presenza di arterie perforanti è possibile allestire lembi nei quali la componente cutanea sia più ampia del sottostante muscolo vettore, consentendo di utilizzare solo subunità muscolari, minimizzando i deficit funzionali residui.

Lembi liberi muscolari

I lembi liberi di solo muscolo trovano indicazione nei deficit muscolari o, ricoperti eventualmente da innesti cutanei, in casi selezionati quali: la copertura di aree anatomiche che richiedono tessuto spesso e assenza di tessuto adiposo sottocutaneo (regione calcaneare e plantare), la copertura di aree comprendenti focolai osteomielitici, nei quali è possibile modellare chirurgicamente strisce di tessuto riccamente vascolarizzato che si adattino alle anfrattuosità del focolaio, consentendone la bonifica. Un vantaggio rispetto ad altri tipi di lembi è costituito dai minimi esiti cicatriziali dell'area donatrice.

I muscoli più frequentemente usati come lembi liberi sono il gran dorsale, il gracile e l'estensore delle dita del piede.

Lembi liberi di osso e/o periostio

I lembi liberi di osso trovano indicazioni limitate in quanto non presentano reali vantaggi rispetto ad altre tecniche più semplici; nella pratica clinica essi si impiegano in casi in cui non sia possibile far ricorso a tecniche più elementari; ad es., il perone può essere utilizzato per la ricostruzione della tibia controlaterale o di altre ossa lunghe dopo ablazioni chirurgiche o traumatiche e le coste nella ricostruzione della mandibola.

Più utile risulta il trapianto di periostio vascolarizzato nella ricostruzione di tratti ossei distrutti sfruttando le capacità osteogeniche di tale tessuto.

Lembi liberi di omento

Il tessuto omentale, eventualmente ricoperto da innesti cutanei, basato sui vasi gastroepiploici, è usato nella ricostruzione del cuoio capelluto, nella riparazione di difetti a carico del distretto cervicofacciale e nella correzione della sindrome di Romberg (emiatrofia della faccia).

Trova attualmente scarse indicazioni per l'estrema variabilità anatomica del peduncolo vascolare e per la necessaria laparotomia.

Reimpianti

Le tecniche microchirurgiche trovano completa espressione nelle procedure di reimpianto di arti parzialmente o totalmente amputati. Nonostante tale procedura continui a suscitare entusiasmi e consensi, bisogna sottolineare che essa presuppone un *training* specifico da parte dell'*équipe* chirurgica e la disponibilità di un centro appositamente organizzato, e che, anche in caso di interventi correttamente eseguiti, difficilmente è possibile conseguire un recupero funzionale completo.

Provvedimenti da attuare sul luogo dell'incidente

1) Arrestare l'emorragia.
2) Rianimare il paziente, se necessario.
3) Recuperare il segmento di arto amputato, lavarlo, se possibile, con soluzione fisiologica, conservarlo asciutto in un sacchetto di plastica e riporre il tutto in un sacchetto pieno di ghiaccio. L'ipotermia così ottenuta permette di ritardare il catabolismo della parte amputata, aumentandone il periodo di sopravvivenza; esso, infatti, a temperatura ambiente è di circa 4-6 h; in condizioni di ipotermia può superare le 12-15 h. Il trasporto presso il centro ove sarà eseguito il reimpianto deve avvenire nel più breve tempo possibile.

Selezione dei pazienti

I criteri sui quali si basa la scelta dei pazienti passibili di reimpianto possono distinguersi in locali e generali.

Tra i primi rientra il tipo di amputazione: la condizione ideale è rappresentata da una sezione di amputazione netta «a ghigliottina» senza contusioni, lacerazioni dei tessuti o avulsione cutanea. Inoltre le condizioni della parte amputata sono anch'esse di primaria importanza, soprattutto riguardo al tempo trascorso dall'amputazione, come specificato in precedenza. Tra i criteri di scelta di ordine generale vanno considerati la presenza di gravi traumi associati che controindichi l'esecuzione del reimpianto, come anche la presenza di patologie sistemiche croniche concomitanti (diabete, arteriosclerosi, insufficienza cardiaca, respiratoria, etc.).

Anche l'età influisce sulla selezione del paziente; generalmente i soggetti giovani sono i migliori candidati, in quanto i processi di guarigione sono più pronti ed efficaci; l'età superiore ai 50 anni non è comunque da considerarsi una controindicazione assoluta all'intervento.

Sono da valutare, infine, lo stato sociale, il lavoro, il sesso e, non ultime, le condizioni psichiche del paziente.

Intervento

Dopo una valutazione generale del paziente e la radiografia della parte amputata, si passa all'intervento vero e proprio.

Negli adulti, ove possibile, l'intervento si esegue in anestesia regionale associata a sedazione.

La prima fase dell'intervento prevede la regolarizzazione dei monconi e l'identificazione delle strutture anatomiche su cui si opererà successivamente.

Si procede, quindi, a un accorciamento osseo e all'osteosintesi.

Successivamente si eseguono le microanastomosi vascolari, ricostituendo prima la continuità vascolare arteriosa e poi quella venosa, ricorrendo, se necessario, a innesti vasali.

Si procede, quindi, a un'accurata neurorrafia e/o, se necessario, a innesti nervosi; infine si pratica la sutura dei muscoli e le tenorrafie.

La chiusura della cute completa l'intervento, eventualmente interrompendo la sutura circolare con l'impiego di plastiche a Z.

Trattamento postoperatorio

L'arto va fasciato e tenuto in alto per contenere l'edema. È necessario controllare frequentemente, nelle prime 48 h, le condizioni generali del paziente e le condizioni del circolo nel reimpianto.

La terapia medica comprende la copertura antibiotica e la terapia antiaggregante piastrinica: a tal fine sono usati l'ac. acetilsalicilico, il dipiridamolo e il destrano 40.

Bibliografia

Bertani A., Tebaldi B., *Riv. Ital. Chir. Plast.*, 1982, **14**, 207-215.
Brunelli G., *Microchirurgia*, 1978, ed. a cura della Fondazione Pelizza.

Grabb W. C., Smith J. C., *Plastic Surgery*, 1979, 3 ed., Little, Brown, Boston.
Mathes S. J., Nathai S., *Clinical Applications for Muscle and Muscolocutaneous Flaps*, 1982, Mosby, St. Louis, Toronto, London.
Scuderi N., *Chirurgia Plastica*, 1985, Piccin, Padova.
Zannini G., *Chirurgie Specialistiche*, 1987, USES, Firenze.

NICOLÒ SCUDERI

L'espansione cutanea

Finalità principale della chirurgia plastica è unire, se possibile, al ripristino delle funzioni anche quello delle forme, compromesse da malformazioni, traumi, tumori o più semplicemente da inestetismi. A tal fine, in caso di mancanza della copertura cutanea, le tecniche a disposizione del chirurgo plastico per la riparazione tradizionalmente sono di 2 tipi: *a*) gli innesti liberi di cute; *b*) i lembi.

Negli ultimi anni, a queste e ad altre tecniche di impiego routinario in c. p., si è aggiunta una nuova metodica definita *espansione cutanea*.

Essa si basa sulla capacità posseduta dalla cute, quando viene sottoposta a trazione, di estendersi conservando le sue caratteristiche: tale proprietà può essere osservata, ad es., durante la gravidanza, quando l'aumento di dimensioni dell'utero distende la parete addominale e provoca un aumento della superficie cutanea con il risultato che, dopo il parto, è necessario un periodo più o meno lungo perché l'elasticità cutanea provochi una retrazione di questo eccesso di cute che talvolta rimane comunque esuberante (grembiule cutaneo).

Partendo dall'osservazione di questa e di altre situazioni fisiologiche o patologiche (obesità, lipomi), alcuni chirurghi plastici hanno pensato di utilizzare questa caratteristica della cute nella pratica clinica, adoperando, per distendere la cute, delle protesi di silicone a volume virtuale conformate in modo da poter essere riempite gradualmente attraverso un'apposita valvola.

Fig. 8. La cute espansa alla fine di un ciclo di riempimento di due espansori al tronco.

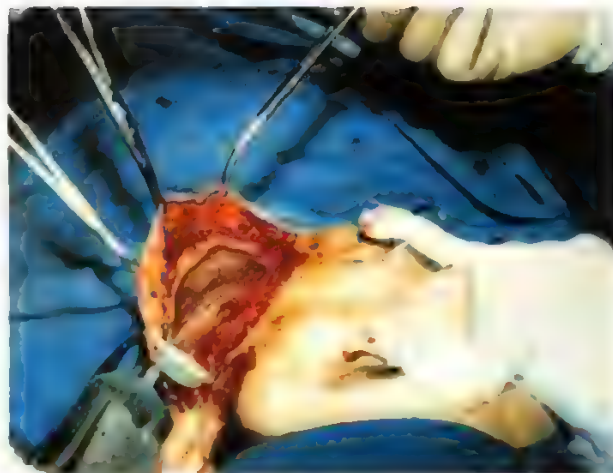



Fig. 9. Rimozione dell'espansore dalla tasca sottocutanea una volta ottenuta cute sufficiente per la riparazione.

La protesi o espansore cutaneo viene immessa in una tasca ricavata nel tessuto sottocutaneo in prossimità della regione anatomica da riparare e viene lasciata in sede il tempo necessario finché, attraverso ripetute iniezioni di soluzione fisiologica praticate attraverso la valvola, rigonfiandosi distenda la cute sovrastante e ne provochi un allungamento (fig. 8).

Ottenuta la distensione della cute, l'espansore viene rimosso dalla sua tasca (fig. 9) e la cute espansa può essere utilizzata per riparare superfici più o meno ampie, con un tessuto dalle caratteristiche anatomiche e fisiologiche del tutto sovrapponibili a quelle della zona danneggiata.

La quantità di cute che è possibile ricavare varia nelle diverse sedi e dipende dalle dimensioni dell'espansore, ma è possibile, in caso di necessità, utilizzare più di un dispositivo e ripetere anche più di una volta il procedimento.

I vantaggi di tale metodica sono evidenti; si può disporre, infatti, di sufficiente tessuto in aree nelle quali si doveva ricorrere ad altre tecniche con notevoli problemi di chirurgia ricostruttiva e soprattutto, ricordando che la c. p. è anche chirurgia estetica, si ottengono dei brillanti risultati da quest'ultimo punto di vista.

Gli espansori cutanei sono stati inizialmente introdotti nella pratica clinica per ricavare la cute mammaria nella parete toracica anteriore negli interventi di ricostruzione successivi a mastectomia; in seguito il loro uso si è allargato alle più svariate patologie inerenti sia a indicazioni ricostruttive che a quelle estetiche.

In chirurgia ricostruttiva gli espansori vengono impiegati nel trattamento delle grandi perdite di sostanza, negli esiti di ustione, nevi giganti, angiomi, patologie queste, che hanno sempre rappresentato un banco di prova temibile e che il chirurgo plastico affrontava consapevole di poter ottenere dei brillanti risultati dal punto di vista funzionale, ma non certamente soddisfacenti da quello estetico.

Buoni risultati sono stati ottenuti con gli espansori cutanei nella ricostruzione del cuoio capelluto, soprattutto perché nell'area di espansione non vi sono modificazioni a carico dei follicoli piliferi; sono infatti usati nelle avulsioni traumatiche del cuoio capelluto.

In chirurgia estetica gli espansori trovano indicazione nel trattamento della calvizie o nelle revisioni di cicatrici.

Va precisato che, seppure semplice da un punto di vista tecnico, molto impegnativa è la pianificazione dell'intervento chirurgico e assai complesso risulta lo stabilire quale sia la porzione di tessuto che va «espansa» e in che modo successivamente si intende sfruttare tale distensione. Anche il numero di complicanze che si possono verificare è elevato in mani non esperte, potendo arrivare fino al 30%. La pratica garantisce invece buoni risultati in oltre il 90% dei casi.

Bibliografia

Argenta L. C., Marks M. W. *et al.*, *Advances in Tissue Expansion*, *Clin. Plast. Surg.*, 1985, **12**, 159.

Radovan C., *Plast. Reconstr. Surg.*, 1982, **69**, 1985.

Scuderi N., *Giorn. Chir. Plast. Ricostr. ed Estetica*, 1986, **1/1-3**, 1.

Scuderi N. *et al.*, *Chirurgia plastica*, in Zannini G., *Chirurgie specialistiche*, 1987, vol. 2, USES, Firenze.

NICOLÒ SCUDERI

CHLAMYDIA [v. vol. III, col. 2164]

SOMMARIO

Morfologia e proprietà tintoriali

Con il termine *clamidie* vengono indicati batteri a sviluppo intracellulare obbligato, di forma sferica, con diametro tra 200 e 800 mμ, gramnegativi, basofili al Giemsa; si colorano in rosso con il metodo di Macchiavello e in blu scuro con quello di Castaneda. L'osservazione al microscopio elettronico ha accertato che essi posseggono una parete, una membrana citoplasmatica, ribosomi e aree nucleari, la cui dimostrabilità varia in rapporto con le fasi del ciclo riproduttivo. Le varie specie di clamidie sono tra loro morfologicamente indistinguibili.

Tassonomia

Dall'impostazione di Moulder (1966) e da quella, contemporanea, di Page (1966) è derivato l'attuale orientamento tassonomico che include le clamidie nell'ordine *Chlamydiales* (Storz e Page, 1971), comprendente l'unica famiglia *Chlamydiaceae* (Rake, 1957) a sua volta costituito dall'unico genere *Chlamydia* (Jones, Rake e Stearms, 1945). Questo risulta, infine, composto da sole due specie: *a*) *C. trachomatis* specie tipo alla quale afferiscono gli agenti, un tempo separati, del tracoma, della congiuntivite da inclusioni e del linfogranuloma venereo; *b*) *C. psittaci* che comprende gli agenti della psittacosi-ornitosi responsabili di malattie respiratorie negli uccelli, in piccoli mammiferi e nell'uomo. Le differenze più rilevanti che separano queste due specie possono esser così riassunte:

a) *C. trachomatis* (che ha come ospiti naturali l'uomo e il topo) è sensibile alla sulfadiazina e alla D-cicloserina, forma microcolonie ovalari compatte, localizzate all'interno di vescicole citoplasmatiche che, per la presenza di glicogeno, sono colorabili con iodio (Lugol) e, infine, presenta un contenuto G + C (guanina + citosina) pari a 44,4 moli% del DNA;

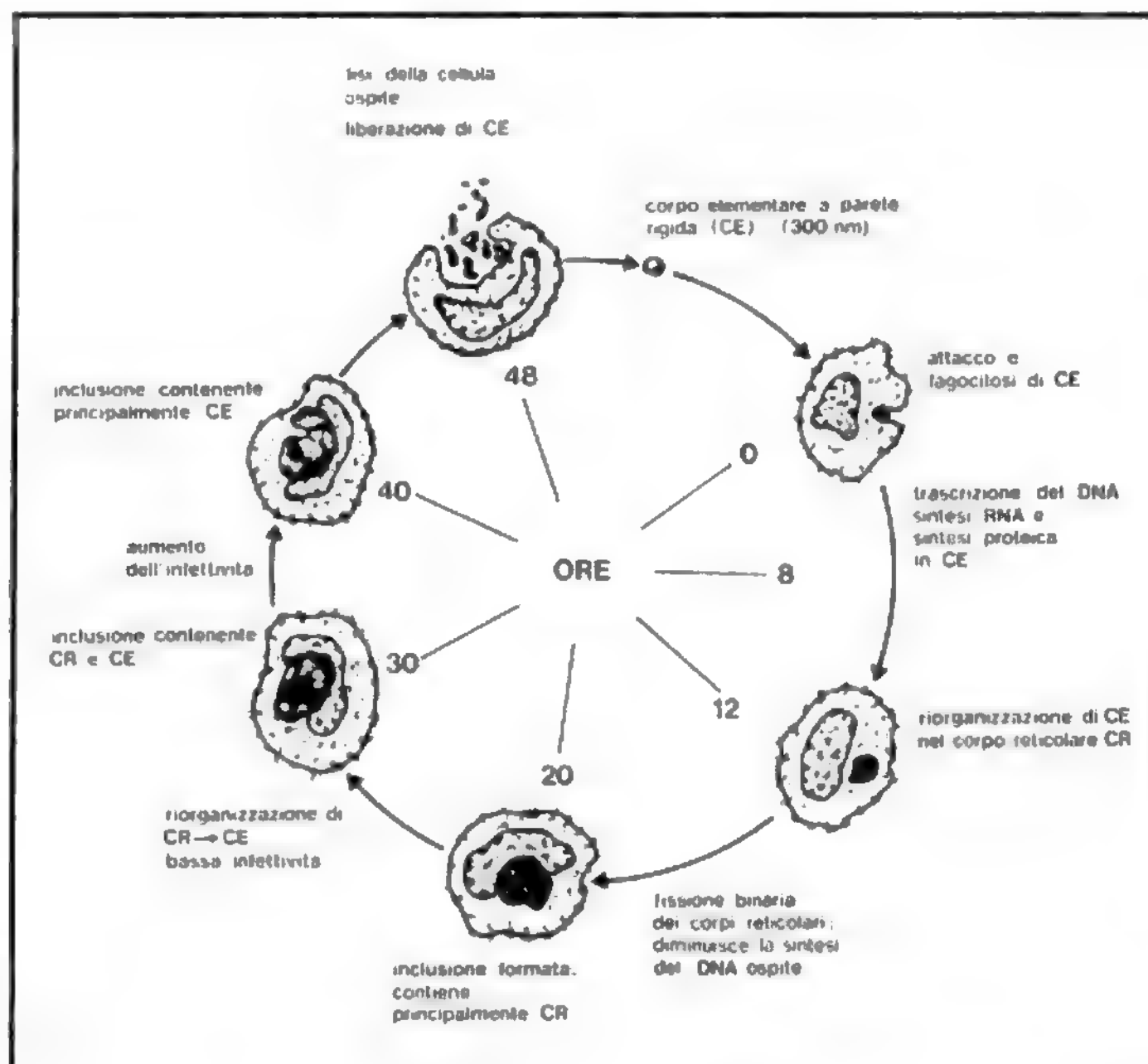



Fig. 1. Ciclo di riproduzione delle clamidie: CE) corpo elementare; CR) corpo reticolare. Cf. testo di col. 1539.

b) *C. psittaci* (che ha come ospiti naturali gli uccelli, e piccoli mammiferi) è insensibile alla sulfadiazina e alla D-cicloserina, non forma microcolonie in quanto i microrganismi sono dispersi nel citoplasma della cellula ospite, non produce glicogeno e, infine, presenta un contenuto G + C pari a 41,2 moli% del DNA.

La distinzione in due specie è avvalorata dal fatto che solo il 10% delle sequenze dei loro DNA sono omologhe.

Caratteristiche generali

Dal punto di vista biologico generale oggi si dispone di validi elementi per sostenere la diretta derivazione delle clamidie dai batteri, secondo un'ipotesi che le considera, appunto, piccoli batteri regrediti e adattati alla vita intracellulare. Molto probabilmente esse rappresentano l'ultimo gradino di una «evoluzione degenerativa» realizzatasi attraverso una progressiva perdita, per mutazioni, di funzioni e di meccanismi fisiologici, e pervenuta oltre il gradino biologico occupato dalle rickettsie (v.), a loro volta, per molti aspetti, ancor più vicine ai batteri. La natura batterica delle clamidie, quale emerge da detta concezione, è ormai universalmente accettata.

Il nome del genere *C.* vuole pertinentemente ricordare la peculiare struttura di superficie di questi microrganismi: si tratta di un «mantello» con caratteristiche assai simili alla parete cellulare dei batteri, e più particolarmente di quelli gramnegativi.

Composizione chimica

Per la composizione chimica rinviamo a quanto detto alla col. 2165 del vol. III della II edizione. Teniamo a precisare, per quanto concerne l'ac. muramico (costituente essenziale della parete cellulare batterica), che è stato ormai dimostrato che esso può essere o assente o presente soltanto in tracce e, in ogni caso, in una situazione ben diversa dalla costanza dei rapporti stechiometrici esistenti nelle pareti delle rickettsie e dei batteri propriamente detti.

Metabolismo

Per il metabolismo delle clamidie si rinvia a quanto detto alla col. 2165 del vol. III della II edizione.

Ciclo di riproduzione

Le clamidie presentano un unico ciclo di sviluppo durante il quale non perdono mai la propria integrità morfologica (i virologi parlano di «assenza di eclisse»), in una fase del quale si moltiplicano per fissione binaria (fig. 1).

L'infezione della cellula ospite ha inizio in seguito alla penetrazione (invasione) di piccole e dense particelle (corpi elementari [CE]), del diametro di 0,2-0,3 nm, che raggiungono la sede intracitoplasmatica per fagocitosi. Durante una fase latente (di circa 20 h) tali particelle subiscono una riorganizzazione interna che comporta la loro trasformazione in forme più grandi (0,5-0,8 nm; corpi iniziali), meno dense e anche meno infettanti. La caduta iniziale del titolo infettante non è assolutamente ravvicinabile alla fase di eclisse dei virus. Successivamente si ha un aumento esponenziale del numero dei microrganismi (fase logaritmica), espressione di una fissione binaria, dopo la quale la maggior parte delle grosse cellule si riorganizzano ancora in piccole forme dense e altamente infettanti.

Verso le 30 h sono individuabili inclusioni ricche in corpi elementari alcuni maturi e altri in stadi intermedi di sviluppo con la copresenza di corpi reticolari (CR). Si tratta di vere e proprie microcolonie intracellulari con la cui rottura i corpi elementari vengono liberati nell'ambiente e possono, così, dare l'avvio a nuova infezione in altre cellule. È stato dimostrato che la parete dei corpi elementari contiene sostanze capaci di inibire la fusione fagolisosomale.

Patogenicità

Oltre alla già nota varietà di patologie provocate dalle due specie di clamidie (v. PSITTACOSI-ORNITOSI; LINFOGRANULOMATOSI INGUINALE SUBACUTA; TRACOMA; LINFORETICOLOSI BENIGNA DA INOCULAZIONE), sono oggi frequenti quadri sindromici dovuti a infezioni «sopracervicali» dell'utero che sono conseguenza di una diffusione ascendente di clamidie dall'endocervice attraverso l'endometrio verso le tube di Falloppio e le strutture a queste viciniori, coinvolgendo tutto il distretto pelvico e la sierosa peritoneale, facendo parte di quella che viene definita la malattia infiammatoria pelvica (PID: *Pelvic Inflammatory Disease*), per la descrizione della quale rinviamo alle voci OVAIO (XI, 539); UTERO (XV, 1438); MALATTIA INFIAMMATORIA PELVICA*. Tale situazione può sfociare in forme di periepatite e peritonite, particolarmente nelle giovani donne. Queste infezioni, che evidentemente trovano origine in una trasmissione attraverso il rapporto sessuale, oltre che da *C. trachomatis*, possono esser dovute a *Neisseria gonorrhoeae* e ad altri microrganismi, talvolta in associazione, tra i quali trovano preminente collocazione i batteri anaerobi. Tale patologia può esser causa di sterilità femminile. Il biovar tracoma, inoltre, è stato chiamato in causa in una sindrome caratterizzata da congiuntivite, uretrite e sinovite (v. REITER, SINDROME DI), in affezioni delle vie aeree superiori (riniti, faringiti) e otiti, nonché in quadri di polmonite del neonato e dell'adulto.

Merita infine citazione la possibilità che le clamidie causino proctiti, in conseguenza di rapporti sessuali preternaturali, e gravi infezioni polmonari negli adulti che, per eventi naturali o artificiali, sono immunocompromessi.

Diagnosi delle infezioni da clamidia

Le tecniche di laboratorio utilizzate per la diagnosi diretta di infezione da clamidia sono, quando si voglia procedere all'isolamento, vincolate dal bioparassitismo di tali microrganismi. Le colture cellulari *in vitro* a tale scopo utilizzabili sono quelle di alcune linee stabili (McCoy, HeLa 229, etc.) e debbono esser sottoposte a trattamenti volti a deprimere la proteosintesi (cicloeximide, raggi X, etc.) così da render le cellule più sensibili all'infezione. La riproduzione delle clamidie è dimostrabile nel caso di *C. trachomatis* attraverso l'individuazione delle caratteristiche inclusioni dopo colorazione con Giemsa o con Lugol e, per entrambe le specie, facendo ricorso a metodi di immunofluorescenza. La ricerca delle clamidie direttamente nel materiale patologico può, però, esser anche effettuata con metodi immunoenzimatici (EIA), con la stessa immunofluorescenza e con sonde molecolari (DNA radiomarcato). L'uovo embrionato di gallina può ancora essere utilizzato nella ricerca di *C. psittaci*.

Per le prove sierologiche si fa ricorso a diverse tecniche di laboratorio che vanno dalla prova di fissazione del complemento all'immunofluorescenza indiretta e a vari sistemi immunoenzimatici con la possibilità, nei due ultimi casi, di determinare la classe di appartenenza delle immunoglobuline presenti.

Bibliografia

Holmes K. K., in Holmes K. K., Mardh P. A., Sparling P. F., Wiesner P. J. eds., *Sexually Transmitted Diseases*, 1984, McGraw-Hill, New York.
Krieg N. R., Holt Y. C. eds., *Bergey's Manual of Systemic Bacteriology*, 1984, vol. 1, Williams & Wilkins, Baltimore.
Meloni G. A., *Micoplasmi, clamidie e rickettsie*, in Sanna A. ed., *Quaderni di Microbiologia Clinica*, 1982, Bayer Italia, Milano.
Moulder J. W., *Ann. Rev. Microbiol.*, 1966, **20**, 107.
Page L. A., *Int. J. Syst. Bact.*, 1966, **16**, 223.
Taylor-Robinson D., Thomas B. J., *J. Clin. Pathol.*, 1980, **33**, 205.

GIOVANNI A. MELONI

CHURG-STRAUSS, SINDROME DI

SOMMARIO

Definizione

La sindrome di Churg-Strauss, detta anche *angioite granulomatosa allergica*, è una vasculite necrotizzante granulomatosa (tab. I) a carattere sistemico che, pur presentando molte analogie con la poliarterite nodosa, costituisce un'entità a sé stante per molti aspetti: 1) frequente interessamento dei vasi polmonari; 2) lesioni a carico di vasi di vario tipo e dimensioni, quali arterie muscolari di piccolo e medio calibro, vene, arteriole e venule; 3) formazione di granulomi in sede intra- ed extravasale; 4) presenza di infiltrati tessutali eosinofili; 5) eosinofilia ematica; 6) costante associazione con asma bronchiale, spesso di notevole gravità.

Immunopatogenesi

La patogenesi dell'angioite granulomatosa allergica viene generalmente attribuita all'intervento combinato di meccanismi da complessi immuni (fig. 1) e di reazioni di ipersensibilità cellulomediata (fig. 2), anche se recenti acquisizioni sembrano attribuire un ruolo non meno importante ad altre reazioni immunitarie e a cellule «accessorie» delle risposte immuni.

Elevati livelli di *IgE totali* (> 800 U./ml) sono presenti nel 75% dei pazienti e *IgE specifiche* rivolte verso i comuni aeroallergeni sono dimostrabili nell'80% circa dei casi. È stata anche documentata, in alcune casistiche, una stretta correlazione tra grado di attività del processo vasculitico e livelli sierici di IgE, i quali raggiungono valori massimi (anche > 1000 U./ml) nella fase acuta per poi discendere, fino a portarsi a livelli normali, in fase di quiescenza. Persistenti valori elevati di IgE (superiori a 600 U./ml) possono, in pazienti in fase di apparente remissione, considerarsi segni di possibile esacerbazione della vasculite.

TAB. I. CLASSIFICAZIONE CLINICA DELLE VASCULITI

Vasculiti primitive:

1) Vasculiti necrotizzanti sistemiche (gruppo della poliarterite nodosa):
   - poliarterite nodosa;
   - angioiti allergiche a granulomatose;
   - sindrome poliangioitica da sovrapposizione.
2) Vasculiti da ipersensibilità:
   - porpora di Schönlein-Henoch;
   - vasculiti da farmaci;
   - vasculiti da deficienze congenite del complemento;
   - vasculite dell'*eritema elevatum diutinum*.
3) Granulomatosi di Wegener.
4) Arteriti a cellule giganti:
   - arterite di Takayasu;
   - arterite temporale di Horton;
   - polimialgia reumatica.
5) Malattia di Kawasaki (sindrome mucocutanea-linfonodale).
6) Vasculite leucocitoclasica.
7) Eritema nodoso.

Vasculiti secondarie a:

1) Connettiviti (LES, artrite reumatoide, sindrome di Sjögren, malattia reumatica, dermatomiosite).
2) Emoimmunopatie maligne (mieloma, macroglobulinemia, crioglobulinemia mista, porpora iperglobulinemica).
3) Malattia da siero.
4) Infezioni:
   - batteriche (endocardite batterica, nefrite da *shunt*, otite media sierosa, lebbra);
   - virali (epatite B, rosolia, citomegalovirus, mononucleosi);
   - parassitarie (malaria).

Fig. 1. Schema patogenetico delle vasculiti da complessi immuni. 1) Immunocomplessi solubili circolanti (in eccesso di antigene). 2) Aumento della permeabilità vascolare a opera di amine vasoattive piastriniche e/o per l'intervento di reazioni IgE-mediate. 3) Deposizione di complessi immuni lungo la membrana basale e attivazione del sistema complementare. 4) Attrazione e accumulo di neutrofili da parte di fattori chemiotattici complemento-derivati (C3a, C5a, C 5, 6, 7). 5) Liberazione di enzimi lisosomali e di altri fattori lesivi dai neutrofili (collagenasi, elastasi, radicali liberi dell'ossigeno, derivati dall'ac. arachidonico). 6) Alterazioni della parete vasale (necrosi, trombosi, occlusione, emorragie, granulomi).

Questi dati indicano che le IgE non soltanto sono implicate nella patogenesi dell'asma e della rinite associate alla vasculite, ma occupano un ruolo quantomeno «permissivo» nella patogenesi delle lesioni vascolari. Reazioni IgE-mediate possono infatti, mediante la liberazione di una molteplicità di mediatori ad attività permeabilizzante e chemiotattica, favorire la deposizione nelle pareti vasali di complessi immuni comunque formatisi, nonché l'accumulo locale di eosinofili il cui ruolo patogenetico sembra acquistare importanza sempre maggiore.

Inoltre, la recente dimostrazione di complessi contenenti IgE in un gruppo di pazienti con s. di C.-S. e la documentazione che IgE aggregate attivano la via alterna del complemento consentono di prospettare la possibilità di un intervento patogenetico diretto di tali anticorpi nelle lesioni vasculitiche e depongono a favore di un possibile comune denominatore etiopatogenetico fra le due manifestazioni più rappresentative della sindrome, l'asma bronchiale e la vasculite granulomatosa.

Gli *eosinofili* circolanti sono aumentati (> 5000/mm^3) nel 94% dei casi di angioite granulomatosa allergica e l'infiltrazione tessutale eosinofila costituisce uno dei caratteri distintivi di tale forma.

Gli eosinofili, essendo in grado di fagocitare complessi antigene-anticorpo, potrebbero teoricamente svolgere un ruolo protettivo. Numerosi dati, tuttavia, depongono per una responsabilità diretta di tali elementi cellulari nella patogenesi delle lesioni vascolari: 1) l'eosinofilia costituisce il

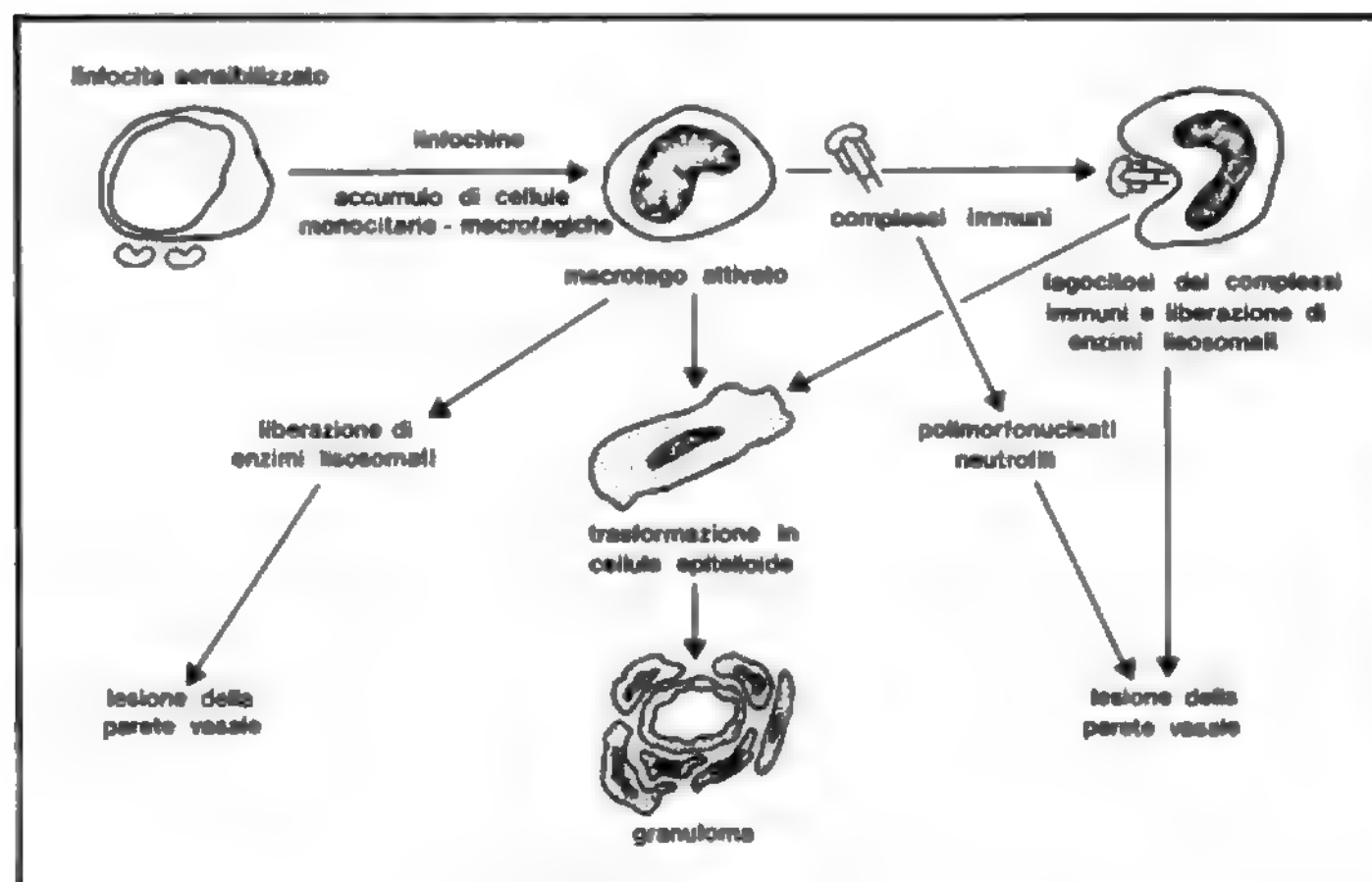



Fig. 2. Meccanismi immunologici nelle vasculiti granulomatose. Linfociti sensibilizzati in presenza dell'antigene specifico liberano linfochine, tra cui il fattore inibente la migrazione macrofagica, in grado di fare affluire cellule monocitarie nella sede della reazione. Queste cellule, dopo essersi trasformate in macrofagi attivati, liberano enzimi lisosomali ad azione lesiva sulla parete vasale. I macrofagi attivati possono andare incontro a trasformazione epitelioide con conseguente formazione di granulomi intra- ed extravasali. È possibile inoltre che i macrofagi in talune circostanze possano fagocitare immunocomplessi e anche per tale via subire una trasformazione epitelioide, con conseguente formazione di granulomi, o liberare enzimi lisosomali lesivi per le strutture vasali.

TAB. II. PRINCIPALI DERIVATI EOSINOFILI LESIVI PER CELLULE O TESSUTI

Denominazione	Localizzazione intracellulare	Attività
MBP (*Major Basic Protein*)	«Core» dei granuli	Attività litica su: schistosomula di *S. mansoni*; cellule tumorali (anche mediante ADCC [*antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*]); cellule epiteliali bronchiali in coltura
ECP (*Eosinophil Cationic Protein*)	Matrice dei granuli	Attività litica su: cellule cardiache; cellule epiteliali bronchiali; schistosomula di *S. mansoni* (10 volte > di MBP)
EPO (*Eosinophil Peroxidase*)	Matrice dei granuli	Attività litica su: cellule nervose; cellule tumorali; schistosomula di *S. mansoni* Induce degranulazione mastocitaria Potenzia il *killing* macrofagico
EDN (*Eosinophil Derived Neurotoxin*)	Matrice dei granuli	Attività litica su: cellule nervose
Metalloproteina eosinofila	—	Attività litica su: collagene di tipo I e II

denominatore comune di una varietà di condizioni complicate da endocardite di Löffler; 2) alcune proteine eosinofile (proteina basica maggiore, proteina cationica, proteina X) esplicano attività tossica su alcune cellule e tessuti, fra cui le cellule cardiache, il tessuto nervoso e l'epitelio bronchiale (tab. II); 3) eosinofili attivati e degranulati sono stati dimostrati nelle sedi delle lesioni; 4) proteina cationica (ECP) e neurotossina eosinofila (EDN) sono dimostrabili mediante anticorpi monoclonali nelle lesioni vasculitiche.

Nella s. di C.-S. la vasculite può coinvolgere, oltre al quasi costante interessamento polmonare, molti distretti vascolari (figg. 3 e 4).

Manifestazioni cliniche

Le manifestazioni cliniche dell'angioite granulomatosa allergica (tab. III) sono in larga prevalenza sovrapponibili a quelle della poliarterite nodosa. Alcuni elementi clinici caratterizzano tuttavia la s. di C.-S.: asma bronchiale che precede la vasculite; impegno polmonare quasi costante; manifestazioni cardiache più frequenti; manifestazioni renali di minore entità.

L'*asma bronchiale* precede di mesi o anni (media 3 anni) le manifestazioni vasculitiche. Generalmente lievi in fase iniziale, le crisi asmatiche aumentano progressivamente di intensità e frequenza fino a raggiungere quadri di asma «intrattabile». Non di rado si osserva, nelle fasi precedenti la vasculite, una remissione dell'asma che spesso però ricompare nuovamente nel corso della malattia sistemica.

L'angioite granulomatosa allergica è, come ricordato, caratterizzata da *interessamento polmonare* quasi costante (93% dei casi). Quadri clinicoradiologici a tipo infiltrato polmonare di Löffler spesso precedono la vasculite, mentre dopo il suo esordio le lesioni necrotizzanti dei vasi polmonari si manifestano sul piano clinico con tosse non produttiva, dispnea ed emoftoe e sul piano radiologico con aspetti a tipo pneumopatia interstiziale con addensamenti nodulari o miliariformi.

Le *manifestazioni cardiache* (pericardite essudativa o costrittiva, insufficienza cardiaca congestizia, infarto del miocardio) frequentemente dominano il quadro clinico e sono al primo posto quale causa di morte (tab. IV). Il quadro anatomico più tipico è rappresentato dalla presenza di granulomatosi e di tessuto fibroso che progressivamente sostituiscono il tessuto miocardico. Meno frequentemente il quadro delle lesioni cardiache assume le caratteristiche particolari di una cardiomiopatia obliterativo-restrittiva che

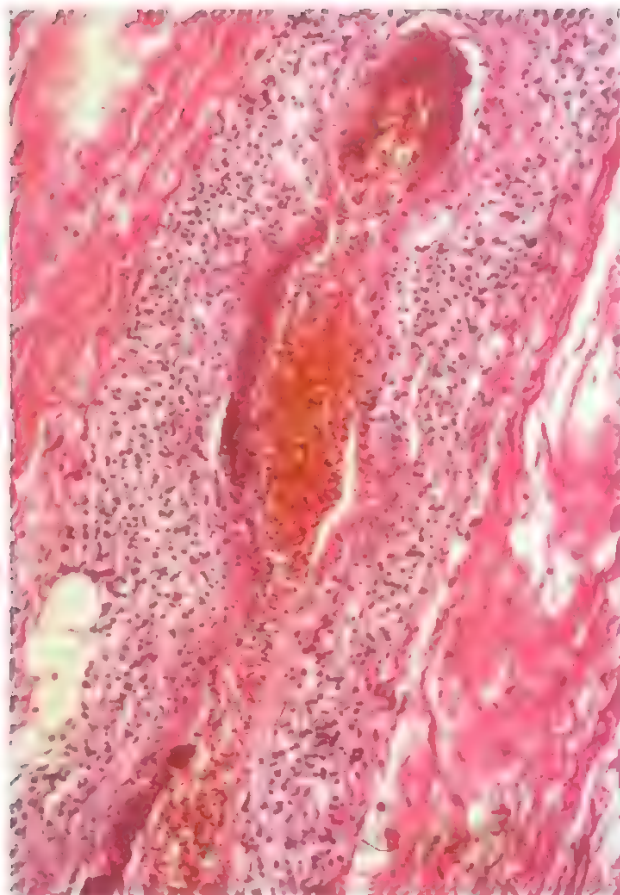



Fig. 3. Segmento di un'arteria in un tronco nervoso con distruzione estesa della parete; strati di degenerazione fibrinoide e formazione di trombi (135×). Cellule infiammatorie sono presenti nell'avventizia. (*Da Weinblatt e Fienberg, 1987*).

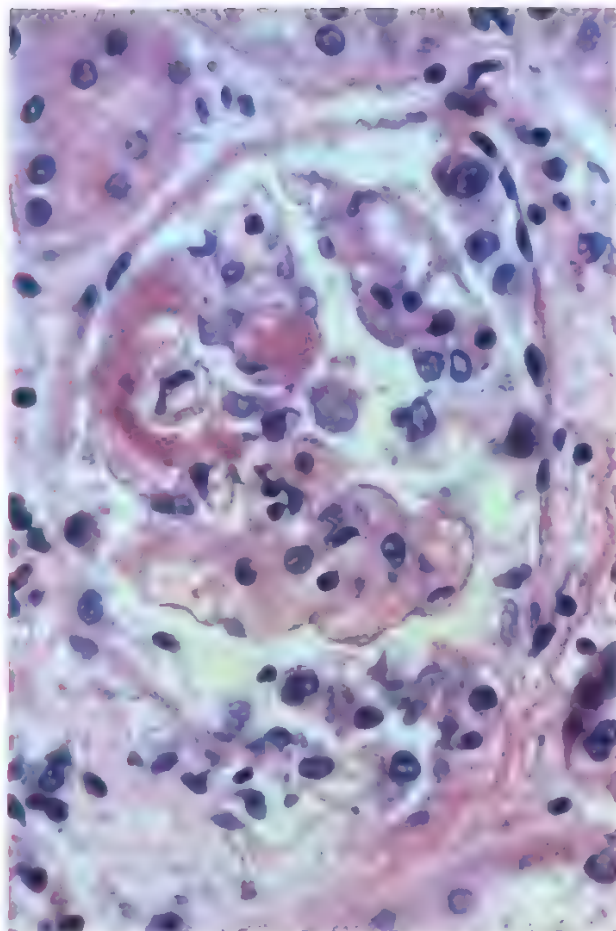



Fig. 4. Glomerulonefrite necrotizzante focale con trombosi dei capillari glomerulari (550×). (*Da Weinblatt e Fienberg, 1987*).

nelle fasi precoci è simile alla endocardite eosinofila di Löffler, mentre nelle fasi più avanzate assume gli aspetti dell'endomiocardiofibrosi.

Le *manifestazioni renali* dell'angioite granulomatosa allergica, generalmente meno gravi di quelle osservabili nella periarterite nodosa e nella granulomatosi di Wegener, sono nella maggioranza dei casi costituite da segni di insufficienza renale di modesta entità, da ematuria e lieve proteinuria cui fa riscontro, all'esame istologico, una glomerulonefrite necrotizzante focale (fig. 4) o segmentale, talora con presenza di semilune. In questi casi le manifestazioni anatomocliniche vanno incontro a remissione con la sola terapia steroidea, mentre nei rari casi con manifestazioni di maggiore gravità la remissione può generalmente essere ottenuta mediante una terapia combinata con corticosteroidi e farmaci immunosoppressori.

Anomalie di laboratorio. – I dati di laboratorio della s. di C.-S. (tab. V) sono anch'essi simili a quelli della poliarterite nodosa. Sono tuttavia presenti alcuni elementi distintivi costituiti da eosinofilia ematica (> 5000/mm^3), elevati livelli sierici di IgE totali e specifiche, frequente presenza del fattore reumatoide, assenza dell'HBsAg in circolo.

Diagnosi

La diagnosi di angioite granulomatosa si basa essenzialmente su dati clinici e bioptici.

Fra i primi, sono di maggior rilievo la presenza, attuale o anamnestica, di asma bronchiale, le manifestazioni clinico-radiologiche di impegno polmonare, la eosinofilia ematica e il riscontro di elevati livelli sierici di IgE.

I dati istopatologici, ottenuti mediante esame bioptico muscolare o polmonare (la biopsia renale non è in questa forma sufficientemente significativa), consentono in genere di dirimere il quesito clinicodiagnostico con la documentazione degli infiltrati eosinofili e dei granulomi epitelioidi nell'ambito di lesioni istologiche compatibili con un quadro di vasculite necrotizzante.

La diagnosi differenziale della s. di C.-S. deve essere posta nei confronti della poliarterite nodosa, della granulomatosi di Wegener, della sindrome ipereosinofila, dell'infiltrato polmonare di Löffler, della polmonite cronica eosinofila, della gastroenterite eosinofila, delle forme circoscritte di angioite granulomatosa allergica, dell'aspergillosi polmonare e, infine, della sarcoidosi.

Prognosi

La prognosi, analoga a quella della poliarterite nodosa, è anche in questa forma molto grave. La sopravvivenza a 5 anni nei pazienti non trattati è infatti soltanto del 4%. Con il trattamento corticosteroideo la sopravvivenza a 5 anni diviene pari al 62% e raggiunge il 90% con l'associazione ciclofosfamide-corticosteroidi. Anche con tali trattamenti,

TAB. III. PRINCIPALI CARATTERISTICHE CLINICHE DELLA SINDROME DI CHURG-STRAUSS

Età media	44 anni
Rapporto M/F	1,3:1
Familiarità allergica	31%
Sintomi generali	
anemia	81%
febbre	70%
ipertensione	54%
Organi colpiti	
Polmoni:	100%
asma	100%
infiltrati radiologici	93%
versamento pleurico	29%
Cute:	67%
porpora	48%
eritema/orticaria	35%
noduli	30%
Sistema nervoso periferico:	66%
mononeurite multipla	66%
Tratto gastrointestinale:	63%
dolori addominali	59%
diarrea	33%
emorragie	18%
Cuore:	52%
insufficienza cardiaca	47%
pericarditi	32%
Rene	49%
Apparato muscoloscheletrico:	51%
artrite/artralgie	51%
mialgie	41%
Sistema nervoso centrale	27%

TAB. IV. PRINCIPALI CAUSE DI MORTE NELLA SINDROME DI CHURG-STRAUSS

Cause	%
Insufficienza cardiaca congestizia/infarto miocardico	48
Insufficienza renale	18
Emorragia cerebrale	16
Perforazione o emorragia gastrointestinale	8
Stato di male asmatico	8
Insufficienza respiratoria	2

TAB. V. ALTERAZIONI DI LABORATORIO RISCONTRABILI NELLA SINDROME DI CHURG-STRAUSS

Anomalie	%
Aumento delle IgE totali	75
Presenza di IgE specifiche	80
Eosinofilia ematica	94
Fattore reumatoide	52
VES (> 10 mm/1° h)	90
Anemia (Ht < 35%)	70
Ipergammaglobulinemia	50
Immunocomplessi circolanti	35
Crioglobuline	15
Diminuzione del CH50	10
Diminuzione del C3	15
Diminuzione del C4	10

tuttavia, la sopravvivenza media è di 9 anni dal momento della diagnosi.

Terapia

I corticosteroidi rappresentano i farmaci di prima scelta nel trattamento iniziale della maggior parte dei pazienti con s. di C.-S. Premesso che ogni tipo di trattamento va personalizzato, la terapia viene generalmente condotta con dosi di 1 mg/kg/*die* di prednisone suddivise in 3-4 somministrazioni nelle 24 h per qualche settimana e quindi in somministrazione singola mattutina per 1-2 mesi. Se la risposta al trattamento è buona (remissione delle manifestazioni cliniche e normalizzazione dei parametri di laboratorio) la terapia steroidea viene proseguita con somministrazioni a giorni alterni (1 mg/kg/*die*) per 2 mesi; si procede, quindi, a una progressiva, lenta riduzione delle dosi, fino a giungere alla sospensione in un tempo compreso tra alcuni mesi e 1 anno.

Nei casi in cui la terapia corticosteroidea non abbia condotto a buoni risultati dopo circa un mese di trattamento (e fin dall'inizio nelle forme a esordio fulminante) è necessario ricorrere a un trattamento combinato con corticosteroidi e citostatici. L'agente citostatico che gode di maggiori consensi nella terapia delle vasculiti necrotizzanti sistemiche è certamente la ciclofosfamide. Il farmaco viene abitualmente somministrato in dose unica giornaliera *per os* (2 mg/kg/*die*), con successivi aggiustamenti dei dosaggi dettati dal numero dei leucociti nel sangue periferico (i granulociti neutrofili non dovrebbero scendere a valori inferiori a 1500-1000/mm^3). La terapia, con i continui opportuni aggiustamenti di dosi, viene protratta per 1 anno dopo il raggiungimento della remissione completa e soltanto allora si inizia una riduzione di 25 mg ogni 2 mesi fino alla completa sospensione.

Nei casi in cui la ciclofosfamide *per os* non fosse tollerata o nei pazienti con vasculite intestinale, nei quali l'assorbimento non è prevedibile, il farmaco potrà essere somministrato per via endovenosa alle stesse dosi.

Anche se altri agenti citostatici sono stati utilizzati nel trattamento dell'angioite granulomatosa allergica con variabili risultati, la ciclofosfamide è, allo stato attuale, l'agente in grado di indurre le remissioni più durature.

Nel trattamento combinato ciclofosfamide/corticosteroidi, il prednisone viene abitualmente somministrato con le seguenti modalità: 1 mg/kg/*die* in 3-4 somministrazioni giornaliere per 7-10 giorni; somministrazione singola al mattino della stessa dose per 3 settimane; somministrazione a giorni alterni, mantenendo inalterato il dosaggio per il secondo e terzo mese; successivamente graduale e lenta riduzione dei dosaggi, fino a giungere a tentativi di interruzione dopo altri 3-6 mesi.

Differenti schemi o approcci terapeutici (boli endovena di corticosteroidi o di ciclofosfamide, plasmaferesi) sono stati occasionalmente impiegati nel trattamento di questa affezione, ma la loro maggiore efficacia rispetto al trattamento convenzionale rimane ancora da valutare.

Bibliografia

Bonomo L., *Immunologia clinica*, 1984, UTET, Torino.
Chandler D. B., Fulmer J. D., *Lung*, 1985, **163**, 257.
Fauci A. S., *Vasculitis*, in McCarty D. J., Hollander J. L., *Arthritis and Allied Conditions*, 1985, 10 ed., Lea & Febiger, p. 942.
Fauci A. S., Haynes B. F., Katz P., *Ann. Intern. Med.*, 1978, **89**, 660.
Lanham J. G. *et al.*, *Medicine*, 1984, **63**, 65.
Leavit R. Y., Fauci A. S., *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1986, **134**, 149.
Manger B. J., Krapf F. E., Gramtzki M. *et al.*, *Scand. J. Immunol.*, 1985, **21**, 369.
Smurra G., Masala C., *Vasculiti*, in Introzzi P. ed., *Trattato italiano di medicina interna*, vol. II, *Malattie del sistema immunocompetente*, 1988, USES, Firenze, p. 780.

Tai P.-C., Holt M. E., Denny P. *et al.*, *Br. Med. J.*, 1984, **289**, 400.
Weinblatt M. E., Fienberg R., *N. Engl. J. Med.*, 1987, **316**, 1139.
Wishnick M., Valensi Q., Doyle E. F. *et al.*, *Am. J. Dis. Child*, 1982, **136**, 339.

GIUSEPPE SMURRA, LUIGI GALIETI E CESARE MASALA

CICLOFOSFAMIDE

F. *cyclophosphamide*. - I. *cyclophosphamide*. - T. *Zyklophosphamide*. - S. *ciclofosfamida*.

La ciclofosfamide (Endoxan®) è certamente il farmaco antiblastico più usato nella classe degli alchilanti e probabilmente il più usato in senso assoluto. La molecola della c. deriva direttamente da quella della mostarda azotata o mecloretamina, per sostituzione di un gruppo metilico con un gruppo fosfamidico ciclico (fig. 1).

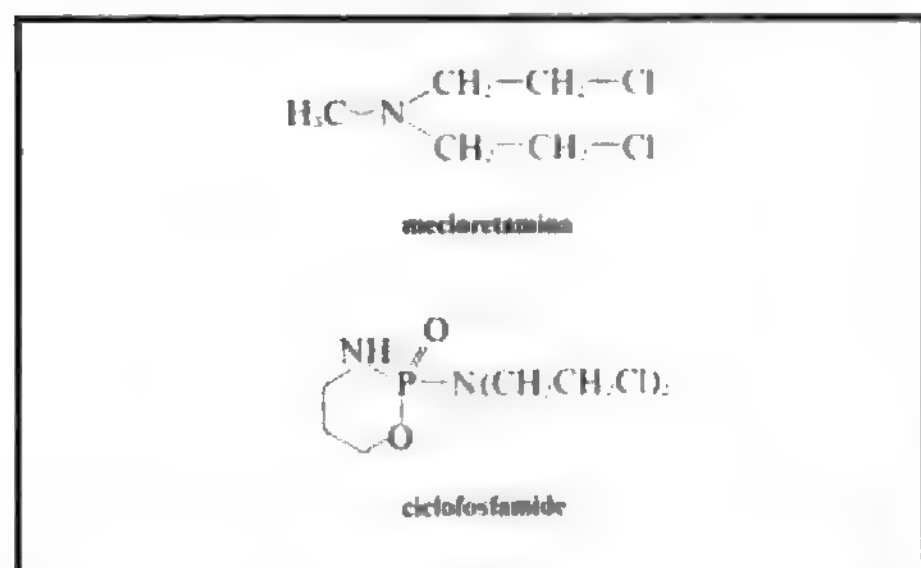
mecloretamina

ciclofosfamide

Fig. 1. Formule di struttura della mecloretamina e della c. Si noti la sostituzione del gruppo metilico con il gruppo fosfamidico ciclico.

Farmacocinetica

La molecola della c. è stata originariamente disegnata con l'obiettivo di avere un profarmaco che potesse essere metabolizzato selettivamente dal tessuto neoplastico in un composto citotossico. In effetti, la c., a differenza della molecola progenitrice, la mecloretamina, possiede solo una debole azione citotossica, mutagena, alchilante ed è relativamente stabile in soluzione. L'attivazione del farmaco (fig. 2) inizia con la formazione a livello microsomale epatico di idrossiciclofosfamide, che si trasforma, per tautomerizzazione spontanea, in aldofosfamide. Da quest'ultimo composto derivano metaboliti sia inattivi, quali la carbossifosfamide e la 4-ketociclofosfamide, sia attivi, quali la fosforamide mostarda e l'acroleina. Quest'ultima, che ha azione solo debolmente citotossica, è ritenuta essere responsabile della cistite emorragica. Caratteristica peculiare della c. rispetto alla mecloretamina è pertanto quella di non svolgere azione alchilante diretta, ma di essere attivata preventivamente a livello epatico. Quanto alla relativa selettività, non essendo ben chiaro il ruolo degli enzimi tumorali nel meccanismo finale di attivazione, si ritiene dovuta alla capacità dei tessuti sani, come quello epatico, di proteggersi dalla tossicità degradando ulteriormente i metaboliti attivi.

La c. è ben assorbita per via orale, raggiunge dopo 1 h la massima concentrazione plasmatica e si ritrova in quantità significativa nelle feci come farmaco immodificato. Se si utilizza la via e. v., meno del 14% della dose si rinviene nelle urine come farmaco immodificato, mentre nelle feci è praticamente assente. Si lega assai poco alle proteine, ha

ciclofosfamide — enzimi epatici microsomali → 4-idrossiciclofosfamide → aldofosfamide

tessuti periferici degradazione spontanea? → fosforamide mostarda + acroleina (metaboliti attivi)

enzimi epatici non microsomali → carbossifosfamide, 4-ketociclofosfamide, altri metaboliti

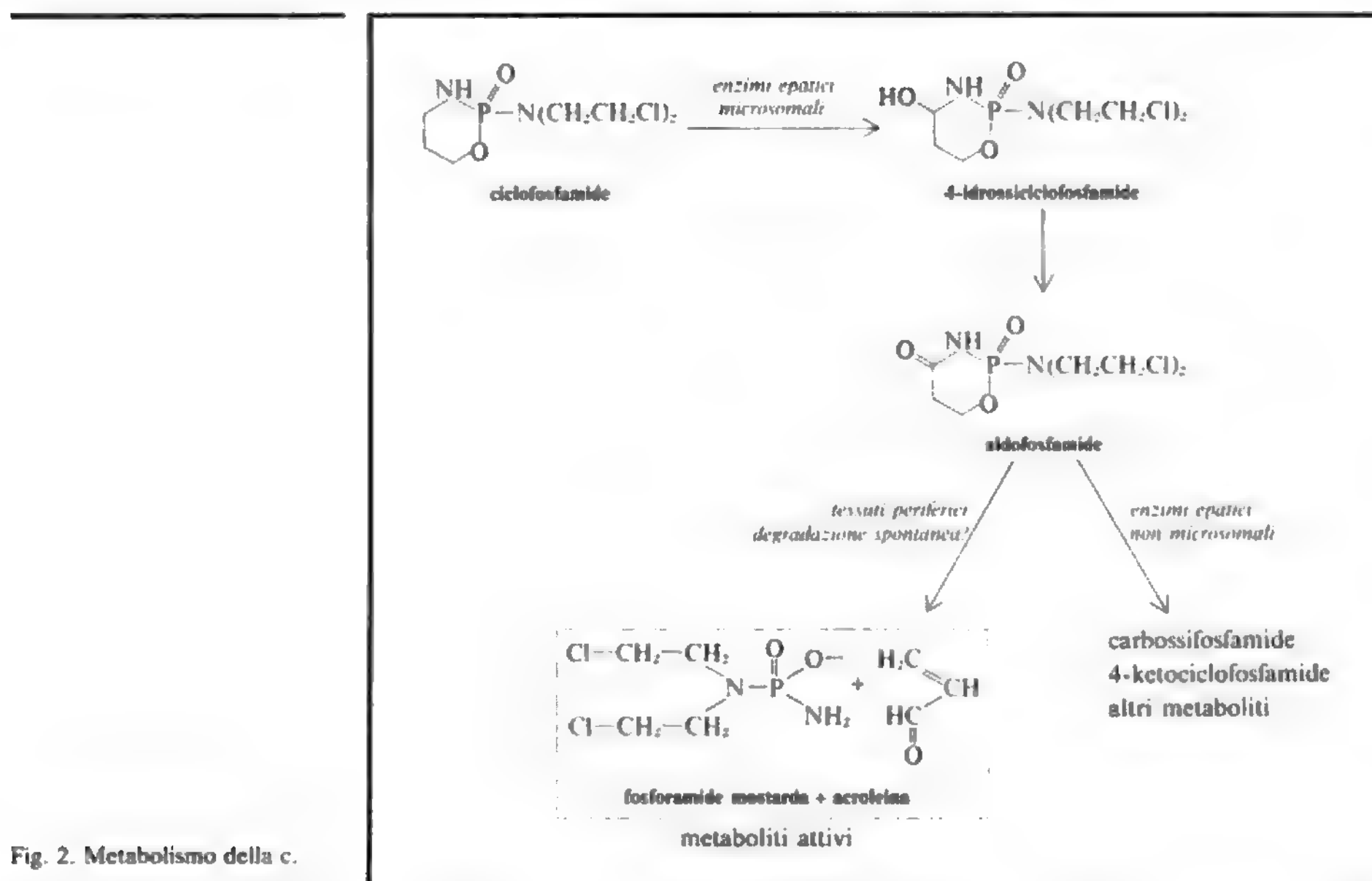



Fig. 2. Metabolismo della c.

un'emivita plasmatica di 6-7 h (che può essere prolungata dal pretrattamento con allopurinolo), si distribuisce a tutto l'organismo, ma probabilmente passa la barriera ematoencefalica in quantità non terapeutiche. La c. diffonde anche per via transplacentare e si rinviene nel latte materno.

Meccanismo di azione

È quello tipico degli alchilanti, ai quali si rimanda (v. ALCHILANTI AGENTI, I, 1031; v. anche: ALCHILANTI AGENTI*).

Uso clinico

La c. ha uno spettro di azione assai simile a quello della mecloretamina, che ha in larga parte soppiantato in virtù della sua maggiore maneggevolezza. È soprattutto impiegata in associazione con altri farmaci, quali la vincristina, il fluorouracile, la doxorubicina o adriamicina (Adriblastina®), il prednisone etc., a comporre schemi polichemioterapici, alcuni dei quali assai noti e di largo impiego (CVP, COPP, CA, CMF, CAV, etc.).

Neoplasie particolarmente sensibili alla c. sono i linfomi, specie non-Hodgkin, il seminoma, il mieloma, il neuroblastoma, il tumore di Wilms, il rabdomiosarcoma embrionale, il sarcoma di Ewing, il retinoblastoma, il carcinoma bronchiale, soprattutto in quello a piccole cellule. È altresì attiva nel carcinoma mammario avanzato, nelle neoplasie ovariche, rinofaringee, prostatiche, vescicali, nel mesotelioma e nelle leucosi acute.

È largamente usata, in associazione con metotrexato e fluorouracile (CMF) nella terapia precauzionale del carcinoma mammario con linfonodi ascellari invasi, specie in premenopausa. In alcune neoplasie, quali sarcomi ossei e dei tessuti molli, carcinomi ovarici e testicolari, sembra meno attiva del suo analogo ifosfamide.

I dosaggi della c. sono variabili, in rapporto alla via di somministrazione e allo schema polichemioterapico impiegato, nonché alla riserva midollare del paziente.

Nei soggetti candidati al trapianto di midollo le dosi sono particolarmente elevate (60 mg/kg per 2 giorni, 7 g/m^2). Per tale indicazione la c. è attualmente il farmaco di scelta.

In considerazione della sua potente azione immunosoppressiva, la c. possiede azione terapeutica anche in malattie non neoplastiche associate ad alterata reattività immunologica, quali la granulomatosi di Wegener, l'artrite reumatoide, alcune sindromi nefrosiche e per la prevenzione del rigetto dopo trapianto. Particolare prudenza va usata in simili circostanze, non solo in considerazione della tossicità acuta del farmaco, ma soprattutto in rapporto all'alto rischio di sterilità, effetti teratogeni, azione mutagena e induzione di neoplasie.

Effetti collaterali

A carico del *midollo osseo*: leucopenia, con nadir dopo 8-15 giorni e ritorno alla norma dopo 17-28 giorni; piastrinopenia, peraltro meno marcata rispetto alla mecloretamina, con comportamento temporale simile a quello dei leucociti; anemia, di regola conseguente a dosaggi elevati e protratti nel tempo.

A carico dell'*apparato gastroenterico*: anoressia, nausea e vomito sono comuni, indipendentemente dalla via di somministrazione orale o parenterale. Sono stati occasionalmente descritti casi di diarrea, colite emorragica, ulcerazioni del cavo orale ed epatotossicità, che eccezionalmente può manifestarsi con ittero.

A carico dell'*apparato urinario*: cistite emorragica (10-20% dei pazienti, specie in età infantile) per irritazione chimica della parete vescicale da parte di metaboliti attivi (acroleina?). Tale complicanza, che richiede la sospensione del trattamento, può essere grave e mortale, ma di solito l'ematuria cessa spontaneamente in pochi giorni, pur potendo in qualche caso persistere per mesi. È descritto un effetto protettivo sulla mucosa vescicale da parte di agenti sulfidrilanti, tra cui il sodico 2-mercaptoetansulfonato (Mesna), sì che la contemporanea somministrazione e.v. di tale prodotto con farmaci in grado di dare cistite emorragica, quali la c. e l'ifosfamide, riduce sensibilmente il rischio di tale complicanza. Indicata in ogni caso un'abbondante idratazione. Sono state anche descritte cistiti non emorragiche, teleangettasie e sclerosi vescicali (dopo terapie protratte), nefrotossicità e necrosi tubulare.

A carico dell'*apparato respiratorio*: per dosi elevate e protratte è possibile una fibrosi interstiziale, spesso irreversibile.

A carico dell'*apparato cardiovascolare*: sono stati osservati scompenso cardiaco congestizio, necrosi del miocardio, miopericardite acuta, conseguenti ad alte dosi, ma senza rapporto diretto con la dose cumulativa.

A carico dell'*apparato genitale*: amenorrea, oligo-azoospermia. La sterilità conseguente è spesso definitiva, qualche volta reversibile nel corso di anni. È stata anche descritta fibrosi ovarica come esito a distanza.

A carico della *cute* e degli *annessi cutanei*: alopecia, di regola reversibile, che si osserva in oltre il 13% dei pazienti trattati con le dosi abituali. Più raramente possono verificarsi distrofie ungueali, iperpigmentazione cutanea, dermatiti aspecifiche. Come tutti i farmaci antitumorali, la c. ritarda la cicatrizzazione delle ferite. A differenza della mecloretamina, a livello locale la c. non ha azione vescicante o irritante e non causa flebite.

Altri *effetti collaterali rari*: per dosi elevate può verificarsi una sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico, particolarmente pericolosa a causa dell'idratazione che di regola accompagna la somministrazione del farmaco. Sono stati descritti cefalea, vertigini, astenia, mixedema, *flushing* facciale, sudorazione, riduzione transitoria del *visus*, iperglicemia, ipoprotrombinemia, anemia emolitica con test di Coombs positivo.

Come già accennato, il farmaco è teratogeno e potenzialmente carcinogeno: sono state descritte seconde neoplasie dopo trattamenti prolungati.

Bibliografia

Bonadonna G., Robustelli Della Cuna G., *Manuale di oncologia medica*, 1987, 3 ed., Masson, Milano.

Crinò L., Roila F., Soldani M., Tonato M., *Schede informative sui farmaci del prontuario terapeutico*, Farmacie Comunali Riunite, Servizio Informazione e Documentazione Scientifiche-Reggio Emilia, 1981.

De Vita V. T. jr., Hellmann S., Rosenberg S. A., *Cancer-Principles and Practice*, 1985, 2 ed., Lippincott, Philadelphia.

Drug Information 87, 1987, American Society of Hospital Pharmacists.

Goodman Gilman A., Goodman L. S. *et al.* eds., *The Pharmacologic Basis of Therapeutics*, 1985, Macmillan, New York.

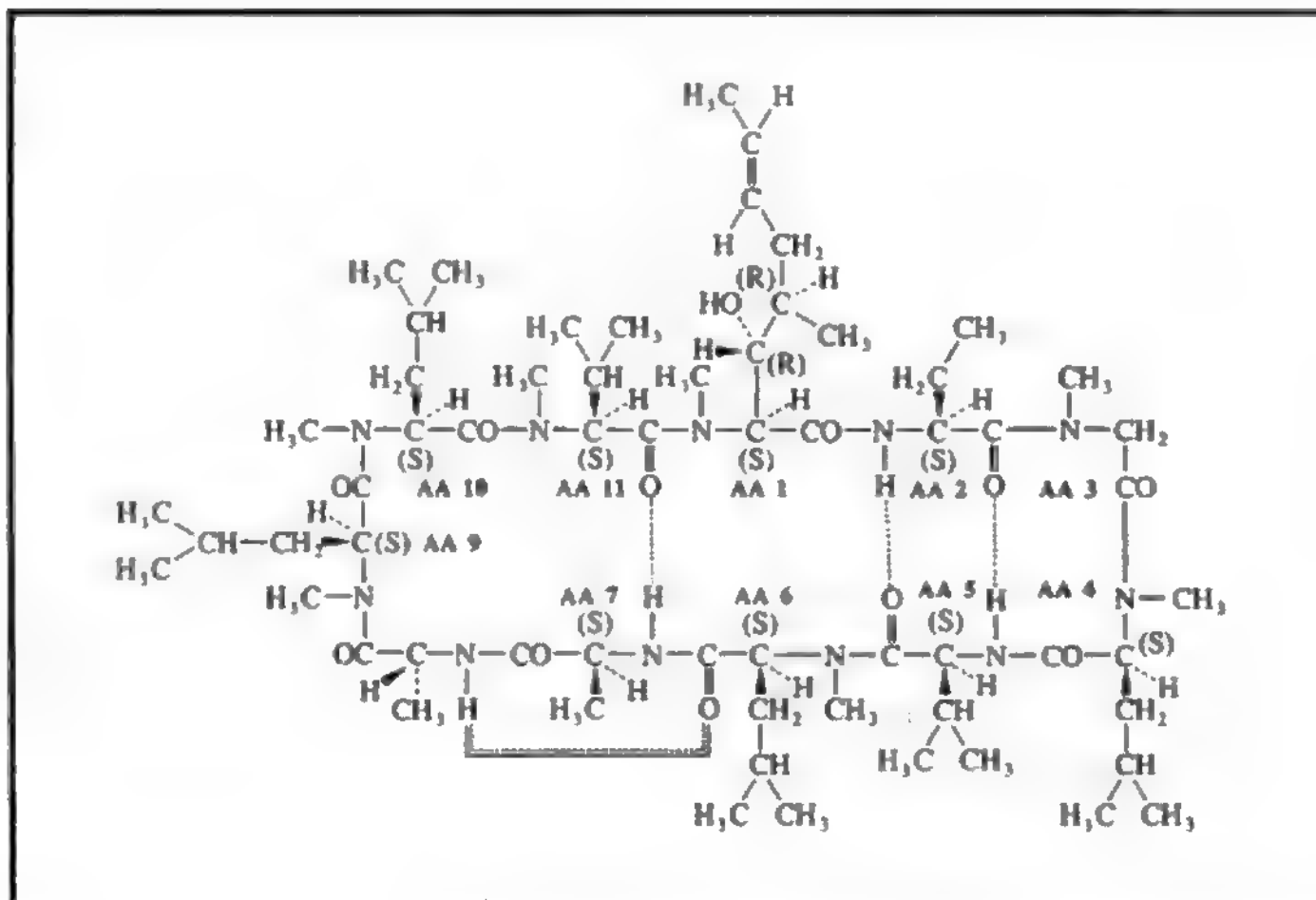
Martindale-The Extra Pharmacopoeia, 1982, 28 ed., The Pharmaceutical Press, London.

MARCELLO SOLDANI

CICLOSPORINA

F. *cyclosporine*. - I. *cyclosporin*. - T. *Cyclosporin*. - S. *ciclosporina*.

SOMMARIO

Fig. 1. Formula di struttura della c. ($C_{62}H_{111}N_{11}O_{12}$; p. m. 1202). La c. è un polipeptide ciclico complesso costituito da 11 aminoacidi variamente sostituiti.

Struttura e meccanismo d'azione

La ciclosporina (denominata in passato ciclosporina A) è una molecola di origine fungina, isolata per la prima volta nel 1973, dotata di notevoli proprietà immunosoppressive. La sua struttura chimica è peculiare (fig. 1), essendo un polipeptide ciclico costituito da 11 aminoacidi variamente sostituiti, alcuni dei quali in modo insolito. In virtù della sua struttura, la molecola ha carattere fortemente lipidico, ed è pertanto insolubile in ambiente acquoso.

Fin dalle prime sperimentazioni, la c. dimostrò proprietà immunosoppressive *in vitro* e *in vivo* che apparvero particolarmente interessanti per la caratteristica di non essere associate a un'attività citostatica generalizzata.

Sebbene la definizione del suo profilo d'azione abbia già richiesto anni di studi, alcuni aspetti della modalità con cui la c. esplica la sua attività sono ancora oggetto di controversia. La più interessante caratteristica della c. è la selettività, essendo il primo immunosoppressore con uno specifico luogo d'azione all'interno del sistema immunitario, dove agisce inibendo in modo reversibile l'azione dei linfociti a uno stadio precoce della loro attivazione (fig. 2). Come questo avvenga (se per meccanismo di tipo recettoriale, per azione diretta della molecola nell'ambiente cellulare o extracellulare, o in altro modo ancora) è questione ancora dibattuta. Ciò che è importante è che la soppressione dell'attività linfocitaria avviene senza danneggiare l'attività dei fagociti del sistema reticoloendoteliale. In questo modo la c. regola la risposta linfocitaria al trapianto tessutale senza distruggere le difese antinfettive del ricevente: la soppressione dell'immunità umorale e di quella cellulomediata avviene senza riduzione del numero dei globuli bianchi e senza depressione midollare. Per queste ragioni la c. può essere considerata come il prototipo di una nuova generazione di immunosoppressori: le possibilità offerte dal suo impiego hanno rinnovato l'interesse per alcuni tipi di trapianto caratterizzati da una bassa sopravvivenza, come il trapianto cardiaco, il trapianto cuore-polmoni, e quello di fegato.

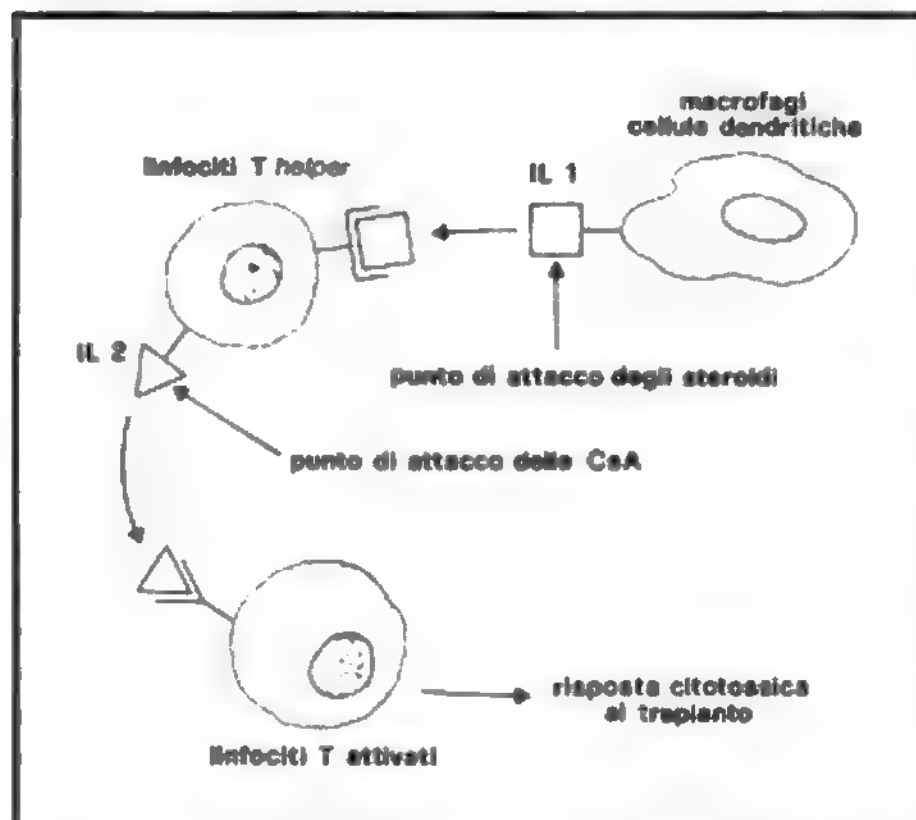



Fig. 2. Effetti della c. sull'attivazione della cellula T. IL1, interleuchina 1; IL2, interleuchina 2; CsA: c.

Farmacocinetica

Nelle sperimentazioni *in vivo* sull'animale e sull'uomo la c. ha subito mostrato una spiccata variabilità interindividuale sia quanto al profilo cinetico, che quanto alla risposta immunitaria al trattamento. Tale variabilità è di notevole rilevanza clinica in quanto costituisce ancor oggi il principale ostacolo alla definizione di un sicuro schema terapeutico di efficacia clinica nei trapianti d'organo.

Dal punto di vista cinetico, l'assorbimento orale di c. (non è indicata la somministrazione i. m. e e. v. in bolo, tutt'al più quella in infusione lenta) è tardivo (picco dei livelli ematici in 3-4 h) e incompleto (spesso la biodisponibilità è inferiore al 10%). Svariati fattori ne influenzano l'entità, i più importanti dei quali sembrano essere la presenza di patologie intestinali e la produzione di bile, la cui assenza limita l'assorbimento della c. fino a impedirlo del tutto.

A causa della sua elevata liposolubilità, la c. è ampiamente distribuita nel corpo, pur non essendo in grado di superare la bar-

riera ematoencefalica. La c. è fortemente legata ai componenti ematici e plasmatici: circa il 98% della concentrazione ematica è distribuito tra eritrociti e proteine plasmatiche (in particolare lipoproteine), con un legame temperatura-dipendente.

La c. è eliminata dall'organismo al 99% per via metabolica, i cui prodotti (si ipotizza circa una ventina di metaboliti) sono stati solo in parte identificati. Sfortunatamente nessun dato definitivo è stato finora ottenuto riguardo la possibile attività (o tossicità) di tali metaboliti, la cui formazione è fortemente influenzata da alterazioni della funzionalità epatica, dovute sia a patologie che ad azione di altri farmaci (v. sotto).

Questo quadro, così complesso, di variabilità ha fatto sì che la valutazione del quadro clinico (in particolare per il controllo della tossicità) venga effettuata, nella quasi totalità dei casi, per mezzo del monitoraggio dei livelli ematici di c. A tale scopo sono oggi disponibili due metodiche radioimmunometriche per la misurazione della c. da sola o unitamente a una discreta quota di metaboliti, il cui ruolo, però, come già rilevato, è dubbio. Vi è dunque un dibattito in corso riguardo l'effettiva predittività dei livelli ematici, i quali si sono infatti rivelati spesso fallaci. D'altra parte, nessun altro indicatore clinico di maggior utilità è stato finora trovato.

Impiego della ciclosporina nei trapianti d'organo

Avendo dimostrato proprietà immunosoppressive, la c. (Sandimmun®) è stata subito proposta per la terapia antirigetto nel trapianto d'organo. L'introduzione nei protocolli terapeutici dei principali centri di trapianto ha dato ottimi risultati, contribuendo a migliorare in modo significativo la funzione e la sopravvivenza del trapianto stesso.

I risultati del più importante studio clinico multicentrico europeo (European Multicentre Trial) mostrano, infatti, un incremento del 15% (dal 40 al 55%) nella sopravvivenza a 5 anni del rene trapiantato nei pazienti trattati con c. rispetto alla terapia convenzionale. Tale guadagno viene ottenuto nei primi 3 mesi, e successivamente esso resta pressoché costante tra i due gruppi.

Più clamorosi i risultati ottenuti dall'introduzione della terapia con c. nel trapianto di altri organi. A livello mondiale, i dati a 5 anni mostrano una sopravvivenza del trapianto cardiaco dell'80% rispetto al 55% precedente alla c., mentre per il trapianto di fegato si è passati dal 20% circa di successi all'attuale 60%.

La terapia con c. viene solo in pochi casi sostituita a quella tradizionale (steroidi e azatioprina); il più delle volte si preferisce l'uso combinato dei tre farmaci a più basse dosi. Il motivo di tale scelta è riconducibile alla grave tossicità che la c. manifesta a carico del rene: tossicità che sembra essere dose-dipendente. Per quanto abbia carattere reversibile con la sospensione della terapia, essa crea notevoli problemi nella gestione dell'immunosoppressione, in special modo nel trapianto renale, anche perché il rialzo della creatinina sierica osservabile in caso di danno renale da c. è facilmente confondibile con l'analogo manifestarsi del rigetto.

Tutti gli schemi di dosaggio prevedono la somministrazione orale di c., sia essa in dose unica o ripetuta nel corso della giornata. Quest'ultima soluzione sembra apportare un miglior controllo della terapia, ed è pertanto oggi sempre più utilizzata.

Solitamente, la terapia inizia ad alte dosi (15-20 mg/kg/*die*) per la 1ª settimana dopo il trapianto, per poi ridurre progressivamente il dosaggio fino a una terapia di mantenimento di 5-10 mg/kg/*die*. In ogni caso vengono periodicamente controllati i livelli ematici di c., e la terapia viene aggiustata in modo da ottenere una concentrazione di 50-200 µg/l. Solo nel caso del trapianto di fegato si usa infondere la c. per i primi giorni, fino alla ripresa delle funzioni biliari e intestinali.

Il bambino, in genere, metabolizza la c. più rapidamente dell'adulto: è il motivo per cui a tali pazienti (e questo avviene regolarmente nel trapianto di midollo) si somministra una dose tendenzialmente più alta del normale.

Al di là dei succitati problemi nella definizione di un sicuro schema di dosaggio (i quali hanno portato a una pletora di soluzioni tuttora dibattute), non può essere disconosciuta la reale potenza del trattamento immunosoppressivo con c., la cui efficacia ha dischiuso le porte a trapianti fino a poco tempo fa di relativo successo (cuore, fegato, pancreas). V. anche: TRAPIANTI (XV, 251); CARDIOCHIRURGIA*; FEGATO E VIE BILIARI*; PANCREAS; RENE E BACINETTO.

Effetti collaterali

Il meccanismo con il quale la c. produce il suo principale effetto tossico a carico del rene è stato ampiamente studiato negli ultimi anni. Sembra accertato trattarsi di un'alterazione dell'emodinamica renale, la quale produce il collasso delle arteriole afferenti al glomerulo, reversibile alla sospensione del trattamento. Malgrado la relativa pericolosità di tale effetto tossico (la reversibilità è immediata), esso è comunque la causa principale di fallimento della terapia con c.

Altri effetti collaterali attribuibili alla c. sono stati via via segnalati, sebbene siano di minore gravità e comunque tutti reversibili: ipertrofia gengivale, irsutismo, nausea, tremori, ritenzione idrica.

Maggiore preoccupazione desta invece l'osservazione di un'aumentata incidenza di linfomi nei pazienti trattati con c., nonchè la comparsa sporadica di tossicità a carico del S.N.C. (convulsioni). Quest'ultima sembra essere in disaccordo con l'impermeabilità della barriera ematoencefalica alla c., tanto che recentemente si è ipotizzato un ruolo in tale fenomeno da parte di un suo metabolita.

Interazioni con altri farmaci

I pazienti sottoposti a trapianto d'organo sono tutti in politerapia farmacologica. Numerosi farmaci correntemente utilizzati sui pazienti trapiantati si sono rivelati alterare la farmacocinetica della c. (tab. I). La maggior parte di essi agiscono direttamente sull'attività del sistema microsomale epatico, inibendo o inducendo in tal modo il metabolismo della c. Un minor numero di essi agisce secondo altri meccanismi, quali, ad es., la riduzione o l'aumento dell'assorbimento intestinale.

TAB. I. PRINCIPALI INTERAZIONI TRA CICLOSPORINA E ALTRI FARMACI

Effetto osservabile	Possibile meccanismo	Farmaco
↓ livelli ematici	↓ assorbimento	fenitoina
↓ livelli ematici	↑ metabolismo	carbamazepina fenobarbitale isoniazide rifampicina
↑ livelli ematici	ignoto	cimetidina ranitidina
↑ biodisponibilità	↑ assorbimento	metoclopramide
↑ livelli ematici	↑ assorbimento e ↓ metabolismo	eritromicina
↑ livelli ematici	↓ metabolismo	contraccettivi orali diltiazem ketoconazolo nicardipina

Legenda: ↑, incremento; ↓, diminuzione.

La rilevanza clinica di tali interazioni è notevole, tanto da portare i livelli ematici di c. abbondantemente al di fuori della finestra terapeutica di riferimento, con alto rischio di tossicità o di insorgenza di rigetto.

A queste interazioni di tipo cinetico si affiancano altre di tipo farmacologico. È il caso degli aminoglicosidi e dell'amfotericina, i quali, essendo farmaci nefrotossici, sommano il loro effetto alla tossicità provocata dalla c. a carico del rene.

Ancora una volta, il miglior strumento attualmente a disposizione dei clinici per il controllo delle interazioni con altri farmaci è (per quanto indicativo) il monitoraggio dei livelli ematici di c.

Nuovi campi di applicazione: le malattie autoimmuni

Parallelamente all'impiego d'elezione nel trapianto d'organo, gli studi sperimentali e la comprensione del meccanismo d'azione della c. ne hanno prospettato l'uso nella terapia delle malattie autoimmuni. La c., impedendo l'attivazione linfocitaria, bloccherebbe l'azione citotossica propria di tali cellule e causa dell'insorgere delle patologie autoimmuni. I primi approcci clinici confermano la potenziale utilità della c. per queste patologie. Nelle uveiti endogene, psoriasi, artrite reumatoide e sindrome nefrosica, si sono ottenuti risultati incoraggianti e in parte significativamente superiori a quelli ottenuti con il trattamento convenzionale. Una buona efficacia è stata osservata contro il lupus eritematoso sistemico, il morbo di Crohn, l'oftalmopatia endocrina e l'anemia aplastica. I risultati ottenuti nel trattamento del diabete mellito insulinodipendente sono di più difficile interpretazione, per quanto una maggiore efficacia si ottenga all'esordio della malattia.

Il quadro della situazione così delineato indica una promettente strada nella cura delle malattie autoimmuni, sebbene gli studi relativi all'utilizzazione della c. in tali patologie siano solo all'inizio.

Bibliografia

Calne R. Y., *Lancet*, 1987, **II**, 506.
Editorial, *Lancet*, 1985, **I**, 909.
Editorial, *Lancet*, 1986, **I**, 419.
Franzosi M. G., *Medicina-Riv. EMI*, 1984, **4**, 455.
Kahan B. D. ed., *Cyclosporine, Biological Activity and Clinical Application*, 1984, Grune & Stratton, Orlando.
Ptachcinski R. J., Venkataramanan R., Burckart G. J., *Clin. Pharmacokin.*, 1986, **11**, 107.
Task Force on Cyclosporin Monitoring, *Clin. Chem.*, 1987, **33**, 1269.
Wadhwa N. K. *et al.*, *Ther. Drug Monit.*, 1987, **9**, 399.

LORENZO SANGALLI E MARIA GRAZIA FRANZOSI

CIFOSI [v. vol. III, col. 2225]

Terapia delle cifosi giovanili

Le cifosi giovanili comprendono essenzialmente due grandi gruppi: le c. posturali asteniche e le c. osteocondropatiche (dorso curvo) o malattia di Scheuermann.

Le prime sono caratterizzate da: dorso curvo a largo raggio con iperlordosi lombare e addome prominente, associati spesso a spalle anteposte, ginocchia valghe e piedi piatti lassi; evolutività scarsa per mancanza di alterazioni ossee (esame radiologico della colonna vertebrale in proiezione laterale centrando la sede della curva cifotica); correggibilità attiva con il test in iperestensione del rachide dorsale dopo flessione in avanti del tronco per annullare la lordosi lombare (fig. 1).

Il trattamento è soprattutto cinesico: rinforzo muscolare, in particolare dei muscoli paravertebrali dorsali e addominali; cinesiterapia respiratoria; controllo posturale nelle diverse posizioni e nelle attività quotidiane; sport di gruppo.

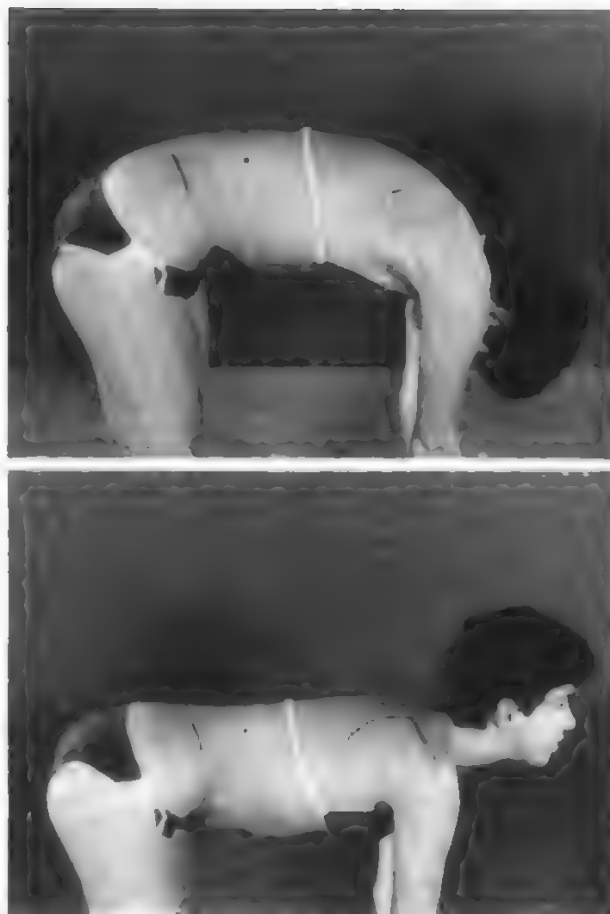



Fig. 1. C. posturale astenica: correggibilità attiva della c. con il test in iperestensione del rachide dorsale.

In alcuni casi può essere utile associare elettroterapia di superficie, con elettrodi paravertebrali posizionati al di sopra e al di sotto dell'apice della curva, utilizzando correnti trofiche ad alta frequenza, tipo le correnti di Kotz.

Nelle c. posturali asteniche è controindicato qualsiasi tipo di ortesi.

La c. osteocondropatica, chiamata anche *malattia di Scheuermann*, è caratterizzata da lesioni a livello della cartilagine di coniugazione e del piatto cartilagineo epifisario vertebrale ed è frequente soprattutto nel sesso maschile in soggetti in rapida crescita staturale.

Clinicamente si presenta con un aumento della c. dorsale, che non è autocorreggibile con l'iperestensione dorsale del rachide (fig. 2). Radiograficamente il quadro presenta un'irregolarità dei piatti vertebrali con eventuale presenza di ernie di Schmorl e deformazione a cuneo dei corpi vertebrali apicali con nuclei di accrescimento picnotici (fig. 3).

È necessario opporsi all'aggravamento della deformità «scaricando» la parte anteriore delle vertebre in modo da agevolare la «ricostruzione del muro anteriore». Inoltre, il compenso in lordosi del rachide lombare e cervicale può determinare, in giovane età, lombalgie e cervicalgie posturali e, a lungo andare, fastidiose radicoliti a livello dorsale e discopatie lombari.

Le forme lievi possono essere trattate con ginnastica, controllo posturale e controlli periodici, mentre le c. fra i

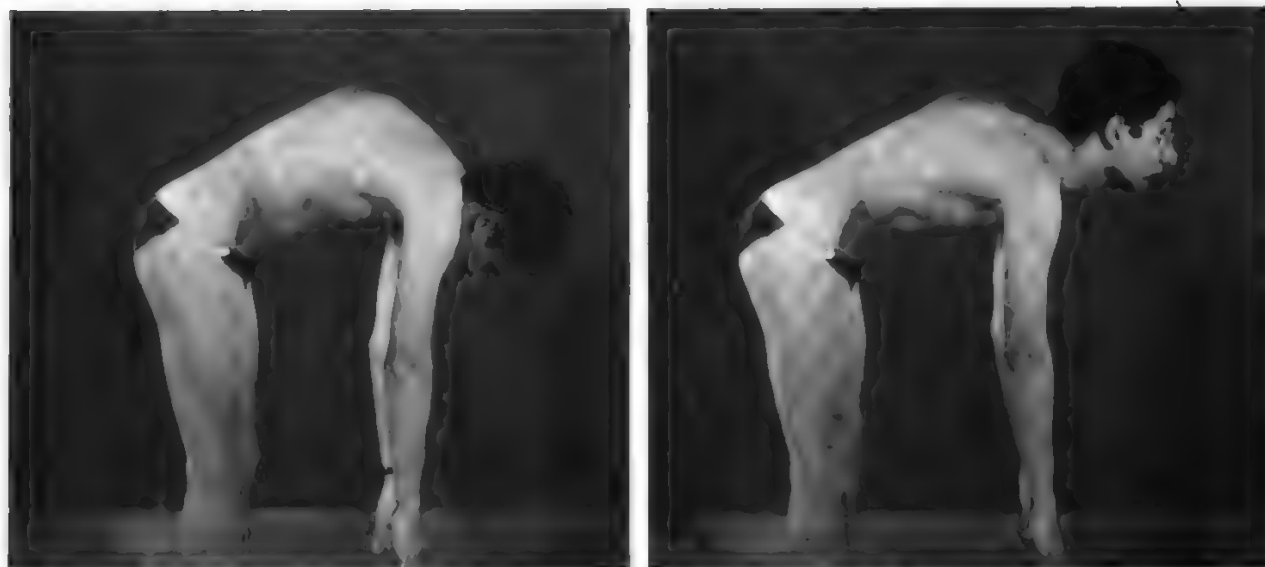



Fig. 2. C. osteocondropatica o malattia di Scheuermann: mancata correggibilità della ipercifosi con la iperestensione del rachide dorsale.

40° e gli 80° con ortesi, le c. maggiori di 80° o con eventuale danno neurologico richiedono una soluzione chirurgica.

Con sempre maggiore frequenza viene utilizzato un tutore di Milwaukee modificato (fig. 4), che deve essere indossato a tempo pieno (24 h al dì). In genere utilizziamo una «pelotta» di spinta unica con apice corrispondente alla vertebra sottostante all'apice della curva cifotica (fig. 5, *A*).

Le pelotte di spinta possono essere anche due, a forma rettangolare, applicate alle aste di sostegno; agiscono a livello paravertebrale correggendo il gibbo posteriore nelle c. strutturate (fig. 5, *B*). In alcuni casi, in presenza di anteposizione non correggibile delle spalle, possono essere utilizzate spinte anteriori a livello delle articolazioni scapolomerali (fig. 5, *C*).

Altre spinte vengono localizzate, quando necessario, a livello costale anteriore.

V. anche: TUTORI ORTOPEDICI.

L'applicazione del tutore non controindica la cinesiterapia e una adatta attività sportiva che possono, invece, essere considerate come attività coadiuvanti del trattamento.

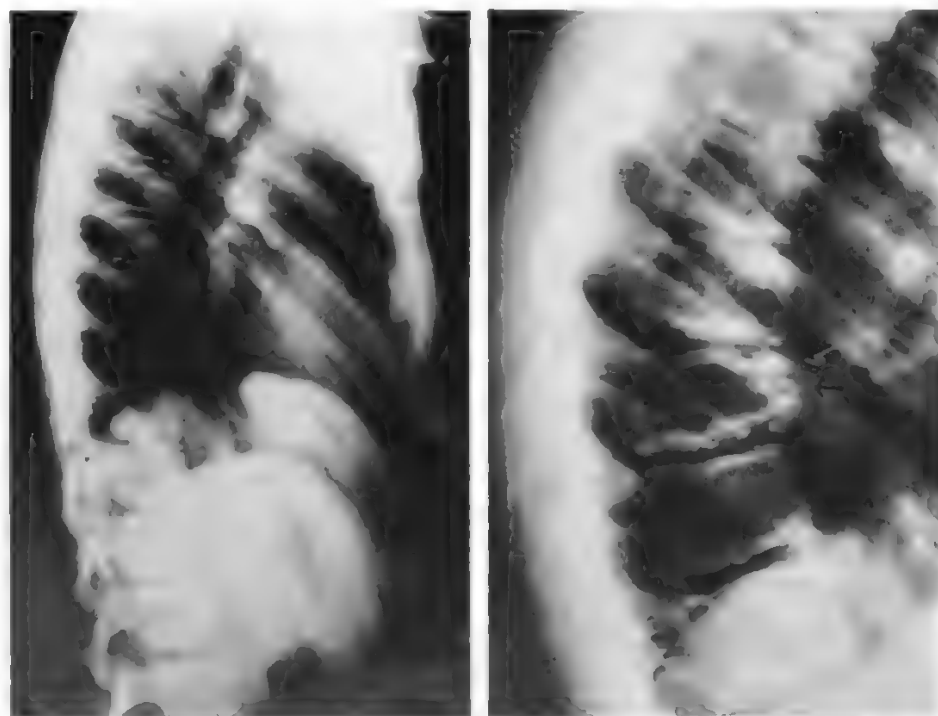



Fig. 3. *A sinistra*: radiografia del rachide dorsale in laterale in soggetto astenico. *A destra*: radiografia del rachide dorsale in laterale in soggetto con c. osteocondropatica (*frecce*).

Fig. 4. *A sinistra*: grave c. dorsale (54°). Con tutore di Milwaukee (*al centro*) miglioramento della c. (44°) (*a destra*).

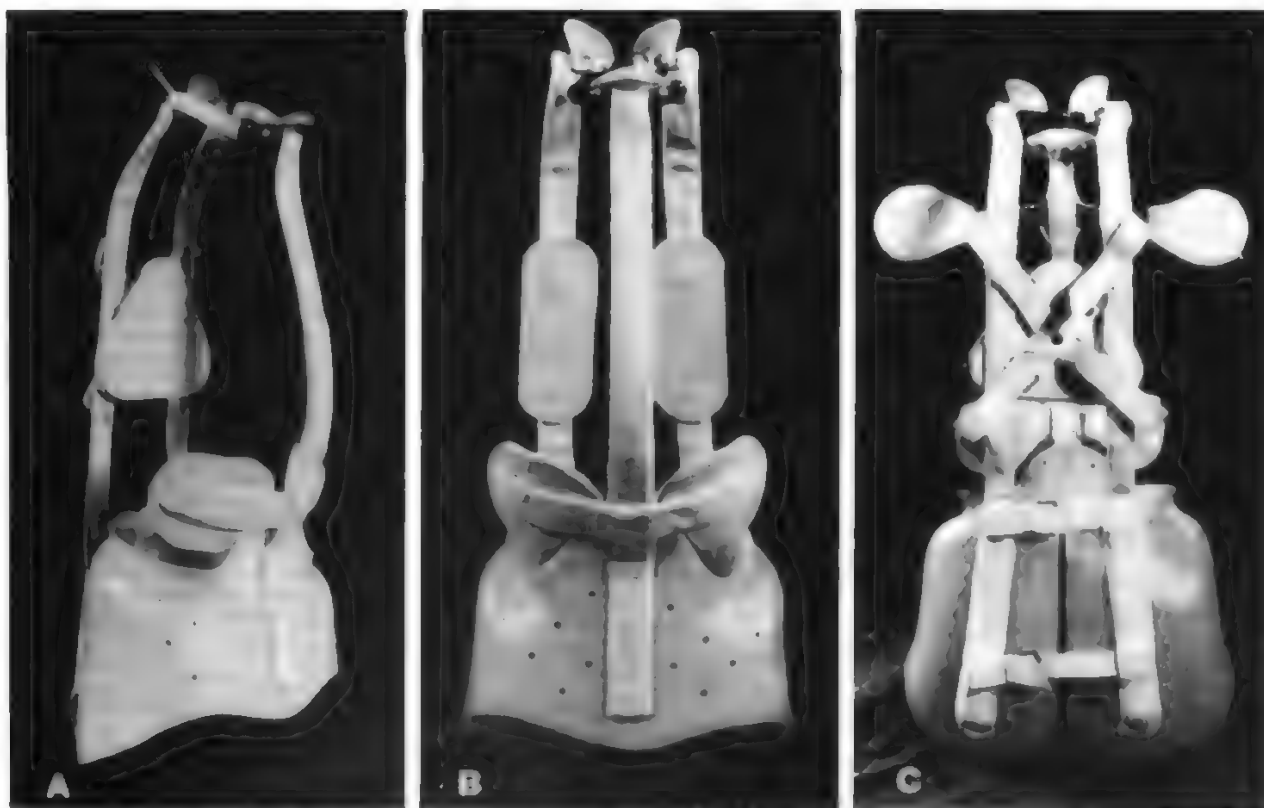



Fig. 5. *A*) Tutore con spinta posteriore unica a forma di triangolo. *B*) Tutore con due spinte applicate alle aste di sostegno posteriore nelle c. strutturate. *C*) Tutore con «cucchiai» anteriori per correggere l'anteposizione delle spalle.

Bibliografia
Bilotta T. W., Manzoni A., Prioli L., *Il tuo tutore di Milwaukee: consigli pratici ed esercizi da eseguire col tutore*, 1986, Fotocroma Emiliana, Bologna.
Blount W. P., Moe J. H., *The Milwaukee Brace*, 1973, Williams & Wilkins, Baltimore.
G.I.S., *Le cifosi*, 1983, Gaggi, Bologna.
Perricone G., Manzoni A., Bilotta T. W., *Trattamento ortopedico della malattia di Scheuermann*, 1973, Lo Scalpello, Bologna.
Perricone G., Manzoni A., Bilotta T. W., *Il tutore di Milwaukee: consigli pratici ed esercizi correttivi da eseguire in tutore*, 1977, Tipografia Moderna, Bologna.

GASPARE PERRICONE E LUIGI PRIOLI

CILIATI: v. BALANTIDIOSI (II, 1837); BALANTIDIOSI*.

CIMETIDINA: v. RANITIDINA, CIMETIDINA, FAMOTIDINA (XIII, 129).

CIMITERI E POLIZIA MORTUARIA [v. vol. III, col. 2250]

Vige attualmente la legge 21 ottobre 1975, n. 803, con il relativo Regolamento di attuazione che non si differenzia molto dalle disposizioni di legge citate nella precedente stesura di questo esponente.

Innovativo invece risulta il suddetto regolamento per quanto concerne la normativa sui substrati abortivi, per la quale rinviamo alla voce CADAVERE* di questo Aggiornamento.

Per quanto concerne la destinazione elettiva del cadavere per finalità di trapianto su vivente, essa è regolata dalla legge 2 dicembre 1975, n. 644 e dal relativo Regolamento di esecuzione (D.P.R. 16 giugno 1977, n. 409): l'argomento è svolto sotto la voce CADAVERE*.

RED

CIPROFLOXACINA: v. CHINOLONI*.

CIRCOLATORIO APPARATO [v. vol. III, col. 2283]

FISIOLOGIA

SOMMARIO

IL CUORE: RECETTORI ATRIALI. RECETTORI DI VOLUME

Premessa

Nella parete dei due atri cardiaci si trovano 3 gruppi di recettori: uno tributario di fibre «afferenti simpatiche»; un secondo gruppo che afferisce a fibre amieliniche del vago; un terzo gruppo (recettori atriali tipo Paintal), situato nel tessuto subendocardico, afferente a fibre vagali mieliniche. I recettori di quest'ultimo gruppo rispondono allo stiramento della parete atriale e sono denominati perciò «recettori di volume». Sono questi che verranno presi particolarmente in esame in questa trattazione.

La stimolazione dei recettori atriali tipo Paintal ha come effetti un aumento della frequenza cardiaca senza modificazioni della contrattilità, un incremento del flusso urinario con un aumento di minor misura, ma significativo, dell'eliminazione di sodio e probabilmente una diminuzione della sete. L'unica ipotesi che inquadra tutte queste risposte come facenti parte di un sistema di controllo è quella che i recettori atriali tipo Paintal costituiscano il primo anello di un meccanismo di *feedback* negativo per la regolazione dei volumi cardiaci, come in effetti è stato postulato (Linden, 1973, 1987; Linden e Kappagoda, 1982) e come risulta sostenuto da alcuni dati riferiti nella trattazione che segue.

Recettori di volume atriali. Struttura, distribuzione, tecniche di studio

I recettori atriali tipo Paintal sono strutture non capsulate che sono state oggetto di indagine istologica fin dal secolo scorso e su questo argomento è stata recentemente pubblicata una rassegna (Linden e Kappagoda, 1982). Queste terminazioni afferenti sono state individuate principalmente alle giunzioni delle vene cave superiore e inferiore con l'atrio destro e a quelle delle vene polmonari con l'atrio sinistro. La loro posizione è stata definita sia dal punto di vista istologico sia dal punto di vista fisiologico (Coleridge *et al.*, 1957). Situati principalmente, come si è detto, in corrispondenza delle giunzioni atriovenose, si trovano tutti all'interno del sacco pericardico. I recettori dell'atrio destro afferiscono principalmente al vago di destra; quelli dell'atrio sinistro, per la massima parte afferiscono al vago di sinistra, salvo quelli situati nel lato destro dell'atrio sinistro che, in prevalenza, sono in rapporto con il vago di destra.

Si è riusciti a realizzare la distensione delle giunzioni tra atrio sinistro e vene polmonari di sinistra in modo da non interferire con il resto della circolazione (Ledsome e Linden, 1964). Ciò è stato ottenuto inserendo palloncini di latex, uniti a un sottile tubicino di nylon, attraverso le vene polmonari di sinistra fino a raggiungere le giunzioni di queste vene con l'atrio e, dopo aver legato il polmone sinistro, iniettando in ciascun palloncino un volume di soluzione fisiologica calda fino a far assumere a esso la forma di una sfera di circa 0,8 cm di diametro. Impiegando questa tecnica si determinava la distensione delle giunzioni venoatriali e l'attivazione dei recettori senza modificare la pressione atriale o interferire con il flusso sanguigno diretto attraverso l'atrio al ventricolo sinistro. In queste condizioni, si trovò che i recettori che venivano stimolati dalla distensione erano, con tutta probabilità, le terminazioni non capsulate tipo Paintal (Kidd, Ledsome e Linden, 1978), con aumento di scarica di tipo pulsatile, simile a quello osservato durante un'infusione, e con treni di impulsi a livello del neurone di 2° ordine nel bulbo che risultavano nei limiti del normale campo di valori.

Recettori atriali e frequenza cardiaca

La stimolazione dei recettori atriali in questione evoca risposte, sia a livello cardiaco, sia a livello renale. Nel cuore è stato osservato solo un aumento in via riflessa della frequenza dei battiti (fig. 1). In esperimenti su cani, per distensione delle giunzioni vene polmonari-atrio, si ottenne costantemente un aumento della frequenza cardiaca, aumento che risultò, in media, di 24 battiti/min.

Per stimolazione dei recettori dell'atrio destro, usando una speciale tecnica di distensione, si osservò un aumento della frequenza cardiaca in media di 18 battiti/min. Non si rilevò un rapporto tra le piccole variazioni della pressione arteriosa e di quella della vena cava superiore e le modificazioni della frequenza cardiaca, né tra queste ultime e le piccole oscillazioni della pressione atriale destra e sinistra (Kappagoda, Linden e Snow, 1972).

Dal complesso delle esperienze condotte su cani per distensione di differenti zone degli atri (811 prove su 251 animali) è risultato come risposta costante l'aumento della frequenza cardiaca, con un valore medio di 19 battiti/min (Linden e Kappagoda, 1982).

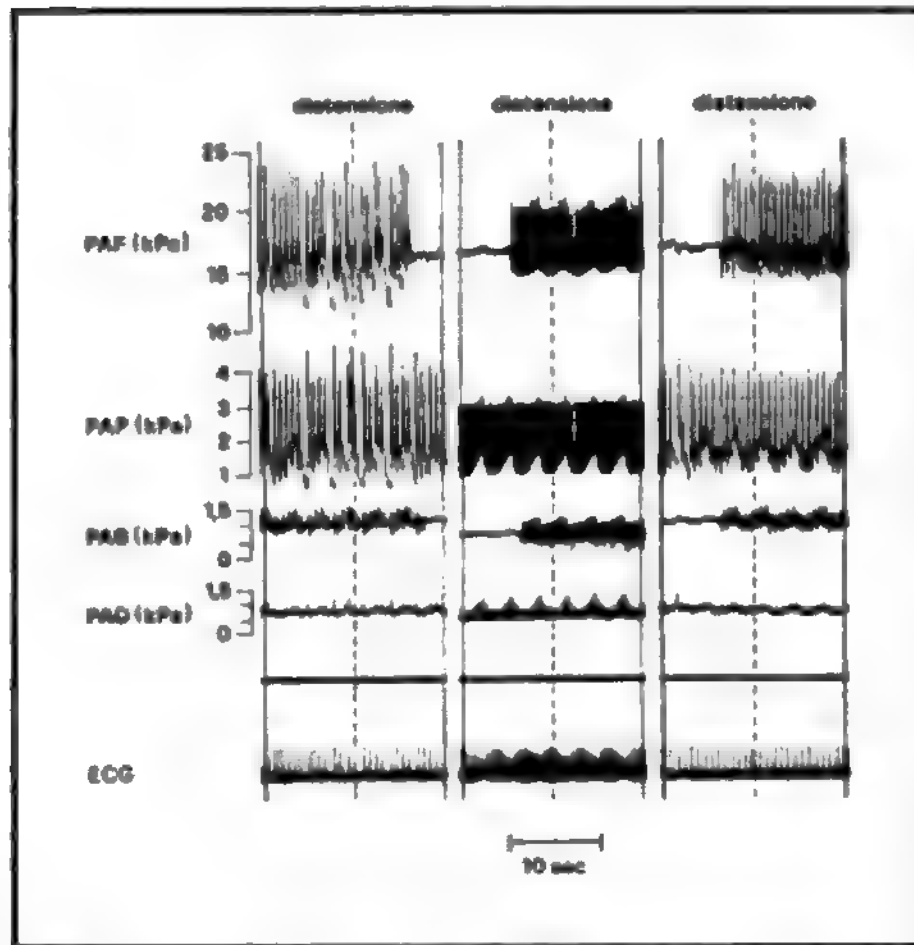



Fig. 1. Effetti della stimolazione dei recettori dell'atrio sinistro sulla frequenza cardiaca di un cane. La registrazione illustra una delle migliori risposte ottenute. *Dall'alto in basso*: pressione arteriosa femorale (PAF); pressione arteriosa polmonare (PAP); pressione atriale sinistra (PAS); pressione atriale destra (PAD); elettrocardiogramma (ECG). Le tre parti della registrazione si riferiscono a prima, durante, e 3 min dopo la distensione dei palloncini nell'atrio sinistro. La frequenza cardiaca, da 80 battiti/min passò a 170/min durante la distensione atriale e a 105/min, 3 min dopo la distensione. (*Da Ledsome e Linden, 1964, ridisegnata*).

Via afferente del riflesso

Il taglio o il raffreddamento dei nervi vaghi a livello del torace o del collo provoca sempre la riduzione o l'abolizione della risposta dell'aumento della frequenza cardiaca. Recentemente, operando gradatamente il raffreddamento dei vaghi (a intervalli di 2 °C), si è visto che la risposta comincia ad attenuarsi alla temperatura di circa 18 °C e viene abolita tra i 12 e i 10 °C. Attuando questo raffreddamento graduale si è visto, inoltre, che un decremento di questo tipo subisce anche l'aumento di scarica dei recettori atriali tipo Paintal, osservato come aumento della frequenza e del numero dei treni di impulsi nelle fibre mieliniche dei vaghi, ciò che convalida l'ipotesi che dell'aumento della frequenza cardiaca siano responsabili recettori atriali tipo Paintal afferenti a fibre vagali mieliniche. D'altra parte, il numero e la frequenza degli impulsi nelle fibre amieliniche non subiscono decrementi fino a che la temperatura non scenda al di sotto di 8 °C, permettendo di concludere che le fibre amieliniche non sono interessate in questa risposta riflessa (Linden, 1987).

Si può, inoltre, concludere, anche sulla base dei numerosi dati riferiti nella letteratura, secondo i quali il taglio dei vaghi o il loro raffreddamento a 5 °C abolisce la risposta dell'aumento della frequenza cardiaca, che in questa risposta riflessa non sono interessate nemmeno fibre «afferenti simpatiche». La branca afferente del riflesso è, quindi, esclusivamente costituita da fibre mieliniche vagali.

Via efferente del riflesso

Gli effetti del taglio delle *ansae subclavae* di destra e di sinistra (che nel cane contengono tutte le fibre simpatiche efferenti dirette al cuore) e quelli della somministrazione di farmaci bloccanti il simpatico (propranololo; bretilio tosilato) dimostrano che la via efferente del riflesso è rappresentata esclusivamente dalle fibre efferenti simpatiche destinate al cuore. In questa risposta, sorprendentemente, l'aumento della frequenza cardiaca non si accompagna a un effetto inotropo positivo, per cui il riflesso coinvolge solo

quelle fibre simpatiche efferenti che innervano il nodo senoatriale (Linden e Kappagoda, 1982).

Su fibre nervose efferenti del simpatico cardiaco dirette al nodo senoatriale è stata studiata l'attività elettrica in risposta alla stimolazione di recettori dell'atrio sinistro (Linden, Mary e Weatherill, 1982). In cani, registrando i potenziali d'azione da singole fibre efferenti simpatiche, è stato osservato in alcune di queste un aumento dell'attività durante la distensione delle pareti atriali. Nessuna variazione dell'attività di queste fibre fu rilevata durante stimolazione di barocettori arteriosi per tutto il loro campo di risposta, né durante stimolazione di chemorecettori o di fibre periferiche cutanee. Si può concludere che le fibre efferenti simpatiche cardiache impegnate nel riflesso in risposta alla stimolazione dei recettori atriali costituiscono un gruppo di fibre distinte da quelle simpatiche cardiache che rispondono alla stimolazione di recettori di altre regioni.

Recettori atriali e diuresi

Furono registrati i potenziali d'azione da fibre efferenti simpatiche destinate a varie regioni dopo stimolazione dei recettori atriali mediante distensione delle giunzioni vene polmonari-atrio con la tecnica dei palloncini (Karim *et al.*, 1972). Questa stimolazione, che provocò, conformemente alle attese, un aumento dei treni di impulsi nelle fibre simpatiche dirette al cuore, non fu seguita da alcuna modificazione dell'attività delle efferenti simpatiche addominali o periferiche, ma, del tutto inaspettatamente, indusse una *diminuzione* di attività delle fibre simpatiche destinate al rene. Mediante le tecniche di raffreddamento differenziale sopra riferite, è stato dimostrato che questa inibizione dell'attività del simpatico diretto al rene non è il risultato di un'aumentata attività di fibre amieliniche vagali, ma è causata, anche in questo caso, dall'interessamento di recettori atriali tipo Paintal afferenti a fibre mieliniche. Non vi sono coinvolte fibre «simpatiche afferenti» (Linden, Mary e Weatherill, 1980).

Le fibre efferenti simpatiche per il rene responsabili della risposta suddetta, a differenza di quelle per il nodo seno-

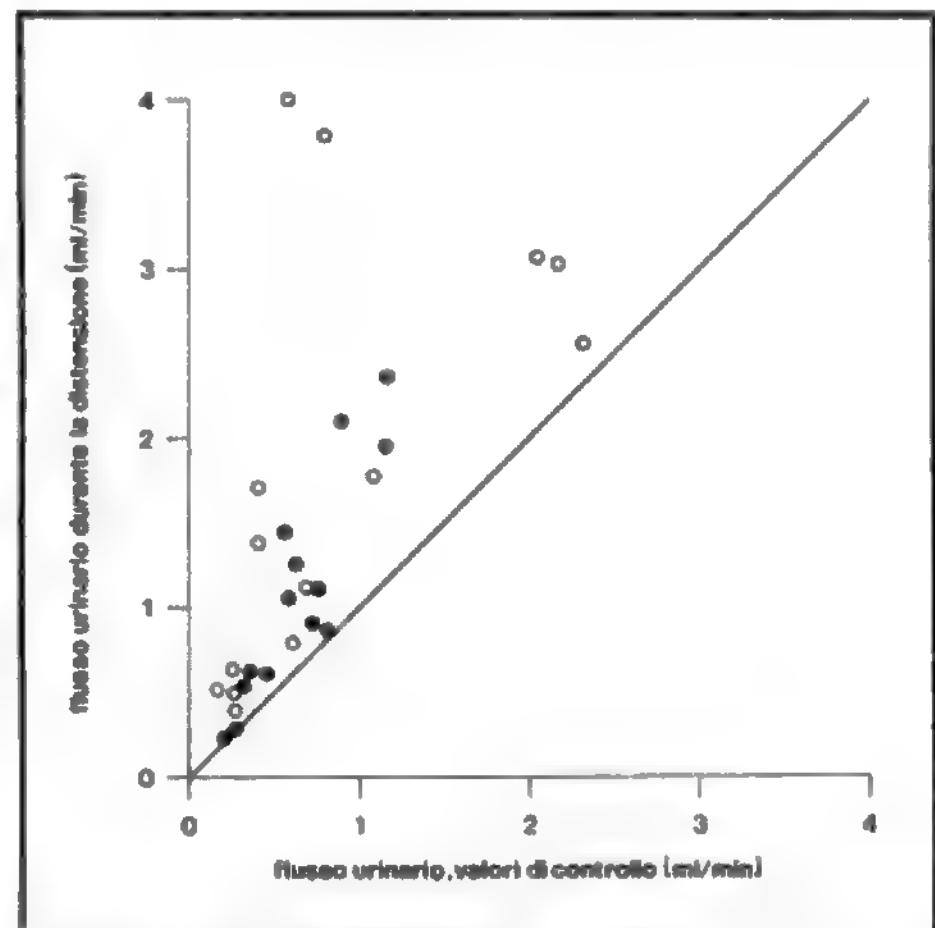



Fig. 2. Variazione del flusso urinario durante stimolazione dei recettori atriali di sinistra (con palloncini: •) e occlusione dell'ostio mitralico (con pallone di maggiori dimensioni: ○). (*Da Linden, 1987*).

atriale (v. sopra), non costituiscono un gruppo distinto: singole fibre efferenti che rispondono a stimolazione dei recettori atriali vengono anche attivate dalla stimolazione di barocettori arteriosi, ma tra i due sistemi non sembra esistere interazione (Linden, Mary e Weatherill, 1981).

La distensione dell'atrio sinistro, provocata per dilatazione di un pallone di adeguate dimensioni nella cavità atriale fino a ostruire l'ostio mitralico (Henry, Gauer e Reeves, 1956), o la distensione delle giunzioni vene polmonari-atrio secondo la tecnica dei palloncini (Ledsome e Linden, 1964), riferita in precedenza, determinano un aumento del flusso urinario (fig. 2). Non sembra che esistano differenze qualitative tra gli aumenti della diuresi ottenuti con i due metodi. Il taglio dei vaghi o il loro raffreddamento a 5 °C abolisce la risposta. Il raffreddamento graduale dei vaghi provoca, per temperature comprese tra i 18 e i 12 °C, un decremento della risposta, simile a quello sopra descritto a carico dell'aumento di attività delle fibre mieliniche vagali o dell'aumento della frequenza cardiaca in risposta alla stimolazione localizzata di recettori atriali per distensione delle giunzioni vene polmonari-atrio mediante palloncini. La stimolazione dei recettori atriali di destra è seguita anch'essa da un aumento riflesso del flusso urinario allo stesso modo della stimolazione dei recettori dell'atrio sinistro.

Si può pertanto concludere che recettori atriali tipo Paintal di entrambi gli atri sono responsabili dell'aumento del flusso urinario, così come dell'aumento della frequenza cardiaca, ottenibili per distensione delle giunzioni venoatriali (Linden e Kappagoda, 1982).

Recettori atriali, nervi renali e risposta urinaria

Secondo alcune recenti indagini, i nervi renali entrano in gioco nel determinare un aumento del flusso urinario e dell'escrezione del sodio a seguito della stimolazione dei recettori atriali (Sreeharan, Kappagoda e Linden, 1981).

Tuttavia, in base all'osservazione che anche piccole modificazioni della pressione sanguigna e della frequenza cardiaca producono forti variazioni dell'escrezione del sodio, è stata avanzata l'ipotesi che la stimolazione dei recettori atriali abbia come effetto un aumento della sola escrezione di acqua. Questa ipotesi è stata controllata mediante una serie di indagini (Linden e Sreeharan, 1981), analizzando la risposta diuretica e quella natriuretica alla stimolazione dei recettori atriali realizzata per distensione mediante palloncini a livello delle giunzioni vene polmonari-atrio e dell'appendice dell'atrio sinistro senza alcuna ostruzione del flusso sanguigno. Negli animali era stata operata la «denervazione farmacologica» del cuore e dei reni mediante somministrazione e. v. di bretilio tosilato, atropina e atenololo, per un esame del ruolo di fattori umorali (v. sotto). Durante gli esperimenti non si registrarono variazioni della pressione atriale, della pressione arteriosa femorale, né della frequenza cardiaca. Il flusso urinario aumentò significativamente nel periodo degli esperimenti, accompagnato da una diminuzione significativa della concentrazione del sodio nell'urina. Ma l'effettiva escrezione del sodio non risultò modificata.

Pertanto, in assenza di variazioni dello stato emodinamico dell'animale, mantenendosi costanti la frequenza cardiaca, la pressione arteriosa e la pressione atriale, la stimolazione dei recettori atriali provocò solo un aumento dell'escrezione d'acqua, non accompagnato da aumento dell'escrezione del sodio.

Recettori atriali e mediazione umorale

La risposta di un aumento della diuresi a seguito della distensione a livello delle giunzioni vene polmonari-atrio o della distensione dell'atrio sinistro a opera di un pallone che ostruisca parzialmente l'orificio mitralico viene evocata anche in un rene denervato (Linden, 1987). Essa si ottiene anche dopo «denervazione farmacologica» (Linden e Sreeharan, 1981). Questi risultati prospettano l'esistenza di un fattore umorale responsabile, per larga parte, dell'aumento del flusso urinario.

Sull'identità di questo *agente umorale* le opinioni sono discordanti. Si è generalmente ritenuto che la risposta in questione fosse mediata unicamente da una riduzione della concentrazione dell'ormone antidiuretico (ADH) circolante.

Non è questa la sede per esporre tutti i dati via via proposti contro o in favore di questa opinione: per un esauriente commento in proposito si rinvia alle rassegne sull'argomento (Linden e Kappagoda, 1982; Linden, 1987). È stato, tuttavia, da noi dimostrato recentemente in modo conclusivo che la stimolazione di recettori atriali mediante distensione di un pallone di adeguate dimensioni nel lume dell'atrio sinistro nel cane anestetizzato provoca una diminuzione della concentrazione plasmatica di ADH. La stimolazione discreta dei recettori, realizzata impiegando palloncini di minor volume in esperimenti accuratamente controllati, determinò anch'essa una diminuzione dell'ADH plasmatico che risultò indipendente da variazioni emodinamiche secondarie. Usando la tecnica del raffreddamento graduato dei vaghi si è visto che queste risposte originano dalla stimolazione di recettori atriali tipo Paintal e non da recettori in rapporto con fibre vagali amieliniche o con fibre «simpatiche afferenti». Finora, peraltro, non esistono prove che queste piccole variazioni dell'ADH plasmatico siano responsabili della diuresi da stimolazione dei recettori atriali nel cane anestetizzato. È stato anzi da noi osservato che la distruzione dell'ipofisi posteriore e della maggior parte dell'ipotalamo non abolisce questa risposta. È stata avanzata l'ipotesi che essa sia dovuta a un fattore umorale non ancora identificato, forse un agente diuretico normalmente presente. È certo, comunque, che un aumento della diuresi in risposta a stimolazione dei recettori atriali si osserva sia in animali con innervazione renale integra sia dopo denervazione dei reni o dopo somministrazione di bretilio tosilato per abolire l'effetto delle fibre simpatiche efferenti, sia dopo distruzione totale dell'ipofisi posteriore (*bibl.* in Linden, 1987).

Per la rilevazione del fattore umorale in causa è stata realizzata una tecnica che utilizza come substrato i tubuli renali di un insetto ematofago del Sud America, il *Rhodnius prolixus* (Kappagoda *et al.*, 1979). Questo preparato non risponde all'ADH. L'incubazione di un estratto di plasma, prelevato durante la risposta diuretica, con tioglicolato di sodio (trattamento che distrugge l'ADH) non abolisce l'azione dell'estratto sui tubuli renali del preparato. Questa è un'ulteriore prova che il fattore umorale in questione non è l'ADH.

Non può essere nemmeno chiamato in causa il *peptide natriuretico atriale* (ANP, o FNA: fattore natriuretico atriale), giacché questo non ha effetto sul preparato suddetto e la sua attività, inoltre, è legata alla presenza nella sua molecola di un ponte disolfuro integro, ciò che non vale per l'ipotetico fattore diuretico in studio (Linden, 1987). Inoltre l'ANP si modifica indipendentemente dallo stato delle connessioni vagali e determina una natriuresi maggiore di quella evocata dalle stimolazioni dei recettori di volume. Probabilmente la produzione di ANP è più importante in condizioni non fisiologiche.

V. anche: FATTORE NATRIURETICO ATRIALE*.

Esistono varie altre prove contrarie a un coinvolgimento dell'ANP nella risposta diuretica da stimolazione dei recettori atriali, ma non è questa la sede per una dettagliata esposizione sull'argomento. Anche per i tentativi in corso diretti a identificare l'ipotetico agente diuretico interessato nella suddetta risposta si rinvia a rassegne specializzate (Linden, 1987).

Regolazione dei volumi cardiaci

Non è noto se i recettori atriali di cui finora si è parlato siano coinvolti nel controllo del volume del sangue. In favore di questa possibilità stanno varie osservazioni, tra cui quelle di Moore-Gillon e Fitzsimons (1982), secondo le quali la stimolazione dei recettori atriali ha anche l'effetto di inibire l'assunzione di acqua. È questa certamente una conclusione che si può trarre dai risultati ottenuti da questi AA., sebbene, nei loro esperimenti, i possibili effetti dell'interessamento di altri recettori cardiovascolari non siano stati completamente eliminati.

Come già detto all'inizio di questa trattazione, si è prospettata l'ipotesi che i recettori atriali tipo Paintal siano il primo anello di un meccanismo di *feedback* negativo per il controllo dei volumi cardiaci. È opportuno, a questo punto, sottolineare il ruolo che ha un semplice aumento della frequenza cardiaca nel controllo dei volumi del cuore (telediastolico, telesistolico e gittata sistolica). Non vi è dubbio che un aumento della frequenza cardiaca, senza un concomitante aumento del flusso, abbia come conseguenza diretta una diminuzione dei volumi cardiaci, telediastolico, telesistolico e della gittata sistolica (Linden, 1963): si hanno una diminuzione del volume ventricolare telediastolico e una più bassa pressione telediastolica con una riduzione della pressione e del volume atriali. Si può osservare che, durante un aumento della frequenza a partire da un valore di controllo di 40 battiti/min, si verifica un lieve aumento della portata cardiaca. Questo effetto è dovuto all'esistenza del periodo di diastasi (riempimento lento) che segue la fase di riempimento rapido, durante la diastole ventricolare (v. CIRCOLATORIO APPARATO, III, 2297-2300). Tuttavia, per valori più elevati di frequenza cardiaca, quando le sistoli ventricolari si succedono tanto frequentemente da determinare un accorciamento anche della fase di riempimento rapido, la portata cardiaca si riduce, dapprima in lieve misura per frequenze comprese tra 90 e 150 battiti/min, poi in misura più elevata per frequenze che superino i 150 battiti/min (Linden, 1963, 1987).

Sembra non vi sia dubbio che uno dei principali meccanismi regolatori dei volumi del cuore sia rappresentato dalle variazioni della frequenza cardiaca. Si potrebbe anche argomentare che la principale funzione delle variazioni della frequenza cardiaca è quella di controllare i volumi del cuore, particolarmente durante l'esercizio fisico.

Si è prospettato (Linden, 1973, 1987) che questo meccanismo riflesso a punto di partenza dai recettori atriali provveda a mantenere i volumi del cuore a livelli relativamente costanti attraverso un aumento della frequenza cardiaca (e riducendo così *relativamente* i volumi telediastolico, telesistolico e di gittata sistolica, con un *relativo* abbassamento della pressione atriale) in risposta a un accresciuto afflusso. I volumi cardiaci vengono in tal modo mantenuti relativamente costanti nelle condizioni di aumentato flusso di sangue attraverso il cuore, cioè quando aumenta il ritorno venoso.

È importante tener presente che, poiché il tempo di sistole ventricolare è relativamente costante, la velocità di incremento della pressione endoatriale fino al picco dell'onda *v* del polso di pressione atriale (coincidente con la fine della sistole ventricolare [v. CIRCOLATORIO APPARATO, III, 2297-2300]) è direttamente correlata all'afflusso nell'atrio: cioè, un maggiore afflusso in un tempo costante provoca un aumento della velocità di variazione della pressione. I recettori atriali scaricano principalmente durante la sistole ventricolare. Così, un aumento di afflusso negli atri, particolarmente durante la sistole ventricolare, quando le valvole atrioventricolari sono chiuse, determina un aumento della velocità di variazione della pressione nelle cavità atriali, che, a sua volta, provoca un'aumentata scarica dai recettori atriali, e quindi, in via riflessa, un aumento della frequenza cardiaca: questo aumento di frequenza avrà come conseguenza quella di ridurre il tempo di riempimento del cuore e di mantenere così il volume telediastolico (e quindi la pressione e il volume atriali) a un livello relativamente costante nonostante l'aumentato ritorno venoso.

Si può osservare, a corollario di quanto sopra esposto, che questo meccanismo riflesso, combinato con gli altri meccanismi limitanti il riempimento diastolico (ad es., il ruolo del pericardio) e determinanti la gittata sistolica (effetto Starling ed efferenze simpatiche al miocardio ventricolare), è in grado di spostare più in alto il limite massimo di portata cardiaca nell'esercizio fisico. Si aggiunga che la relazione pressoché lineare tra frequenza cardiaca e portata cardiaca osservata durante l'esercizio suggerisce l'esistenza di un meccanismo di controllo che correli la frequenza cardiaca all'aumento del ritorno venoso.

I recettori atriali, così come rispondono con un'aumentata scarica a un aumento della velocità di variazione della pressione (volume) negli atri, rispondono allo stesso modo anche a un aumento della pressione (volume) media atriale. È possibile, pertanto, supporre che questo meccanismo riflesso intervenga a mantenere entro stretti limiti i volumi cardiaci, non solamente in occasione di un aumento del ritorno venoso, ma anche durante un aumento del volume del liquido extracellulare e del volume del sangue.

A breve termine, questo aumento della scarica dei recettori atriali provocherà aumento della frequenza cardiaca e contenimento dei volumi del cuore sui valori normali; a lungo termine, coinvolgendo i reni (eliminazione di acqua e sodio), il meccanismo riflesso regolerà il volume del liquido extracellulare sì da ridurre il volume del sangue e contenere anche così i volumi cardiaci. Inoltre, per la probabile esistenza di rapporti tra i recettori atriali e il meccanismo della sete (v.), si avranno una minore assunzione di acqua e un conseguente aumento della concentrazione del sodio extracellulare, cui seguirà una maggiore escrezione di questo elettrolita, con l'effetto finale, anche in questo caso, di una relativa diminuzione del volume del liquido extracellulare e del volume del sangue.

Appare, quindi, lecito concludere che i recettori atriali di cui si è trattato in questa voce costituiscono il primo anello di un meccanismo di *feedback* negativo che controlla i volumi del cuore: quando, per una qualsiasi condizione, i volumi cardiaci aumentano, questo meccanismo provvede a ridurli di nuovo mediante un aumento della frequenza cardiaca e del flusso urinario.

Bibliografia

Coleridge J. C. G., Hemingway A. *et al.*, *J. Physiol.*, 1957, **136**, 174.

Goetz K. L., *Lack of Correlation Between Circulating Atrial Natriuretic Factor and the Natriuretic Response Elicited From Atrial Receptors*, in Hainsworth R., McWilliam P. N., Mary D. A. S. G. eds., *Cardiogenic Reflexes*, 1987, Cambridge Univ. Press, Cambridge.

Gupta B. N., Linden R. J. *et al.*, *Q. J. Exp. Physiol.*, 1982, **67**, 235.

Henry J. P., Gauer O. H., Reeves J. L., *Circ. Res.*, 1956, **4**, 85.

Kappagoda C. T., Knapp M. F. *et al.*, *J. Physiol.*, 1979, **291**, 381.

Kappagoda C. T., Linden R. J., Snow H. M., *J. Physiol.*, 1972, **220**, 177-197.

Karim F., Kidd C. *et al.*, *J. Physiol.*, 1972, **227**, 243.

Kidd C., Ledsome J. R., Linden R. J., *J. Physiol.*, 1978, **285**, 445.

Knapp M. F., Hicks M. N. *et al.*, *J. Endocrinol.*, 1986, **109**, R5.

Ledsome J. R., *Renal Responses to Stimulation of Atrial Receptors in Anaesthetized Dogs*, in Hainsworth R., McWilliam P. N.,

Mary D. A. S. G. eds., *Cardiogenic Reflexes*, 1987, Oxford Univ. Press, Oxford.
Ledsome J. R., Linden R. J., *J. Physiol.*, 1964, **170**, 456.
Ledsome J. R., Linden R. J., *J. Physiol.*, 1968, **198**, 487.
Ledsome J. R., Wilson N. *et al.*, *Fed. Pro.*, 1985, **45**, 1729.
Linden R. J., *The Control of the Output of the Heart*, in Creese R. ed., *Recent Advances in Physiology*, 1963, Cambridge Univ. Press, Cambridge.
Linden R. J., *Circulation*, 1973, **48**, 463.
Linden R. J., *The Function of Atrial Receptors*, in Hainsworth R., McWilliam P. N., Mary D. A. S. G. eds., *Cardiogenic Reflexes*, 1987, Oxford Univ. Press, Oxford.
Linden R. J., Kappagoda C. T., *Atrial Receptors*, 1982, Cambridge Univ. Press, Cambridge.
Linden R. J., Knapp M. F., *Br. Heart J.*, 1986, **56**, 299.
Linden R. J., Mary D. A. S. G., Weatherill D., *J. Physiol.*, 1980, **300**, 31.
Linden R. J., Mary D. A. S. G., Weatherill D., *Q. J. Exp. Physiol.*, 1981, **66**, 179.
Linden R. J., Mary D. A. S. G., Weatherill D., *Q. J. Exp. Physiol.*, 1982, **67**, 151.
Linden R. J., Sreeharan N., *Q. J. Exp. Physiol.*, 1981, **66**, 431.
Moore-Gillon M. J., Fitzsimons J. T., *Am. J. Physiol.*, 1982, **242**, R452.
Sreeharan N., Kappagoda C. T., Linden R. J., *Q. J. Exp. Physiol.*, 1981, **66**, 431.

RONALD J. LINDEN

CIRCOLAZIONE CORONARICA

La riserva coronarica

La riserva coronarica può essere espressa come *riserva di flusso* o come *riserva di vasodilatazione*. Con il termine di riserva di flusso si intende l'aumento massimo a cui il flusso va incontro per azione di stimoli capaci di produrre vasodilatazione. Con il termine di riserva di vasodilatazione (o riserva di resistenza) si intende, invece, la massima vasodilatazione (o la massima caduta di resistenza) che gli stimoli suddetti possono provocare a carico del circolo coronarico.

A prima vista, data la dipendenza con cui, per una determinata pressione di perfusione, il flusso è legato alle resistenze, i due modi di esprimere la riserva coronarica possono sembrare esattamente corrispondenti. In realtà, questa corrispondenza è reale solo quando le uniche resistenze vascolari di rilievo sono quelle che il sangue incontra nel passaggio attraverso le arteriole precapillari, dove una vasodilatazione può essere ottenuta per il rilasciamento delle fibrocellule muscolari lisce. La corrispondenza viene invece meno quando la stenosi severa di un grosso ramo coronarico limita il flusso ematico in modo tale che neppure una caduta massimale delle resistenze arteriolari riesce a farlo risalire al livello richiesto dal fabbisogno metabolico del miocardio. È chiaro come, in questo caso, ci troviamo di fronte a una riserva di flusso ridotta, mentre può essere invariata la riserva di vasodilatazione.

Sia che venga espressa come aumento di flusso che come vasodilatazione, la riserva coronarica può essere indicata in termini assoluti o relativi. Quando viene indicata in termini assoluti, i valori che vengono riportati riguardano l'aumento in termini assoluti del flusso, o la diminuzione, sempre in termini assoluti, delle resistenze, mentre quando viene indicata in termini relativi, si considera il rapporto tra il flusso massimo raggiunto e il flusso di base, oppure, se si parla di riserva di vasodilatazione, il rapporto tra le resistenze minime raggiunte e le resistenze di base.

Poiché, quando vi siano le circostanze per le quali i due concetti non corrispondano, la riserva di flusso è quella che veramente conta nel prevenire l'ischemia miocardica, è necessario dare giusto rilievo alla discussione relativa a questo tipo di riserva. Essa, come emerge dalla definizione che ne è stata data, si manifesta in conseguenza di una riduzione delle resistenze. È opportuno sottolineare il ruolo delle variazioni di resistenza in quanto, essendo il flusso coronarico, al pari di ogni altro flusso, direttamente proporzionale alla pressione di perfusione e inversamente proporzionale alle resistenze, non si può parlare di utilizzazione di riserva, se l'aumento del flusso è dovuto esclusivamente a un aumento della pressione di perfusione.

Nell'albero vascolare, un aumento del flusso da esclusivo aumento della pressione di perfusione e senza che si abbia una sia pur minima variazione delle resistenze non è un'evenienza frequente: anche quando, farmacologicamente o per altre vie, è stata ottenuta una vasodilatazione massimale, l'aumento di flusso che si ottiene se viene fatta aumentare la pressione di perfusione, è in parte dovuto al maggior diametro che i vasi vengono ad assumere allorché la pressione di perfusione, agendo come pressione transmurale, ne distende le pareti. Fino al raggiungimento di un diametro non ulteriormente espansibile, l'aumento del flusso, pur in presenza di rilasciamento completo delle fibrocellule muscolari lisce vascolari, è ancora dovuto a una diminuzione passiva delle resistenze.

In assenza di vasodilatazione, nel caso del circolo coronarico è ancora meno probabile che un aumento di pressione non causi variazioni delle resistenze. Mentre, infatti, un aumento della pressione transmurale tende a fare aumentare passivamente il diametro dei vasi, la risposta contrattile della muscolatura liscia vascolare alla distensione si oppone a tale effetto fino a produrre un vero e proprio aumento delle resistenze, secondo la risposta positiva del *meccanismo di Bayliss*. A ciò si deve aggiungere che un aumento della pressione aortica rappresenta un maggiore carico di lavoro per il cuore, che vede quindi aumentare il proprio metabolismo con conseguente stimolo alla vasodilatazione coronarica.

Da quanto detto risulta che, in assenza di meccanismi nervosi riflessi, un aumento della pressione aortica fa aumentare il flusso coronarico, non solo per effetto di una maggiore pressione di perfusione in quanto tale, ma anche per l'azione combinata della distensibilità vascolare, a cui si oppone la risposta contrattile della muscolatura liscia, e dello stimolo vasodilatatore costituito dall'aumentato lavoro cardiaco. Dall'esame di questi meccanismi è chiaro come soltanto una risposta vasodilatatrice all'aumentato lavoro cardiaco possa essere considerata una più o meno parziale utilizzazione della riserva coronarica, mentre non sono componenti di tale utilizzazione i meccanismi che fanno variare il flusso in dipendenza dell'azione della pressione sulla parete vascolare.

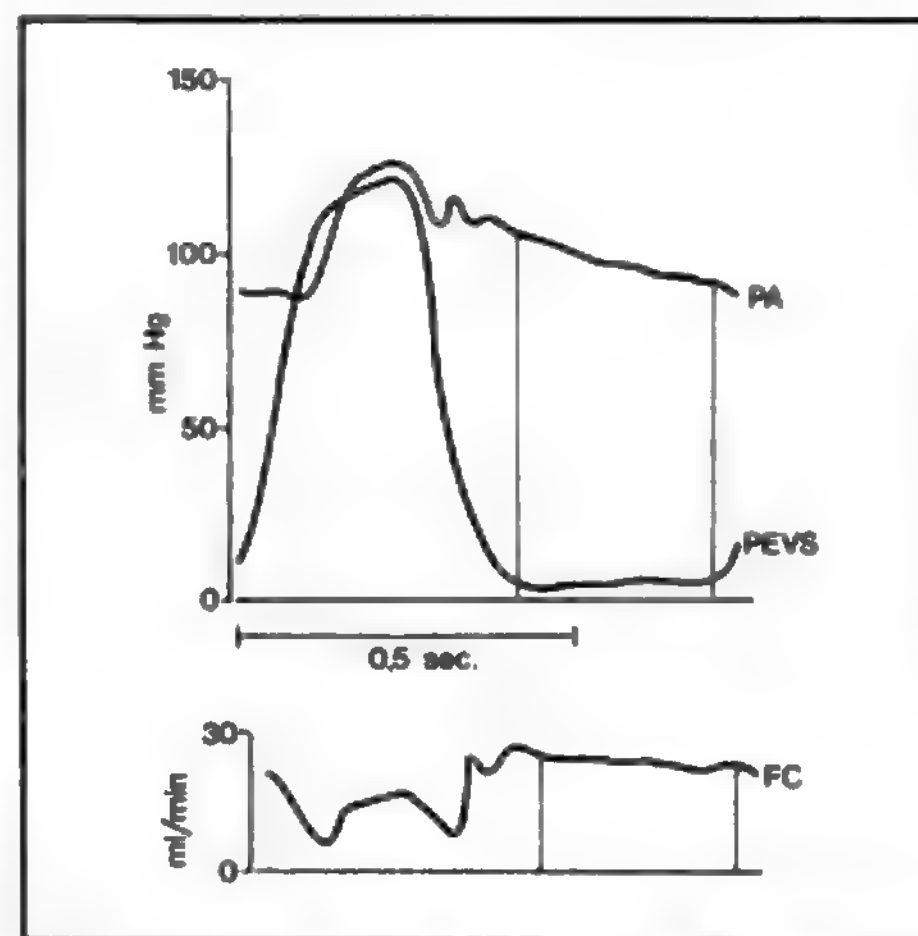



Fig. 3. Curve di pressione aortica (PA), di pressione endoventricolare sinistra (PEVS) e di flusso nel ramo circonflesso dell'arteria coronaria sinistra (FC). Le due linee verticali limitano la fase del ciclo cardiaco durante la quale vengono calcolate le resistenze vascolari coronariche.

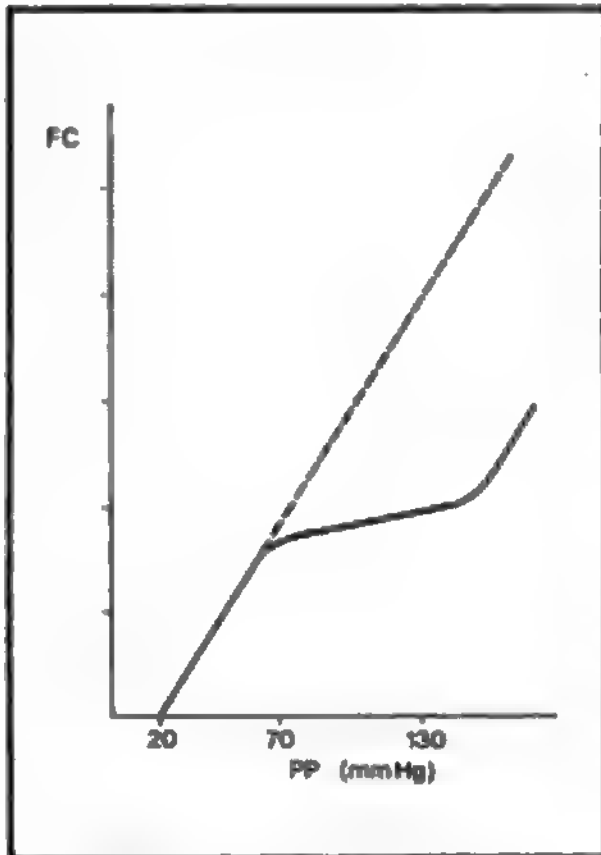



Fig. 4. Determinazione della riserva coronarica di flusso. La linea continua indica la relazione tra pressione e flusso in assenza di vasodilatazione, mentre quella tratteggiata indica la stessa relazione in condizione di vasodilatazione massimale. La distanza tra le due linee indica, per ciascun valore di pressione di perfusione (PP), la riserva di flusso. Si noti come nell'ambito di variazioni di pressione comprese tra 70 e 130 mmHg, in assenza di vasodilatazione massimale il flusso si mantenga quasi costante.

Stabilito che tra aumento della pressione e aumento del flusso intervengono le complesse relazioni che abbiamo appena visto, risulta necessario riferire la riserva coronarica a un determinato valore della pressione di perfusione e studiare, per quel determinato valore, gli effetti degli stimoli vasodilatatori, sia in termini di aumento del flusso che in termini di diminuzione delle resistenze vascolari coronariche.

Il precisare la natura vascolare delle resistenze coronariche ogni volta che si parla di vasodilatazione non è pleonastico: nel circolo coronarico, soprattutto in quella parte che irrora il ventricolo sinistro, a ogni sistole alle resistenze vascolari si aggiunge l'azione extravascolare esercitata dalla tensione sviluppata dalle fibre miocardiche sui vasi che si affondano nello spessore della parete ventricolare. In conseguenza di questa azione extravascolare, il flusso coronarico è più elevato in diastole che in sistole, anche se neppure in diastole sono assenti fattori extravascolari capaci di rallentare l'avanzamento del sangue. Tra questi fattori, la pressione endoventricolare è senz'altro in grado di esercitare un'azione compressiva sui vasi situati negli strati sottoendocardici del miocardio.

Poiché la fase del ciclo cardiaco in cui la pressione endoventricolare e il suo effetto sono minimi è quella di riempimento lento, è opportuno che il calcolo delle resistenze coronariche venga eseguito proprio durante questa fase, dividendo il gradiente tra i valori medi diastolici della pressione aortica e di quella endoventricolare sinistra per il flusso coronarico registrato nello stesso intervallo di tempo in cui sono state registrate le due pressioni (fig. 3).

Stabilito in questo modo un metodo attendibile per il calcolo delle resistenze vascolari coronariche, è possibile determinarne la caduta massima prodotta da uno stimolo vasodilatatore per un determinato valore di pressione e misurare altresì l'aumento massimo di flusso che tale caduta può determinare.

Abbiamo visto che, in assenza di stenosi dei grossi rami coronarici, per una determinata pressione di perfusione, diminuzione delle resistenze e aumento del flusso sono tra loro strettamente legati. È quindi opportuno prendere per prima in considerazione la riserva di flusso.

Uno studio di Mosher *et al.* (1964) sull'autoregolazione del flusso coronarico ha messo in luce come l'ampiezza della riserva di flusso possa essere diversa in dipendenza della pressione di perfusione. Questi AA., dopo avere incannulato il ramo circonflesso dell'arteria coronaria sinistra nel cane anestetizzato, riuscirono a fare variare la sola pressione di perfusione in modo che rimanendo costanti pressione aortica e frequenza cardiaca non variasse il metabolismo miocardico. Con questa procedura ebbero modo di constatare che il flusso coronarico sale pressoché linearmente con la pressione di perfusione quando questa si porta da 20 a 70 mmHg, mentre si mantiene pressoché costante o subisce un modesto aumento quando la pressione sale da 70 a 130 mmHg, per poi riprendere a salire con la pressione quando questa supera i 130 mmHg (fig. 4). Anche quando, inversamente, la pressione di perfusione viene ridotta, nell'ambito di valori compresi tra 130 e 70 mmHg il flusso coronarico tende a mantenersi costante o a diminuire leggermente. La costanza del flusso tra 70 e 130 mmHg è dovuta al meccanismo di *autoregolazione* delle resistenze vascolari coronariche, nel quale, insieme a un metabolismo miocardico invariato, il meccanismo di Bayliss ha indubbiamente un ruolo di rilievo.

Facendo poi nuovamente variare la pressione di perfusione dopo avere indotto una vasodilatazione massimale per mezzo della nitroglicerina, Mosher *et al.* videro che il flusso sale con la stessa rapidità di prima per variazioni di pressione al di sotto di 70 mmHg, ma assai più di prima per i successivi valori di pressione. In particolare, notarono la scomparsa di ogni autoregolazione per valori pressori compresi tra 70 e 130 mmHg. Da questa osservazione si può dedurre ciò che è chiaramente visibile nella fig. 4, ossia che, per diversi valori di pressione, è diverso l'aumento del flusso che si può avere in conseguenza di una vasodilatazione massimale, aumentando, per valori via via crescenti della pressione di perfusione, la differenza tra il flusso attraverso il letto coronarico a resistenza normale e il flusso attraverso il letto coronarico completamente vasodilatato. Poiché, quindi, la riserva di flusso dipende dalla pressione di perfusione, Hoffman (1987) sottolinea che non esiste un valore singolo di aumento del flusso in grado di rappresentare la riserva coronarica.

Anche se i dati di Mosher *et al.* si riferiscono al flusso coronarico medio, e non a quello corrispondente alla fase di riempimento lento, come sarebbe più opportuno per ridurre al minimo l'interferenza di fattori extravascolari, il confronto tra la relazione pressione-flusso ottenuta in assenza e quella ottenuta in presenza di vasodilatazione massimale permette di valutare le situazioni caratterizzate da diminuzione della riserva coronarica. Questa, infatti, diminuisce non solo per riduzione della risposta vasodilatatrice in presenza di un flusso di base normale, ma anche quando il flusso di base è aumentato e quello massimo da vasodilatazione è normale.

Il caso più ovvio in cui si può verificare la prima situazione è la *malattia coronarica*, indipendentemente dal fatto che interessi i grossi o i piccoli vasi. La seconda modalità di riduzione della riserva è invece presente nell'*ipertrofia miocardica*, dove è aumentato il flusso di base, ma non quello massimo da vasodilatazione. Va detto, tuttavia, che questa situazione è presente soltanto se il flusso viene misurato senza alcun riferimento alla massa ventricolare: se, infatti, il flusso viene riferito all'unità di massa miocardica, si può osservare come il flusso di base possa risultare normale, ossia adeguato alla situazione di ipertrofia, mentre quello massimo sia ridotto.

In molte ricerche condotte per studiare la riserva coronarica, la vasodilatazione è stata ottenuta per via farmacologica, soprattutto con l'impiego di nitroglicerina, adenosina e dipiridamolo. Vasodilatazione con aumento del flusso

a pressione costante può essere osservata nell'animale da esperimento anche dopo rimozione di un'occlusione della durata di alcuni secondi di un grosso ramo coronarico. A parte il fatto che nessuno di questi, come di altri metodi, può assicurare che l'aumento osservato di flusso sia veramente il massimo ottenibile, si ha ragione di ritenere che una valutazione della riserva coronarica sia più corretta se la vasodilatazione viene ottenuta con metodi fisiologici quali lo sforzo fisico o l'aumento variamente ottenuto della frequenza cardiaca. Anche nel caso in cui con questi metodi non si ottenga il massimo possibile di vasodilatazione e di aumento del flusso, sia l'uno che l'altro dipendono da prestazioni richieste al miocardio, e pertanto rappresentano il reale grado di riserva di cui il cuore può disporre per far fronte a tali prestazioni.

Mentre lo sforzo fisico non permette di confrontare il flusso di base con il flusso aumentato per uno stesso valore di pressione, che infatti può aumentare in seguito allo sforzo, l'aumento della frequenza può essere ottenuto anche mantenendo costante, con opportuni accorgimenti, la pressione nell'animale da esperimento.

Utilizzando quest'ultima procedura, nel nostro laboratorio è stato possibile evidenziare la riserva di flusso e la riserva di vasodilatazione nel letto vascolare del ramo circonflesso dell'arteria coronaria sinistra nel cane anestetizzato, sia in assenza che in presenza di costrizione del 90% circa del diametro esterno del vaso considerato. In questo preparato, oltre alla pressione aortica e a quella endoventricolare sinistra, abbiamo misurato la pressione endocoronarica in un punto situato distalmente a quello di applicazione del costrittore. In tal modo ci è stato possibile calcolare sia le resistenze complessive di tutto il letto vascolare studiato, o resistenze coronariche totali (RCT), sia quelle distali al punto stenosato, o resistenze coronariche distali (RCD). Come detto all'inizio di questo capitolo, le resistenze sono state calcolate nella fase di riempimento lento. La frequenza cardiaca è stata fatta aumentare di 10 battiti/min per volta, partendo da una frequenza base di 100 e arrivando a una frequenza di 160/min. Il controllo della frequenza è stato ottenuto mediante pilotaggio atriale.

In assenza di costrizione coronarica, a una pressione diastolica media mantenuta costante a circa 100 mmHg, l'aumento progressivo della frequenza ha prodotto un aumento lineare del flusso e una diminuzione pure lineare delle RCT e delle RCD. Va detto che, in questa situazione, le RCT avevano praticamente lo stesso valore della RCD sia nel controllo che durante l'aumento della frequenza.

La costrizione del 90% del diametro esterno del vaso alla frequenza di base (100/min) ha provocato una diminuzione del flusso con aumento delle RCT e diminuzione delle RCD. La diminuzione delle RCD altro non è che un'utilizzazione di parte della riserva di vasodilatazione, utilizzazione che ha impedito una maggiore caduta del flusso. La causa di questa vasodilatazione distale va attribuita a una richiesta d'ossigeno invariata da parte del miocardio in un momento in cui il flusso ematico è stato ridotto, nonché a una risposta di rilasciamento, secondo il *meccanismo di Bayliss*, delle fibrocellule muscolari lisce vascolari in seguito alla caduta della pressione endocoronarica distalmente alla costrizione.

Malgrado la costrizione, l'aumento progressivo della frequenza fino a 160/min ha fatto aumentare il flusso in modo lineare, anche se in misura minore di quanto lo avesse fatto aumentare in assenza di stenosi, mentre ha ridotto le resistenze distali portandole a un livello inferiore a quello raggiunto prima che il ramo circonflesso venisse costretto. In questo caso, in cui l'aumento del flusso è minore di quanto farebbe prevedere la caduta delle resistenze distali, la riserva di flusso non coincide più con la riserva di vasodilatazione. Questa, già parzialmente impegnata dalla costrizione e in presenza di un flusso di base ridotto, è stata ulteriormente utilizzata dall'aumento della frequenza, mentre la riserva di flusso è risultata ridotta a causa dell'elevato grado di costrizione a cui il ramo circonflesso è stato sottoposto.

La discrepanza tra riserva di flusso e riserva di vasodilatazione è senza dubbio un fatto importante nelle stenosi severe dei grossi rami coronarici, allorché una diminuzione notevole delle resistenze distali causata da tachicardia non riesce a compensare in modo completo l'effetto predominante della riduzione del lume di un grosso ramo arterioso sottoepicardico. Tuttavia, ciò che ci sembra emergere dagli esperimenti sopra riferiti è il fatto che, anche in presenza di un restringimento del 90% del diametro esterno di un grosso vaso coronarico e di un'evidente riduzione del flusso, è ancora presente una riserva di vasodilatazione utilizzabile dall'aumento di frequenza e capace di fare aumentare il flusso, sia pure nei limiti consentiti dalla stenosi.

Risultati che confermano in modo ancora più evidente la differenza tra riserva di flusso e riserva di vasodilatazione sono quelli riportati da Bristow *et al.* (1987). Questi AA., nel maiale anestetizzato, videro che, in presenza di una costrizione di grado estremamente elevato del ramo discendente anteriore dell'arteria coronaria sinistra, l'aumento della frequenza non produceva alcun aumento del flusso. È probabile che una costrizione così severa fosse capace da sola di produrre un'ipossia massimale non ulteriormente accentuata dall'aumento della frequenza cardiaca, durante il quale sono infatti comparsi segni di insufficienza miocardica. Un aumento del flusso è stato invece osservato in seguito a infusione coronarica di 20 μg/kg/min di adenosina, dose presumibilmente più efficace del massimo potere vasodilatatore dell'ipossia. Sembra pertanto che le fibrocellule muscolari lisce dei vasi coronarici siano ancora più sensibili a interventi farmacologici, quando, in presenza di una stenosi severa, l'aumento della frequenza non ha più la possibilità di utilizzare una riserva di vasodilatazione. La possibilità di utilizzare una riserva vasodilatatrice (e di flusso) per via farmacologica, pur potendo avere utili implicanze terapeutiche, non dà informazioni adeguate sulla reale riserva coronarica, che può essere invece meglio evidenziata con stimoli vasodilatatori dipendenti unicamente da un aumento dello sforzo e del fabbisogno d'ossigeno del cuore.

Bibliografia

Bayliss W. M., *J. Physiol. (Lond.)*, 1902, **28**, 220.
Bristow R. J. *et al.*, *Am. J. Physiol.*, 1987, **253**, H422.
Dalla Valle R., Dambrosio M. *et al.*, *Cardiologia*, 1987, **32**, 1105.
Gattullo D., *Cardiologia*, 1987, **32**, 1325.
Gattullo D., Linden R. J. *et al.*, *Q. J. Exp. Physiol.*, 1986, **71**, 657.
Gattullo D., Losano G. *et al.*, *J. Biomed. Eng.*, 1987, **9**, 148.
Gould K. L., Lipscomb K., *Am. J. Cardiol.*, 1974, **34**, 48.
Hoffman J. I. E., *Circulation*, 1984, **70**, 153.
Hoffman J. I. E., *Circulation*, 1987, **75**, Suppl. 1, 6.
Losano G., Guiot C., *Cardiologia*, 1987, **32**, 1313.
Mosher P., Ross J. *et al.*, *Circ. Res.*, 1964, **14**, 250.
Vacca G., *Cardiologia*, 1987, **32**, 1335.

GIANNI LOSANO

CIRCOLAZIONE EXTRACORPOREA [v. vol. III, col. 2375]

SOMMARIO

Introduzione

La correzione chirurgica della maggior parte delle cardiopatie prevede l'impiego della circolazione extracorporea

[CEC, o *bypass* cardiopolmonare] che permette la chirurgia a cuore aperto e la visione diretta del campo operatorio, mantenendo le camere cardiache immobili ed esangui.

La CEC, pur sostituendosi alla funzione cardiaca e polmonare, ne modifica contemporaneamente le caratteristiche.

Numerose sono infatti le differenze tra l'emodinamica «normale» e quella indotta dalla CEC:

a) le funzioni del cuore e dei polmoni, temporaneamente esclusi dal circolo, sono sostituite meccanicamente dalla pompa e dall'ossigenatore che non hanno, in caso di necessità, capacità di autoregolazione e di compenso come i rimanenti organi del paziente;

b) mancano le funzioni sistolica e diastolica del cuore;

c) vengono accettati valori dell'ematocrito, viscosità del sangue, temperatura, pH, PO_2, PCO_2, etc. al di fuori dei *range* di normalità;

d) è demandato alla capacità dell'operatore, e non più all'organismo stesso, di provvedere quindi ad una buona perfusione e scambio di gas.

La funzione fondamentale della CEC è quella di assicurare il flusso ematico adeguato ad ossigenare tutti i tessuti. Questo flusso dipende dalla velocità (una forza vettoriale che agisce nella stessa direzione del flusso), dalla pressione (una forza vettoriale che agisce perpendicolarmente alla direzione del flusso) e dalle resistenze vascolari (forze vettoriali che agiscono in direzione contraria al flusso):

$$F = P : R$$

in cui F indica il flusso, P indica la pressione e R le resistenze.

Il flusso ottimale durante un *bypass* cardiopolmonare in normotermia dovrebbe essere uguale a quello del paziente calcolato in condizioni di base, cioè di 3,1 l/min/m². Un tale flusso nell'adulto, durante la CEC, aumenterebbe il rischio di alte pressioni sulla linea arteriosa e l'aggregazione delle piastrine con conseguente formazione di microemboli.

Si considera dunque accettabile un flusso di 2,2-2,4 l/min/m² per l'adulto, e per il neonato di 2,6-3,1 l/min/m² utilizzando cioè flussi teorici più bassi, al fine di evitare i rischi sopra citati.

Il flusso ottimale durante la CEC ipotermica è sicuramente più basso di quello in normotermia, ma non è stato ancora stabilito un valore esatto. Noi riteniamo sia corretto mantenere il flusso più alto possibile in rapporto al ritorno venoso e ai valori delle diverse temperature monitorizzate (faringea, rettale e periferica) che per altro ci informano dell'andamento della perfusione.

È difficile determinare un protocollo per ottenere un flusso ottimale in ipotermia, probabilmente perché si è sempre affrontato il problema considerando i diversi gradi di ipotermia, non la durata dell'ipotermia e i diversi gradi di ischemia dei vari organi.

Il flusso ematico non è uniforme in tutto l'organismo poiché i diversi organi per diverso metabolismo richiedono flussi diversi. I muscoli striati e la cute richiedono molto meno flusso degli organi vitali come cervello, cuore o reni.

Il valore ottimale della pressione di perfusione è ancora argomento di discussione, così come l'utilizzazione di un flusso continuo oppure di uno pulsatile.

Si è comunque più portati a credere che la funzione e la protezione degli organi vitali dipendano più dal flusso che dalla pressione. È comunque corretto mantenere un valore pressorio non inferiore ai 30 mmHg per poter mantenere la pervietà capillare.

Il variare delle resistenze del sistema circolatorio ha una enorme influenza sull'emodinamica della CEC. Spesso si può notare che pur mantenendo lo stesso flusso si hanno valori pressori variabili.

Noti sono la caduta pressoria per la caduta delle resistenze periferiche all'inizio della CEC e il progressivo aumento delle stesse con il perdurare della perfusione.

La caduta iniziale delle resistenze si pensa possa essere attribuita a:

shock-like syndrome, dovuta alla situazione emodinamica innaturale della CEC;

caduta del tasso ematico di catecolamine dovuta all'emodiluizione;

liberazione d'istidina;

utilizzo di *prime* (liquido di riempimento) a bassa temperatura.

L'aumento delle resistenze con il prolungarsi della CEC si pensa possa essere dovuto a:

perdurare dell'ipotermia e al grado stesso dell'ipotermia;

aumento delle catecolamine circolanti;

flusso non pulsatile;

PO_2 molto elevate;

aumento della viscosità che aumenta proporzionalmente alla durata della CEC ipotermica.

Per quanto concerne la viscosità, la ipotermia produce un aumento del 5% per ogni grado di caduta della temperatura. Durante l'ipotermia, inoltre, si può ridurre la velocità di flusso e questo favorisce ulteriormente l'aumento della viscosità.

La viscosità, infine, aumenta con la diuresi e con il passaggio dei liquidi dal letto circolatorio allo spazio intracellulare.

L'aumento delle resistenze comporta spesso l'insorgenza di acidosi metabolica per insufficiente perfusione distrettuale.

Apparecchiature per la circolazione extracorporea

La tecnica del *bypass* cardiopolmonare è complessa e sofisticata, ma, per fortuna, sempre più sicura, efficiente e meno dannosa.

Per poter assicurare l'ossigenazione e la circolazione del sangue del paziente durante gli interventi a cuore aperto e per poter sostituire quindi temporaneamente sia la funzione cardiaca che quella polmonare necessitano un insieme di dispositivi e apparecchiature.

I componenti principali sono i seguenti:
pompa;
blocco caldo-freddo;
ossigenatore;
scambiatore di calore;
cardiotomo;
una linea di ritorno venoso;
una linea di reinfusione arteriosa;
tre linee di aspirazione di cui una come *vent* (aspirazione) sinistro;
filtri arteriosi o prendi-bolle;
sensori-trasduttori e monitor.

Pompa

1. *Pompa roller*. – La più comunemente usata in tutto il mondo è la pompa roller. La sua testata è costituita da una parte fissa, o camera di pompaggio, e da una mobile, costituita dai rulli. Sotto a questi ultimi viene sistemato un segmento di tubo, detto sottopompa, sul quale i rulli esercitano la loro azione propulsiva. Sotto la testata vi sono la parte elettrica e il motore della pompa.

2. *Pompa centrifuga*. – Il suo funzionamento si basa sulla forza centrifuga. Sottoponendo un fluido a una altissima velocità di rotazione si viene a formare un vortice a forma di cono, dove vi sono una zona centrale con una pressione molto bassa o addirittura negativa e una zona periferica con pressione elevata.

Questo è quello che accade al sangue che passa all'interno di una campana di materiale plastico fatta di più coni sovrapposti.

Il sangue entra nell'apice della campana, viene fatto girare vorticosamente da un magnete collegato ai coni e spinto verso l'uscita della campana che si trova in un punto laterale di essa.

La pompa centrifuga, inoltre, è una pompa pressometrica a differenza della roller che è una pompa volumetrica.

Questo comporta che ogni qual volta si verrà a creare un ostacolo all'aspirazione o un aumento delle resistenze, si avrà una riduzione del flusso fino ad azzerarlo. Non si avranno quindi mai rischi di rotture lungo la linea arteriosa per aumento improvviso della pressione.

Blocco caldo-freddo

È un'apparecchiatura che fornisce acqua calda o fredda, a seconda della necessità, allo scambiatore di calore dell'ossigenatore, al materasso del paziente e alla soluzione cardioplegica. Ci permette così di raffreddare o di riscaldare il paziente a seconda delle esigenze del momento chirurgico.

Ossigenatore

L'ossigenatore ci permette di sostituire temporaneamente la funzione del polmone del paziente. Ossigena e rimuove l'anidride carbonica dal sangue che lo attraversa. Si distinguono: ossigenatori a bolle; ossigenatori a membrana microporosa; ossigenatori a membrana semipermeabile.

Gli *ossigenatori a bolle* si basano sul principio del contatto diretto gas-sangue. Il sangue venoso del paziente arriva all'ossigenatore per gravità, si ossigena, viene deschiumato, raggiunge il «reservoir» arterioso dell'ossigenatore e da qui attraverso i tubi del sottopompa e della linea arteriosa arriva al paziente.

Gli *ossigenatori a membrana*, sia quelli a membrana microporosa che semipermeabile, cercano di imitare le condizioni di scambio che avvengono a livello polmonare dove il sangue e i gas sono separati da una membrana e lo scambio avviene per diffusione.

Esistono in commercio due tipi di *ossigenatori a membrana microporosa* di polipropilene: *a)* un tipo capillare; *b)* un tipo piatto (a membrana piatta).

Il buon funzionamento di questi ossigenatori è legato al fenomeno della stratificazione e al perfetto equilibrio delle due componenti sangue-gas.

Il fenomeno della stratificazione si determina quando all'interno delle fibre o delle membrane esiste un flusso laminare con velocità diversa nei diversi punti. Al centro, infatti, esisterà una velocità maggiore da quella presente vicino alle pareti. Così si avranno diversi gradi di ossigenazione. Per ovviare a questo problema bisognerebbe ridurre il calibro delle fibre, ma aumenterebbero così enormemente le resistenze.

Inoltre, trattandosi di membrane microporose, se si crea un aumento pressorio improvviso in uno dei due compartimenti (sangue-gas) si rischia il passaggio di uno dei due componenti attraverso i micropori con diretto contatto sangue-gas. È evidente che è molto più pericoloso il passaggio del gas nel compartimento ematico che non viceversa.

Gli *ossigenatori a membrana semipermeabile* utilizzano per lo scambio gassoso una membrana idrofobica al silicone. Su di una faccia della membrana scorre il gas e dall'altra il sangue con flusso laminare e controcorrente. Come nel polmone qui lo scambio avviene per diffusione secondo le diverse pressioni parziali e non si ha mai contatto diretto gas-sangue. Per permettere uno scambio gassoso adeguato è necessaria una grossa superficie di membrana con conseguente aumento delle resistenze all'interno dell'ossigenatore.

Scambiatore di calore

La sua funzione essenziale è quella di fornire o sottrarre calore al sangue e, come conseguenza, di riscaldare o raffreddare il paziente. È costituito da due parti: la porzione ematica sterile e la porzione dove scorre l'acqua calda o fredda non sterile e sempre di direzione opposta a quella del sangue.

Può essere costituito da tubi verticali in acciaio entro i quali scorre il sangue mentre l'acqua scorre all'esterno; oppure da tubi a spirale che contengono all'interno acqua e all'esterno sangue.

Nell'ultimo decennio gli scambiatori di calore sono solitamente assemblati direttamente negli ossigenatori e, in particolare, nella zona venosa, per ridurre la formazione di bolle gassose dovute a grosse variazioni di temperatura del sangue.

Cardiotomo

La sua funzione è quella di raccogliere e filtrare il sangue proveniente dal campo operatorio e di reimmetterlo per gravità nell'ossigenatore. Quando si usa con un ossigenatore a bolle, il sangue ritorna nella parte ossigenante dell'ossigenatore, se si usa con un ossigenatore a membrana, il sangue ritorna nel «reservoir» venoso del sistema.

Linea di ritorno venoso

È utilizzata per drenare il sangue del paziente attraverso una o due cannule dalle sezioni destre del cuore e portarlo al circuito.

Linea arteriosa

È utilizzabile per portare il sangue ossigenato al paziente.

Linee di aspirazione

Sono solitamente tre: una linea utilizzata per eliminare il sangue dal campo operatorio che, dopo essere stato filtrato, viene reimmesso nel circuito; una seconda linea di aspirazione, sempre di campo, che può trasformarsi, dopo il declampaggio aortico (linea di aspirazione), in *vent* aortico; una terza linea di aspirazione, il *vent* sinistro, usata per decomprimere il ventricolo sinistro.

Filtro arterioso o prendi-bolle

È un filtro che viene sistemato sulla linea arteriosa per rimuovere eventuali micro- e macroemboli presenti nel circuito. Se si vuole sfruttare solo la capacità di eliminare micro- e macroembolie gassose, senza sfruttare la funzione di filtrazione, si possono usare appositi prendi-bolle al posto dei filtri.

Circuito e cannule

I tubi che costituiscono il circuito del *bypass* cardiopolmonare devono essere sottoposti a test *in vitro* e *in vivo* su animale e rispondere a determinate caratteristiche. Devono risultare biocompatibili, atossici e apirogeni. Devono essere indeformabili dopo un lungo utilizzo o al variare della temperatura. Devono mantenere la propria trasparenza. I materiali comunemente utilizzati sono cloruro di polivinile (PVC), Tygon® e silicone.

Le cannule si dividono in: arteriose (aortiche o femorali); venose (cave-atrio destro-vene femorali).

La cannula arteriosa prevede la cannulazione dell'aorta ascendente o dell'arteria femorale in caso di reintervento, aneurismi dell'aorta ascendente, etc.

La cannula venosa deve permettere il migliore drenaggio possibile. Si possono cannulare le due vene cave o si può posizionare una sola cannula in atrio destro. In caso di reintervento, a volte si preferisce cannulare la vena femorale.

I circuiti, cioè l'insieme delle cannule, l'ossigenatore, le linee arterovenose, vengono scelti a seconda del peso del paziente e per questo vengono distinti generalmente diversi tipi di circuito:

neonatale, fino a 10 kg di peso;
pediatrico, da 10 a 25 kg;
pediatrico, da 25 a 50 kg;
adulto, > 50 kg.

«Prime»

Si definisce con *prime* il liquido di riempimento del circuito di CEC. Esso deve prendere in considerazione tre parametri fondamentali: l'ematocrito, gli elettroliti, la pressione oncotica.

Inizialmente, pensando che ciò fosse più fisiologico, si utilizzava un *prime* solo ematico, ma questo, oltre a richiedere quantità enormi di sangue, provocava evidenti complicanze, come ad es. la sindrome da sangue omologo che determina una migrazione del plasma al di fuori del compartimento intravascolare con quadro grave di shock.

Successivamente si è iniziato a utilizzare l'emodiluizione e si sono evidenziati alcuni importanti vantaggi che ne derivavano. Infatti, pur riducendosi la capacità di trasporto dell'ossigeno, che è proporzionale all'ematocrito, si riduce anche la viscosità, facilitando la perfusione dei vari distretti, soprattutto durante l'ipotermia dove si ha un aumento indotto della viscosità.

I vari componenti che si possono utilizzare per il *prime* sono:

a) sangue (in quantità corretta per ottenere l'ematocrito desiderato);

b) plasma (utile per mantenere una buona pressione oncotica);

c) soluzioni bilanciate di elettroliti (con aggiunta o no di Mg^{2+} e Ca^{2+});

d) Emagel®, sostanza ad alto peso molecolare e a pH neutro in grado di non aumentare l'emolisi, che però determina alterazioni elettrolitiche;

e) destrani;

f) mannitolo, utilizzato anch'esso per aumentare l'osmolarità;

g) bicarbonato di sodio per tamponare la soluzione.

Monitoraggio continuo di alcuni parametri durante bypass cardiopolmonare

Per un corretto controllo dell'andamento della CEC diversi devono essere i parametri monitorizzati: ECG; pressione arteriosa; pressione venosa centrale; temperature (nasofaringea - rettale - periferica - sangue venoso - sangue arterioso - fonte di calore); CO_2 espirata; saturazione di O_2 del sangue venoso misto; emogasanalisi; diuresi; PTTa; ACT (tempo di coagulazione attivata).

Conclusioni

Rispetto alle apparecchiature citate nella II ed. di questa Enciclopedia, tra gli elementi che più sono cambiati, gli ossigenatori sono quelli che hanno subito i cambiamenti maggiori: scomparsi i vecchi tipi a dischi ruotanti di Kay-Cross, oggi sono realizzati secondo la tecnica del gorgogliamento diretto dell'ossigeno nel sangue e sono del tipo «usa e getta»; con questa metodologia è risparmiato tutto quel ciclo di preparazione dell'ossigenatore (lavaggio, siliconatura, sterilizzazione) che spesso rappresentava un grosso spauracchio per i tecnici della CEC. In generale, questi nuovi tipi di ossigenatori incorporano anche lo scambiatore di calore con ulteriore riduzione del lavoro di preparazione. L'adozione degli ossigenatori a bolle ha, inoltre, comportato l'abolizione dal circuito dei «reservoirs» venosi, essendo stati questi ultimi sostituiti dalla colonna di sangue in cui viene fatto gorgogliare l'ossigeno. Anche i filtri lungo la linea sono stati costruiti all'interno dell'ossigenatore, alla fine della colonna di decantazione del sangue, dove questo si libera delle eventuali bollicine di ossigeno che possono essere rimaste dopo la fase di ossigenazione.

Ipotermia e assetto metabolico

Abbiamo visto in precedenza che la funzione fondamentale della CEC è quella di mantenere un adeguato flusso di sangue ossigenato a tutti i tessuti, ma che molteplici sono le cause che possono determinare una perfusione non ottimale.

Per limitare i possibili danni dovuti a ipoperfusione distrettuale, con conseguente ipossia e acidosi metabolica, si utilizza l'*ipotermia*. Riducendo la temperatura corporea si riduce il metabolismo tessutale e il conseguente fabbisogno di ossigeno. Per questo motivo una eventuale riduzione di apporto di ossigeno non provocherà i danni tessutali che si sarebbero venuti a creare se la temperatura corporea fosse normale.

Vi sono inoltre cardiopatie complesse, soprattutto congenite intracardiache, che non possono essere risolte con *bypass* cardiopolmonare normotermico, ma che richiedono l'utilizzo dell'ipotermia anche profonda, perché necessitano di temporanee riduzioni di flusso o addirittura di un arresto cardiocircolatorio.

Diverse sono le metodiche per raggiungere l'ipotermia.

1. *Surface cooling + surface rewarming*. – In questa tecnica il raffreddamento di superficie (*surface cooling*) e il riscaldamento di superficie (*surface rewarming*) si ottengono con l'immersione del paziente in un bagno d'acqua a bassa o alta temperatura.

Questa tecnica presenta svantaggi significativi, come un tempo prolungato di anestesia, dovuto principalmente alla lentezza del riscaldamento e alla frequente insorgenza di aritmie.

2. *Surface cooling + core rewarming*. – Questa tecnica associa il raffreddamento per immersione in acqua fredda e ghiaccio al riscaldamento corporeo centrale (*core rewarming*) mediante uno scambiatore di calore che riscalda il sangue prima del suo ingresso nel paziente. Il periodo di riscaldamento si ottiene in circa 20-30 min di *bypass*. Alla fine del raffreddamento si richiede comunque l'utilizzo di un breve periodo di *core cooling* per poter raggiungere basse temperature fino a 18 °C.

Con il *core rewarming* si riscaldano più rapidamente i vari organi così che il cuore, ad es., riprende presto a contrarsi e a contribuire alla circolazione, il fegato riprende a metabolizzare il lattato, etc.

La durata del *bypass* è inferiore rispetto alla tecnica precedente.

3. *Core cooling + core rewarming*. – Il principale vantaggio di questa tecnica è un periodo di anestesia e di *bypass* decisamente più breve rispetto ai precedenti.

Poiché il raffreddamento e il riscaldamento avvengono tramite uno scambiatore di calore inserito nell'ossigenatore, nel circuito per la CEC, questa tecnica è più rapida e bisogna fare attenzione a non creare alti gradienti di temperatura tra i vari distretti con conseguente alterata distribuzione del flusso ematico. La massa scheletrica durante CEC infatti è scarsamente perfusa e rimane a una temperatura relativamente alta, mentre il fegato e il cuore si raffreddano rapidamente e cessano presto la loro funzione.

È importante procedere gradatamente per proteggere i polmoni in pazienti con presenza di un flusso ematico dall'aorta alla polmonare (ad es. per dotto arterioso, *truncus*) e per proteggere i ventricoli quando c'è un flusso diretto nell'una o nell'altra camera ventricolare (insufficienza aortica o rottura di un aneurisma del seno di Valsalva).

Si è potuto verificare che alla stessa temperatura e con lo stesso flusso ematico l'estrazione dell'O_2 con il *core cooling* (raffreddamento centrale) è due volte maggiore che con quello di superficie.

L'ipotermia dunque si può considerare una valida tecnica di protezione tessutale. Ad es.: noi sappiamo che il cervello è il tessuto che meno tollera l'ipossia, seguito dai reni, dal fegato e dal cuore. In normotermia il cervello può tollerare 5-6 min di ipossia, in ipotermia a 32 °C può tollerare 6-9 min; a 23 °C può tollerare 40 min e a 12 °C 100 min.

Come è noto, negli interventi cardiochirurgici di un certo impegno in CEC, trova indicazione elettiva la *tecnica della cardioplegia*. Tale metodica consiste nel praticare il clampaggio aortico e provocare un arresto dell'attività cardiaca per mezzo dell'infusione intracoronarica fredda di una soluzione cardioplegica ricca di K^+ e nell'indurre un'ipotermia profonda del miocardio per tutto il periodo di sospensione del flusso coronarico (v. CARDIOCHIRURGIA*, 1228).

L'*equilibrio acido-base* in ipotermia è ancor oggi fonte di dibattito. Alcuni AA. pensano che mantenere una lieve acidosi metabolica (pH 7,30-7,35) sia più corretto perché ciò favorisce la dissociazione dell'ossiemoglobina durante l'ipotermia.

Si può ottenere tale condizione metabolica utilizzando una miscela di O_2 e CO_2 invece di ossigeno puro nell'ossigenatore.

Dopo studi sugli animali a sangue freddo come la rana,

una teoria più recente, in contrapposizione alla precedente, sostiene si debba mantenere in ipotermia un pH alcalino (pH 7,6-7,7) con bassi valori di PCO_2. Con questa tecnica si otterrebbero, una migliore protezione miocardica, un migliore flusso cerebrale, un normale metabolismo del lattato e le resistenze vascolari periferiche cadono del 90% rispetto a quelle con pH 7,4.

Qual è quindi la strategia da adottare durante l'ipotermia profonda in CEC? L'uomo deve essere considerato come un animale ibernante (ad es. l'orso) che durante l'ipotermia mantiene stabile il proprio pH (tecnica del *pH Stat*: pH 7,4)? Oppure deve essere considerato un animale a sangue freddo (ad es. la rana), che durante l'ipotermia eleva il suo pH inducendosi un'alcalosi respiratoria (tecnica dell'*alfa Stat*: pH 7,6-7,7)?

Recenti studi di White, Reeves e Rahn sugli animali a sangue freddo hanno evidenziato che, utilizzando la strategia della rana, si ottiene:

una migliore gittata cardiaca;

una migliore perfusione degli organi;

la prevenzione dell'acidosi metabolica;

un ritmo cardiaco regolare durante la fase di riscaldamento;

un recupero completo della funzione del ventricolo sinistro.

Una migliore funzione cardiaca con questa strategia può essere dovuta a:

uno stato biochimico migliore per il metabolismo aerobico;

un effetto inotropo dell'alcalosi respiratoria;

un effetto inotropo dell'ipotermia stessa.

Si è sempre pensato che l'alcalosi da iperventilazione producesse ipoperfusione cerebrale, legata all'ipocapnia, ma Becker ha dimostrato che il flusso cerebrale in presenza di un pH alcalino è superiore a quello ottenuto con pH a 7,40.

Danno miocardico durante interventi di circolazione extracorporea

Le manifestazioni anatomicocliniche a carico del cuore durante o subito dopo gli interventi di CEC sono costituite dall'edema miocardico, dalla depressione funzionale senza danno anatomico persistente, dall'infarto perioperatorio. Per ovviare a queste talora gravissime conseguenze, anche e soprattutto legate al clampaggio aortico, si impiegano tecniche di protezione miocardica basate essenzialmente sulla cardioplegia farmacologica e sull'ipotermia cardiaca profonda. L'argomento è particolarmente sviluppato sotto la voce CARDIOCHIRURGIA*, *protezione miocardica durante gli interventi cardiologici in circolazione extracorporea*; CARDIOCHIRURGIA*, *protezione miocardica nel neonato*.

Polmone da pompa

Nel passato il *bypass* cardiopolmonare ha causato una significativa percentuale di decessi per complicanze polmonari. Negli ultimi 25 anni durante i quali la CEC è diventata tecnica di routine, l'incidenza di complicanze polmonari si è ridotta enormemente ma rimane pur sempre un problema rilevante.

La *sindrome del polmone post-pompa* è stata descritta come la presenza di un polmone con edema interstiziale, emorragie perivascolari e atelettasie miliari.

Soprattutto dopo lunghi periodi di CEC sono presenti emorragie intralveolari e congestione vascolare. Il microscopio elettronico ha evidenziato un aumento delle cellule polimorfonucleate e un rigonfiamento endoteliale. Gli stessi danni sono stati osservati dopo shock o trauma.

Dopo l'identificazione della sindrome di *distress* respiratorio acuta (ARDS) il polmone da pompa viene considerato una forma di ARDS. Quindi il polmone da pompa si identifica con un edema polmonare dovuto a un aumento della permeabilità capillare con aumentata filtrazione capillare.

Per comprendere la conseguenza del danno polmonare bisogna partire dall'equazione di Starling che definisce la quantità di liquido filtrata attraverso la membrana capillare in un minuto (Qf).

$$Qf = Kf\ S[Pc - Pt) - \eta)\ (\Pi c - \Pi t)]$$

Qf aumenta per l'aumento di:

Kf = coefficiente di filtrazione o permeabilità della membrana in $ml/m^2/mmHg$;

S = area di superficie del letto capillare;

Pc = pressione idrostatica dei capillari in mmHg;

Πt = pressione colloidosmotica delle proteine nei liquidi interstiziali in mmHg.

Qf aumenta con la diminuzione di:

Pt = pressione tissutale negli spazi interstiziali in mmHg;

η = coefficiente che definisce la capacità delle membrane di prevenire il passaggio delle proteine;

Πc = pressione colloidosmotica delle proteine del plasma in mmHg.

Gli effetti del *bypass* cardiopolmonare sul polmone sono difficili da separare dalla disfunzione polmonare dovuta all'insufficienza ventricolare sinistra, dal collasso alveolare che risulta da un diminuito volume polmonare conseguente a dolore toracico e a zone di malventilazione da immobilizzazione.

Il *bypass* compromette la funzione polmonare danneggiando la membrana alveolocapillare, il che aumenta Kf e diminuisce η.

L'emodiluizione secondo la legge di Starling (riducendo Πc) dovrebbe favorire l'edema polmonare, ma si è potuto dimostrare che nonostante la caduta della pressione colloidosmotica del plasma da 16 a 8 mmHg non si verifica tale evento: si pensa che ciò sia dovuto alla presenza di un «fattore di protezione polmonare» che previene l'aumento di Qf.

L'emodiluizione, provocata dal *prime*, non porta, quindi, all'edema polmonare perché la caduta della pressione colloidosmotica del plasma è compensata dalla caduta della pressione colloidosmotica delle proteine dei liquidi interstiziali e perché vi è un aumento del flusso polmonare linfatico. Tutto questo è possibile purché sia mantenuta l'integrità dei capillari. È evidente che il polmone da pompa è una sindrome multifattoriale.

Per prevenire il polmone da pompa è necessario:

minore uso possibile di trasfusione di sangue;

mantenere la durata della CEC e del clampaggio aortico il più breve possibile;

prevenire l'aumento della Pc mantenendo il cuore sinistro decompresso durante il *bypass*;

fare attenzione al controllo della pressione di riempimento e del postcarico ventricolari durante il periodo postoperatorio;

controllare il dolore per permettere respiri profondi, la tosse e per aumentare il volume polmonare a fine espirazione;

mobilizzare precocemente il paziente per evitare prolungate posizioni supine (fisioterapia);

evitare l'eccessiva concentrazione di O_2 inspirato (F_i < 40%) mantenendo una PaO_2 al di sotto di 110 mmHg per evitare il danno da iperossia;

insegnare al paziente a muoversi nel letto, a respirare profondamente e a tossire.

Attivazione del complemento

Nel 3,5% dei casi circa, durante il periodo postoperatorio chi lavora in unità di terapia intensiva incontra problemi legati alla funzionalità dei vari organi.

Si osservano una vaga tossicità sistemica, un'aumentata sensibilità alle infezioni, disfunzione polmonare, insufficienza renale e manifestazioni globali o focali a carico del sistema nervoso centrale.

Poiché questi fenomeni sono presenti solo dopo il *bypass* cardiopolmonare, è giustificato pensare che tossine o fattori bioattivi che si attivano nel circuito extracorporeo siano derivati da precursori del plasma che normalmente circolano in una forma inattiva.

L'attivazione del complemento ha come risultato la formazione di potenti mediatori infiammatori conosciuti come anafilotossine (C3-C4-C5), che sembrano determinare la mancanza della risposta immunitaria dell'organismo e l'alterata permeabilità vascolare.

In particolare la frazione C5 sembra svolgere un ruolo significativo nella sindrome postoperatoria. È noto infatti che il C5 interagisce con i granulociti e determina un sequestro di globuli bianchi nel microcircolo, dove queste cellule attivate possono indurre danni tessutali locali.

Si è cercato quindi di verificare l'attivazione del complemento quantizzando tali frazioni con dosaggi radioimmunologici. Il dosaggio della frazione C3 nel periodo postoperatorio ha dato valori anche 15 volte superiori a quelli riscontrati in periodo pre-*bypass*. Si è riscontrato, inoltre, che l'aumento del C3 è direttamente proporzionale alla durata del *bypass*.

Diversi AA. hanno dimostrato che alcune fibre sintetiche, in particolare il nylon, presenti negli ossigenatori, nei cardiotomi, nei filtri, e le bolle di O_2 producono un aumento del C3 direttamente proporzionale al tempo di contatto del sangue con i vari elementi del circuito.

Il livello di C5, invece, rimane immodificato dopo il *bypass*. Questo sembra dovuto al legarsi di tale frazione ai granulociti durante il primo passaggio di sangue attraverso gli elementi della CEC e all'essere catabolizzato più velocemente del C3. Da questo si deduce che il tipo di ossigenatore utilizzato e il materiale del circuito extracorporeo svolgono un ruolo molto importante per una eventuale attivazione del complemento. Se si utilizza un *prime* ematico il complemento può essere attivato anche dalla presenza di proteine estranee. È stato dimostrato inoltre che l'attivazione del sistema immunitario dà come risultato un aumento dei radicali di ossigeno e H_2O_2. Questi possono essere gli agenti che provocano danni alveolocapillari.

Poiché i processi di attivazione del complemento consistono in una serie di reazioni enzimatiche che dipendono anche dalla temperatura, si pensa che l'ipotermia possa ritardare o ridurre la formazione di anafilotossine.

Riassumendo, dall'attivazione del complemento deriva:
sequestro di leucociti nei polmoni, nei reni e nella milza;
produzione di radicali tossici di ossigeno;
danno cellulare endoteliale;
edema con danno parenchimale;
fenomeni spastici con aumento della contrazione della muscolatura liscia;
aumento della liberazione di istamina;
aumento della permeabilità vascolare.

Il problema comunque non è ancora completamente chiarito, ma l'esclusione dal circuito di sostanze attivanti il complemento come il nylon, la riduzione della superficie di contatto della CEC, l'ipotermia e forse la somministrazione di cortisone prima dell'entrata in CEC, possono ridurre l'insorgenza dell'attivazione del complemento.

Bibliografia

Bartlett R. H., Gazzaniga A. B., *Physiology and Pathophysiology of Extracorporeal Circulation*, in Ionescu M. I., *Techniques in Extracorporeal Circulation*, 1981, Butterworths, London.
Becker H., Vinten-Johansen F. *et al.*, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1981, **82**, 810.
Chenoweth D. E., Hugli I. E., *Mol. Immunol.*, 1980, **17**, 151.
Chenoweth D. E., Cooper S. W. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1981, **304**, 497.
Hammerschmidt D. E., Stronak D. F. *et al.*, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1981, **81**, 370.
Menninger F. J., Rosenkranz E. R. *et al.*, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1980, **79**, 181.
Rabelo R. C., Olereira S. H. *et al.*, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1973, **66**, 782.
Rahn H., *Pneumonologie*, 1974, **151**, 87.
Reevas R. B., *Respir. Pathol.*, 1972, **14**, 219.
Sanger P. W., Robicsek F. *et al.*, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1960, **40**, 355.
Taylor A. E., Grimbert F. *et al.*, *Pulmonary Edema*, in Hargens, *Tissue Fluid Pressure and Composition*, Chapt. 14, 1981, Williams & Wilkins, Baltimore.
White F. N., Somero G., *Physiol. Rev.*, 1982, **62**, 40.

DINA COSTA

CIRROSI EPATICA [v. vol. III, col. 2400]

SOMMARIO

ETIOLOGIA

Cenni di epidemiologia

In base ai dati dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (1984), l'Italia è al secondo posto — dopo la Romania — per mortalità annua per cirrosi epatica (32,9/100.000 abitanti), seguita da Ungheria, Francia, Austria, Portorico, Jugoslavia, Germania occidentale, U.S.A.

In Italia i tassi di mortalità più elevati riguardano il Trentino, la Lombardia, il Veneto, la Campania e il Piemonte.

Alcolismo

Le ricerche biochimiche condotte negli ultimi anni indicano che la maggior parte delle complicanze epatiche associate all'etilismo, fra cui la c. e., sono da riferirsi principalmente alle alterazioni metaboliche indotte dall'ossidazione dell'etanolo e dai suoi prodotti (v. ALCOLISMO*).

La conversione dell'etanolo in acetaldeide comporta un'aumentata produzione di NADH, con alterazione del rapporto NADH/NAD e dello stato ossidoriduttivo degli epatociti, cui conseguono aumentata sintesi di trigliceridi, aumento della perossidazione lipidica, diminuzione delle sintesi proteiche.

L'acetaldeide è inoltre estremamente attiva e tossica dal punto di vista metabolico, agendo in particolare sulle membrane plasmatiche, di cui depolarizza le proteine. Tale effetto risulta particolarmente evidente a livello dei mitocondri, che vanno incontro ad alterazioni morfologiche (rigonfiamento, modificazioni delle *cristae*) e funzionali con diminuzione dell'ossidazione degli acidi grassi e compromissione di vari sistemi enzimatici (citocromi, succinico-deidrogenasi). Da ciò deriva anche una diminuita capacità di ossidazione della stessa acetaldeide, che pertanto si accumula in sede epatica ed ematica, con possibili effetti tossici in sedi extraepatiche (ad es. sul miocardio).

L'acetaldeide sembra inoltre implicata nelle alterazioni immunomediate del fegato, in quanto è in grado di alterare la membrana epatocitaria favorendo la comparsa di antigeni di superficie. Tale sostanza può anche acquistare capacità antigeniche legandosi covalentemente a proteine epatiche normali o anomale.

Non tutti gli etilisti vanno peraltro incontro a una c. e. e nemmeno al riscontro autoptico la frequenza di quest'ultima supera il 10-15% dei casi. Appare pertanto probabile che l'instaurarsi di una c. e. negli alcolisti dipenda dal ruolo svolto da uno o più di uno dei fattori concausali di seguito discussi.

Fattori genetici. – Diversi antigeni di istocompatibilità sono stati correlati alla c. e., con variazioni in rapporto alla distribuzione geografica: HLA-B8 in Inghilterra, HLA-B40 in Norvegia, HLA-B13 in Cile. Queste associazioni suggeriscono la probabilità che vi sia una componente genetica nella suscettibilità alla cirrosi alcolica. Ad es., appare possibile che alterazioni genetiche siano responsabili di maggiori concentrazioni ematiche di acetaldeide dopo assunzione di alcol (v. ALCOLISMO*, coll. 185; 195).

Sesso. – Le donne sono più suscettibili degli uomini agli effetti tossici dell'alcol e in esse la cirrosi può manifestarsi per quantità di alcol inferiori a quelle in gioco nel sesso maschile. Da sottolineare, inoltre, che l'etilismo, benché spesso mascherato o negato, sembra in incremento presso il sesso femminile e tende a recidivare con facilità dopo i tentativi di divezzamento.

Dose di etanolo e durata dell'ingestione. – Le minime dosi pericolose variano dagli 80 ai 160 g di alcol al giorno, ma esistono notevoli variazioni individuali. La tossicità epatica appare soprattutto in relazione all'alcol etilico, in quanto i costituenti non alcolici dell'alcol (congeneri) non sembrano particolarmente epatotossici.

Importante è inoltre la durata dell'assunzione di alcol: un'ingestione di 160 *g/die* di alcol per meno di 5 anni non sembra in grado di condurre a c. e., mentre il 50% dei soggetti che assumono elevate quantità di alcol per oltre 20 anni va incontro alla malattia. Da sottolineare infine che l'assunzione giornaliera sembra più pericolosa di quella periodica.

Fattori nutrizionali. – Il ruolo della malnutrizione è controverso, in quanto esistono dimostrazioni della responsabilità diretta dell'alcol nell'epatopatia etilica, indipendentemente dai fattori nutrizionali.

Malnutrizione

Varie osservazioni suggeriscono un rapporto tra malnutrizione e c. e.: *a*) una malnutrizione è verificabile con tecniche antropometriche in oltre l'80% dei pazienti con cirrosi alcolica; *b*) le alterazioni istologiche epatiche nei pazienti malnutriti non bevitori e nei soggetti sottoposti a *bypass* digiunoileale per obesità sono sovrapponibili a quelle osservabili in caso di epatopatia alcolica; *c*) i pazienti con epatopatia alcolica migliorano nettamente con un'adeguata reintegrazione nutrizionale, mentre la funzionalità epatica non migliora con la sola astinenza dall'alcol se l'apporto proteico con la dieta non è appropriato.

I deficit nutrizionali — in particolare quelli proteici — possono favorire gli effetti epatotossici dell'alcol mediante deplezione di aminoacidi e di enzimi epatici. Viceversa, nella c. e. alcolica è possibile che i danni organici indotti dallo stesso alcol abbiano importanti ripercussioni sullo stato nutrizionale del paziente. Ad es., la gastrite alcolica può essere causa di anoressia, nausea e vomito; l'enteropatia può essere responsabile di diarrea con perdita di elettroliti e malassorbimento di fattori nutrizionali quali tiamina, folati, Vit. B_{12}, glicoso e aminoacidi; l'eventuale coesistenza di una pancreatite, infine, può essere causa di malassorbimento di vitamine liposolubili e di calcio.

La maggior parte dei cirrotici ha, come noto, concentrazioni sieriche di albumina molto basse, non soltanto per ridotta sintesi epatica, ma anche per diminuita introduzione proteica ed eventuale gastroenteropatia proteinodisperdente. Oltre a ciò i livelli plasmatici di aminoacidi aromatici sono elevati, mentre sono bassi i livelli di aminoacidi ramificati. Tali condizioni, che sembrano prodursi per aumentato catabolismo proteico, per presenza di *shunts* portosistemici e per l'aumento plasmatico di insulina e glucagone, possono contribuire ad aggravare il quadro clinico della c. e. (favorendo l'ascite e l'encefalopatia).

La malnutrizione proteica influisce negativamente anche sullo stato immunologico del cirrotico, in quanto è stata osservata una correlazione fra anergia ai test cutanei, plicometria tricipitale e concentrazione sierica di albumina.

La malnutrizione e l'alterata sintesi proteica possono avere ripercussioni anche sulla concentrazione plasmatica di sostanze minerali. In particolare, negli etilisti cronici, è stata documentata una diminuzione dello zinco sierico ed epatico, probabilmente dovuta a diminuito assorbimento, a sua volta causato da mancata sintesi di proteine Zn-leganti. Il deficit di Zn ha ripercussioni negative sull'attività di due importanti enzimi epatici — l'alcoldeidrogenasi e le glutammato-deidrogenasi — da cui deriva una maggiore suscettibilità del fegato al danno etilico.

Nella c. e. soprattutto a etiologia alcolica possono verificarsi deficit vitaminici legati a diminuito apporto alimentare, malassorbimento, aumentato metabolismo epatico. I deficit più comunemente osservabili riguardano la tiamina o Vit. B_1 (osservabile nel 30% degli etilisti con epatopatia cronica), la piridossina o Vit. B_6, la niacina, la Vit. B_{12}, l'ac. folico, l'ac. ascorbico, la Vit. A. Il deficit di Vit. A può essere legato ad aumentato metabolismo, in quanto l'alcol ha azione inducente sul sistema epatico deputato alla degradazione dell'ac. retinoico.

Epatite virale

L'epatite da virus B (v. HEPADNAVIRUS*) e da virus non-A, non-B (alcuni sembrano appartenere ai togavirus [v.*]) può evolvere, come noto, in c. e. (v. anche: EPATITE DA VIRUS*).

L'infezione da virus B si può manifestare in due fasi. Nella prima, *fase di replicazione*, il virus, veicolato dall'albumina, penetra all'interno degli epatociti per un processo di endocitosi e incomincia a replicarsi, derivandone virioni completi (particelle di Dane) con eccesso di antigene di superficie (HBsAg). Nel siero sono presenti, oltre all'HBsAg, anche DNA virale, DNA-polimerasi e HBeAg, costituente del capside virale. Nella seconda fase, *fase di integrazione*, che ha luogo quando l'epatite acuta non è seguita dall'eliminazione del virus, il DNA virale è integrato nel DNA epatocitario, dal quale vengono trascritti i geni virali mediante una RNA-polimerasi (transcriptasi inversa).Nel siero sono presenti l'HBsAg e l'HBeAb, mentre non è evidenziabile l'HBeAg. Questa fase è contrassegnata dall'assenza di replicazione del virus B e verosimilmente da bassa infettività. Tuttavia, la presenza di cloni di cellule «integrate» rappresenta la base di una possibile evoluzione verso il carcinoma epatocellulare (V. FEGATO E VIE BILIARI*, *carcinoma primitivo del fegato*).

La successione etiologica fra i due eventi morbosi, epatite acuta da virus B e c. e., può assumere aspetti cronologici e clinici differenti, qui di seguito schematizzati.

1) L'epatite virale acuta si protrae nel tempo, potendosi direttamente instaurare un quadro clinico-istologico di c. e. postnecrotica. Ciò vale per i casi in cui si verifica una necrosi confluente che coinvolge la zona 3 e talora la zona 2 di Rappaport. Le aree di necrosi possono così condurre a connessioni centrocentrali o centroportali (*bridging necrosis*).

2) L'epatite virale acuta, anche di normale gravità clinicobioumorale assume decorso prolungato, con persistente alterazione delle transaminasi, subittero ed epatosplenomegalia. Dopo qualche mese il quadro istologico è quello di un'epatite cronica con vario grado di attività.

Si calcola che circa il 10% dei pazienti con epatite B acuta non sia in grado di eliminare l'HBsAg dal siero in 12 settimane, con possibile evoluzione verso la condizione di portatore asintomatico di HBsAg ovvero verso l'epatite cronica (persistente, lobulare o attiva) HBsAg positiva. Tale possibile progressione è il risultato di un bilancio fra replicazione intraepatica del virus e condizione immunitaria del paziente, in quanto il virus non è direttamente citopatico e la necrosi epatocitaria dipende dalla risposta immunitaria dell'ospite. L'evoluzione verso la cronicità è in relazione a un deficit di immunità cellulomediata, cui consegue modesto danno epatocitario, ma continua replicazione virale. In tale condizione il paziente può apparire come portatore «sano», con funzionalità epatica conservata, ma con livelli sierici e intraepatici di HBsAg elevati. In caso di immunità cellulomediata sufficientemente conservata si può invece verificare necrosi epatocitaria, ma la risposta immunitaria può risultare insufficiente per eliminare completamente il virus, conseguendone un'epatite cronica. V. EPATITE CRONICA*; EPATITE DA VIRUS*.

Considerando la possibile evoluzione dell'epatite cronica in c. e. in relazione all'aspetto istologico, vi è da sottolineare che l'epatite cronica *persistente* può evolvere verso un'epatite cronica moderatamente attiva — soprattutto nei soggetti HBsAg e HBeAg positivi — ma non in c. e. La epatite cronica *lobulare* non evolve in c. e. L'epatite cronica moderatamente attiva può occasionalmente evolvere in c. e., ma ciò è inusuale, mentre l'epatite cronica attiva severa può progredire sino alla c. e. che istologicamente si accompagna alle manifestazioni caratteristiche dell'epatite cronica attiva (cirrosi «attiva», con persistente e continuo danno epatocitario).

L'epatite non-A, non-B può andare incontro a cronicizzazione in un 30-40% dei casi. Istologicamente è possibile rilevare un'epatite cronica persistente o un'epatite cronica associata a steatosi, eccessiva cellularità nei sinusoidi in relazione alla necrosi, danno dei dotti biliari. L'evoluzione verso la c. e. è riportata nel 10-20% dei casi, soprattutto in caso di persistenza di elevati valori dell'AST (SGOT) per oltre 18 mesi.

Si segnala che Choo *et al.* (1989) e Kuo *et al.* (1989) hanno isolato un virus causa di epatite non-A, non-B (inquadrandolo tra i togavirus [v.*]). Tale virus viene indicato come HCV (*Hepatitis C Virus*) (V. EPATITE DA VIRUS*).

Insufficienza cardiaca congestizia

Attualmente la responsabilità etiopatogenetica dell'ipertensione venosa, con conseguente congestione sinusoidale, edema pericellulare e ostacolo alla diffusione di O_2 è stata ridimensionata. Fra le modificazioni emodinamiche causate dall'insufficienza cardiaca, oggi si tende piuttosto a valorizzare, nell'etiopatogenesi della c. e., il ruolo della ridotta gettata cardiaca. Infatti, è stato dimostrato che il flusso ematico epatico diminuisce parallelamente alla diminuzione dell'*output* cardiaco. Entro certi limiti, il fegato è in grado di compensare questa diminuzione di flusso mediante una maggiore estrazione di O_2 dal sangue che fluisce nei sinusoidi. Se però il flusso ematico scende a livelli critici, tale meccanismo di compenso risulta insufficiente e il sangue che arriva alle cellule centrolobulari contiene una quantità di O_2 non adeguata alle richieste metaboliche dell'epatocita, risultandone una sofferenza ipossica. Questo meccanismo patogenetico spiega la presenza di alterazioni istologiche epatiche anche in caso di un'insufficienza ventricolare sinistra e non solo nello scompenso congestizio.

Glicogenosi

Le glicogenosi sono malattie dismetaboliche trasmesse per via autosomica recessiva (tranne la VI che ha una trasmissione legata al sesso), caratterizzate da deposizione nei tessuti di glicogeno quantitativamente e/o qualitativamente anomalo.

Le varie forme descritte si differenziano in base alla differente alterazione enzimatica nel metabolismo del glicogeno o in base alle alterazioni strutturali dello stesso. Le manifestazioni cliniche sono in relazione al blocco enzimatico che coinvolge il metabolismo del glicogeno (ipoglicemie a digiuno, chetoacidosi, iper-dislipidemia, mancato aumento della glicemia dopo somministrazione di glucagone, epatosteatosi) e all'accumulo di glicogeno in vari organi (epatomegalia, cardiomegalia, nefromegalia) con possibile compromissione funzionale di questi.

Le glicogenosi che possono esitare in c. e. sono fondamentalmente la III e la IV.

La glicogenosi III (malattia di Cori) è caratterizzata dall'assenza dell'amilo-1,6 glicosidasi (enzima deramificante), con accumulo di glicogeno nei muscoli e nel fegato, cui conseguono epatomegalia, fibrosi periportale e cirrosi.

La glicogenosi IV (malattia di Andersen) è una malattia generalizzata, dovuta alla presenza di glicogeno a struttura anomala, simile a quella dell'amilopectina. È causata da deficit dell'amilo-1,4-1,6 transglicosidasi (enzima ramificante). Il quadro istologico epatico è quello di una c. e. con cellule giganti che può simulare la cirrosi alcolica, distinguendosene per la presenza di depositi intracellulari PAS-positivi di glicogeno, rimovibili per digestione con diastasi.

Farmaci e tossici

Alcuni farmaci e sostanze tossiche possono rendersi responsabili di fibrosi epatica, ipertensione portale, c. e.

Metotrexato. – L'epatotossicità è legata alla formazione di un metabolita di origine microsomale, responsabile di fibrosi e anche di c. e. Queste alterazioni sono osservabili in caso di trattamento prolungato (ad es. per leucemie, psoriasi), per dosi cumulative superiori ai 2 g.

Azatioprina, 6-mercaptopurina, ciclofosfamide. – L'impiego protratto di questi farmaci può condurre a epatite cronica, fibrosi e ipertensione portale.

Amiodarone. – Un metabolita di questo farmaco (N-desetilamiodarone) rimane nel fegato per vari mesi dopo la sospensione della somministrazione. La tossicità epatica può manifestarsi dopo un periodo variabile da un mese a un anno, con epatomegalia, aumento delle transaminasi. Istologicamente si osserva un quadro simile all'epatite alcolica acuta, con corpi di Mallory, talora aspetti di colangite acuta, talora di cirrosi micronodulare.

Dantrolene. – Farmaco impiegato nel controllo delle manifestazioni cliniche della spasticità secondaria ad alterazioni del tratto superiore dei motoneuroni e nella ipertermia maligna. Può condurre a epatite acuta, necrosi epatica massiva. Nell'impiego prolungato sono stati osservati quadri di epatite cronica attiva e di c. e.

Vit. A. – Può essere responsabile di epatomegalia, alterazioni funzionali epatiche, ipertensione portale e anche c. e. La Vit. A, infatti, si concentra nelle cellule di Ito che possono trasformarsi in fibroblasti.

Arsenico. – Il trattamento prolungato (ad es. per psoriasi) con triossido di As può condurre a fibrosi portale e a sclerosi delle diramazioni intraepatiche della vena porta, risultandone ipertensione portale presinusoidale.

Vinilcloruro. – L'esposizione per anni a questa sostanza può condurre a sclerosi della vena porta negli spazi portali, con ipertensione portale. Sono stati descritti anche angiosarcomi epatici e porpora.

Fattori immunitari

In corso di epatite cronica attiva si ha un ricco infiltrato linfoplasmacellulare negli spazi portali, espressione di reazioni immunopatogene di tipo IV. Inoltre, sia in corso di epatite cronica HBsAg positiva che negativa è stata dimostrata la presenza di un antigene proteico di membrana, denominato «liver specific protein» (LSP). In caso di epatite cronica attiva HBsAg negativa è stata anche dimostrata la presenza di un'altra proteina di membrana con significato antigenico, la «liver membrane protein» (LMP) e in questo gruppo di pazienti è stata evidenziata la presenza di IgG legate alla membrana epatocitaria, responsabili del perpetuarsi della necrosi cellulare.

Il possibile ruolo di fattori immunitari nell'epatite cronica attiva e nella sua eventuale evoluzione verso la c. e. è indirettamente suggerito, inoltre, dalla presenza di autoanticorpi circolanti. Anticorpi antinucleo sono presenti in circa l'80% dei pazienti con epatite cronica attiva («lupoide») HBsAg negativa; anticorpi anti-muscolo liscio nel 70% di tali pazienti e anticorpi antimitocondrio nel 30%. A favore del ruolo patogenetico dei fattori immunitari depone anche l'efficacia della terapia steroidea nel trattamento dell'epatite cronica attiva «lupoide». Studi di *follow-up* a lungo termine hanno infatti dimostrato che la sopravvivenza a 10 anni dei pazienti trattati è del 63%, contro quella del 27% dei pazienti non trattati.

V. anche: EPATITE CRONICA*.

Fibrogenesi

La fibrosi epatica è un processo di accumulo di matrice extracellulare nel fegato (v. MATRICE EXTRACELLULARE*), probabilmente in rapporto ad alterato bilancio fra sintesi e degradazione dei costituenti del tessuto connettivo. In particolare, l'accumulo di collagene nel fegato appare più probabilmente legato ad aumentata sintesi che a diminuita degradazione, sebbene nella matrice intercellulare degli epatociti le collagenasi giochino un importante ruolo nel *turnover* del collagene.

Nel fegato la matrice extracellulare può essere sintetizzata da diversi tipi di cellule: fibroblasti (situati principalmente negli spazi portali), cellule di Ito (situate prevalentemente nello spazio di Disse), miofibroblasti (localizzati nel parenchima, con proprietà sintetiche analoghe a quelle dei lipociti), epatociti. Per quanto riguarda questi ultimi, osservazioni sperimentali sul ratto hanno dimostrato che tali cellule in coltura sono in grado di sintetizzare collagene di tipo I, III e IV, cioè hanno la capacità di elaborare la propria matrice, contribuendo alla fibrogenesi. Numerosi sono gli stimoli che inducono iperattività e proliferazione delle cellule fibropoietiche situate nel fegato: necrosi epatocellulare, flogosi, alcol, steatosi, siderosi, colostasi.

In caso di epatite, la fibrosi fa seguito alla necrosi epatocellulare, che può interessare le lamine limitanti (*piecemeal*), può essere confluente o focale (*spotty*). La *piecemeal necrosis* interessa la zona I di Rappaport, e può condurre a fibrosi portoportale. La necrosi confluente interessa la zona III di Rappaport, con formazione di ponti fibrosi centroportali. La *spotty necrosis* è seguita da fibrosi focale.

Nell'epatopatia alcolica l'alcol promuove la fibrogenesi attraverso vari meccanismi: stimolazione diretta della collagenopoiesi, aumento volumetrico degli epatociti (per modificazioni della membrana cellulare e steatosi), aumento della pressione sinusoidale (in relazione all'aumento del volume degli epatociti e all'accumulo di collagene), flogosi e necrosi epatocitaria, accumulo di acido lattico.

L'effetto più rilevante della fibrosi epatica è rappresentato dalla disorganizzazione della componente cellulare ed extracellulare del fegato, con neoformazione di membrane basali nei sinusoidi (capillarizzazione), cui conseguono interferenze con il metabolismo degli epatociti, con l'emodinamica epatica e con la coleresi, importante presupposto per la progressione verso la c. e.

QUADRO CLINICO E ASPETTI FISIOPATOLOGICI

Per gli aspetti clinici della c. e. (ascite, ittero, ipertensione portale, etc.) si rinvia alla stesura della II edizione (III, 2412-2424); in questa sede si farà cenno solo ad alcuni aspetti clinici peculiari.

Genesi del versamento ascitico

I fattori responsabili della formazione del versamento ascitico nella c. e. sono rappresentati fondamentalmente dal danno epatocitario — responsabile di ipoalbuminemia e quindi iponchia plasmatica — e dalla rigenerazione nodulare — responsabile della stasi vascolare intraepatica, con ipertensione portale postsinusoidale e ostacolo al flusso linfatico. Quando la produzione di linfa eccede la capacità di drenaggio del sistema linfatico, una parte della linfa prodotta entra nel liquido ascitico: nei pazienti con ascite, infatti, è possibile osservare aumento del circolo linfatico sottocapsulare e ilare.

Dal punto di vista emodinamico, la teoria «classica» (*backward flow*) incentra sull'ipertensione portale e le conseguenze che ne derivano la principale responsabilità nella formazione dell'ascite (fig. 1). Il versamento ascitico comporta una diminuzione del volume plasmatico effettivo, con conseguenti alterazioni nell'emodinamica renale e stimolazione dei recettori di volume. In particolare, la diminu-

Cirrosi epatica

Diminuita sintesi di albumina

Diminuzione albuminemia

Diminuzione pressione oncotica

Modificazione membrana peritoneale

Blocco vascolare intraepatico

Blocco flusso venoso epatico

↑ Pressione portale

↑ Linfa epatica

Ascite

Volume plasmatico effettivo ↓

Recettori di volume ↑

Renina ↑

Simpatico ↑

PG renali ↓

Callicreina ↓

Fattore natriuretico ↓

Angiotensina II ↑

Aldosterone ↑

Riassorbimento tubulare ↑ di Na

Escrezione di Na ↓

Fig. 1. I possibili meccanismi patogenetici dell'ascite nella c. e. (*Da S. Sherlock, 1986, modificata*).

zione del flusso a livello della corticale renale conduce ad attivazione del sistema renina/angiotensina/aldosterone. Inoltre, l'attivazione del sistema nervoso simpatico con incremento dei livelli ematici di noradrenalina contribuisce alla vasocostrizione renale. A ciò si aggiunge la diminuzione dei livelli ematici di precallicreina e quindi una diminuita sintesi di bradikinina e altre kinine sintetizzate nel rene con azione modulatrice sul flusso ematico renale.

L'insieme di tali meccanismi conduce a un aumentato riassorbimento tubulare del Na e pertanto a una sua diminuita escrezione urinaria: nel cirrotico ascitico, infatti, è osservabile un'escrezione urinaria di Na di 5-10 mEq nelle 24 h.

Anche l'escrezione dell'acqua è compromessa, in quanto il riassorbimento tubulare prossimale del Na comporta una diminuita concentrazione di questo nel tubulo distale e pertanto una diminuita capacità di eliminazione dell'acqua libera. Il riassorbimento idrico può essere inoltre facilitato da un aumento dell'attività antidiuretica ipofisaria secondaria a mancata inattivazione epatica dell'ADH e a una sua iperproduzione ipofisaria. L'aumento di prostaglandine E, osservabile nei pazienti cirrotici, costituisce un tentativo di compenso per il mantenimento del flusso ematico renale, in quanto tali composti sono in grado di aumentare il flusso ematico e di interferire sul riassorbimento tubulare del Na e dell'acqua.

Nel 1970 Lebermann ha proposto la teoria dello «straripamento» (*forward flow*) che ha in seguito trovato diversi supporti sperimentali. Secondo tale ipotesi, basata sull'osservazione di un notevole aumento del volume plasmatico in ogni stadio di ogni severa epatopatia cronica, l'evento iniziale nella formazione dell'ascite è rappresentato dalla ritenzione di Na e dall'espansione del volume plasmatico. In presenza di ipertensione portale e diminuzione della pressione oncotica, si verificherebbe una trasudazione interstiziale epatica, espressione di un'alterazione nel bilancio fra dispersione di fluido a livello sinusoidale ed entità di captazione da parte del sistema linfatico. Il liquido ascitico che si forma, pur rappresentando un'espansione extracellulare, non modifica il volume extracellulare effettivo che, al contrario, può risultare diminuito tanto è maggiore il versamento ascitico. A questi eventi fanno seguito le alterazioni già descritte per la teoria «classica» e cioè l'attivazione del sistema renina/angiotensina/aldosterone e pertanto la diminuzione della natriuresi.

Alterazioni renali

La patogenesi è da ricondurre alle alterazioni emodinamiche renali osservabili anche in cirrotici compensati. Infatti in corso di c. e. la portata cardiaca è normale o aumentata, ma la portata plasmatica renale è ridotta. A livello della corticale renale si verifica un incremento delle resistenze vascolari preglomerulari, cui conseguono una diminuzione della filtrazione glomerulare e un aumento della reninemia. Il flusso ematico viene pertanto deviato attraverso *shunts* dalla corteccia alla midollare renale.

La causa dell'aumento delle resistenze preglomerulari è sconosciuta. Vengono invocati vari meccanismi: aumentata

concentrazione dei metaboliti del trombossano A_2, dotato di potente azione vasocostrittrice; diminuita escrezione urinaria di prostaglandine E_2, con azione vasodilatatrice; alterazioni nel sistema callicreina/kinine, che ha azione di controllo sull'attivazione nervosa simpatica e sul sistema renina/angiotensina.

Encefalopatia epatica

L'encefalopatia epatica non appare correlata ad alterazioni anatomiche a carico del sistema nervoso. Occasionalmente è stata osservata nel S.N.C. iperplasia degli astrociti di tipo II di Alzheimer, analogamente a quanto osservabile in caso di iperammoniemia congenita. Questa astroglia, situata principalmente a livello corticale, esercita funzioni analoghe a quelle del connettivo in altri tessuti e sembra avere un ruolo nella neurotrasmissione.

La patogenesi dell'encefalopatia è multifattoriale, principalmente legata alle alterazioni della neurotrasmissione («falsi neurotrasmettitori») e all'accumulo di sostanze tossiche. Importanti sono anche le alterazioni endocrino-metaboliche osservabili in corso di epatopatia cronica, responsabili di ripercussioni rilevanti sul metabolismo energetico.

Nei pazienti con encefalopatia epatica l'utilizzazione cerebrale dell'ammonio per la sintesi di glutammina è aumentata di circa il 60%, a causa della riduzione della massa muscolare (normalmente sede di sintesi di ac. glutammico, a partenza dall'acido α-chetoglutarico) e della formazione di *shunts* portosistemici che limitano la depurazione epatica dell'ammonio. Ciò comporta un accumulo intracerebrale di glutammina, in quanto la sintesi supera la dismissione. Il trasporto della glutammina dal cervello al sangue è mediato dallo stesso *carrier* (sistema «L») che interviene nel trasporto di aminoacidi neutri — in particolare aromatici — dal sangue al cervello. È ipotizzabile pertanto che, in caso di insufficienza epatica, l'aumentata concentrazione intracerebrale di aminoacidi aromatici e pertanto le alterazioni nella neurotrasmissione a essa conseguenti siano secondarie all'aumentata concentrazione intracerebrale di glutammina.

DIAGNOSI

Valutazione dell'ipertensione portale e delle sue conseguenze

La diagnosi di ipertensione portale da c. e. si basa attualmente, oltre che su classici criteri clinici, su diverse metodiche strumentali (v. anche: IPERTENSIONE PORTALE*).

Tecniche di visualizzazione del sistema portale

Ecografia. – I segni ecografici di ipertensione portale sono rappresentati da dilatazione della vena porta (oltre 1,5 cm) o delle sue afferenti, cioè la vena splenica e la mesenterica superiore (≥ 1 cm) e dal rilievo di splenomegalia con dilatazione delle radici ilari della vena splenica. Inoltre è possibile valutare le modificazioni della vascolarizzazione intraepatica in corso di ipertensione portale: dilatazione dei rami portali principali, vene periferiche e sovraepatiche ristrette e irregolari. Infine, l'ecografia consente di visualizzare eventuali trombosi portali associate a c. e.

Questi rilievi, tuttavia, non consentono di definire con certezza la presenza di varici esofagee e soprattutto di definirne il rischio emorragico, in quanto non vi è correlazione fra calibro del tronco portale e dimensioni delle varici esofagee.

Endoscopia. – Nella c. e. l'esofagoscopia ha attualmente sostituito l'esame radiologico per la sua netta superiorità nella dimostrazione di varici. L'endoscopia inoltre può suggerire preziosi elementi per la valutazione del rischio di emorragia, elementi dedotti dall'aspetto morfologico delle varici. In tal senso, si tiene conto delle dimensioni e del colore delle varici (variabile dal bianco-roseo al blu, a seconda dello spessore della parete), della presenza sulla superficie varicosa di «segni rossi» (punti e strie rosse) e di ematocisti, vescichette ematiche di diametro superiore ai 3 mm. La presenza infine di erosioni e/o ulcerazioni è considerata segno di esofagite.

Ecografia endoscopica. – Tale tecnica consente una valutazione molto dettagliata dei circoli collaterali gastroesofagei, mediante il posizionamento di un trasduttore rotante sulla punta dell'endoscopio.

Arterioportografia. – Attualmente è meno utilizzata che in passato, data la diffusione delle tecniche meno invasive. La visualizzazione del sistema portale si verifica nella fase del ritorno venoso, dopo iniezione del mezzo di contrasto tramite catetere fatto risalire dall'arteria femorale nella mesenterica superiore. La tecnica è in grado di fornire precise informazioni sui circoli collaterali, sulla presenza di fistole arterovenose, sulla pervietà degli *shunts* chirurgici portosistemici.

Splenoportografia percutanea. – Attualmente viene eseguita raramente, in quanto non scevra di rischi e superata da tecniche meno invasive. Altro limite è rappresentato dalla scarsa riproducibilità, in quanto la visualizzazione di circoli collaterali è in relazione a condizioni emodinamiche variabilissime da controllo a controllo. La tecnica consente comunque la misurazione della pressione portale (v. sotto).

Altre tecniche. – La portografia transepatica percutanea e transombelicale e la T.A.C. hanno trovato diffusione piuttosto limitata.

In fase di valutazione sono i contributi offerti dalla risonanza magnetica, metodica non invasiva che può fornire non solo dati morfologici sul circolo portale ma anche informazioni sulle caratteristiche del flusso.

Misurazione della pressione portale

Le tecniche di misurazione della pressione portale sono rappresentate dalla splenoportografia percutanea (misurazione della pressione intrasplenica, in genere lievemente superiore a quella portale), dalla puntura transepatica percutanea con ago di Chiba (misurazione della pressione intraparenchimale epatica) e dal cateterismo delle vene sovraepatiche.

Quest'ultima rappresenta una delle tecniche più diffuse. Consiste nell'introduzione di un catetere in una vena periferica (vena giugulare o del braccio), sino alla cava superiore, alle cavità destre del cuore, alla vena cava inferiore e infine alle sovraepatiche. Il catetere consente pertanto la misurazione della pressione delle vene sovraepatiche, della cava inferiore e della pressione venosa centrale (catetere libero). Quando invece il catetere viene sospinto al massimo in un ramo delle sovraepatiche (catetere bloccato), è possibile registrare la pressione portale. Se l'ipertensione è dovuta a blocco a valle dei sinusoidi (postsinusoidale), come nella maggior parte delle c. e., la pressione sovraepatica a catetere bloccato equivale alla pressione portale.

L'importanza clinica della misurazione della pressione portale appare comunque limitata. Infatti, esistono condizioni di ipertensione portale con circoli epatofughi ben sviluppati e pertanto con misurazione della pressione portale nei limiti della norma. Inoltre, non esiste correlazione assoluta fra i valori di ipertensione portale, dimensioni delle varici esofagee e rischio di emorragia.

Misurazione del flusso portale

La misurazione del flusso portale può essere effettuata mediante tecniche dirette o indirette.

Le prime sono rappresentate dalla misurazione del flusso mediante flussimetri elettromagnetici in corso di intervento chirurgico. Tale tecnica risulta comunque di valore limitato per il fatto che l'anestesia riduce il flusso portale, che può peraltro anche esser influenzato dalle stesse manovre chirurgiche.

Le tecniche indirette si basano sulla misurazione della clearance di sostanze a captazione esclusivamente epatica.

A tale scopo viene comunemente impiegato il verde indocianina, che viene infuso per via periferica e prelevato mediante cateterismo delle sovraepatiche. Tale metodo consente la valutazione del flusso epatico totale e non del solo flusso portale. Altre tecniche indirette sono basate sulla diluizione di indicatori radioattivi (ad es. albumina marcata con ^{131}I) iniettati per via intrasplenica, oppure sul calcolo del flusso portale confrontando le concentrazioni portale e sovraepatica dello xenon infuso in duodeno.

Recentemente, l'ecografia Doppler ha aperto nuove prospettive per una valutazione diretta non invasiva del flusso portale. Conoscendo infatti il diametro del vaso esaminato (valutato mediante ecografia), la sua superficie di sezione e la velocità media del sangue (valutata in base all'effetto Doppler), è possibile risalire alla portata media del vaso.

Monitoraggio della fibrogenesi

Recentemente, per il monitoraggio della fibrogenesi epatica in corso di c. e., è stato introdotto il dosaggio radioimmunologico dell'aminopeptide del procollagene III (sPIIIP). Questo frammento peptidico deriva dalla scissione enzimatica dell'estensione azotata del procollagene III, nella fase di escrezione cellulare. L'sPIIIP viene metabolizzato nei tessuti e nel siero ne circolano tre frammenti.

I valori normali variano da 4 a 14 ng/ml. Valori fisiologicamente elevati sono osservabili nell'infanzia, in caso di gravidanza e di insufficienza renale. Nell'epatite cronica attiva e nella c. e. si possono osservare valori sino a 7-8 volte la norma.

Questo test non ha significato diagnostico di fibrosi epatica, ma ha valore per monitorare eventi che possono intervenire come stimolo alla fibrogenesi epatica: infatti, i livelli sierici dell'sPIIIP si correlano con aspetti istologici di flogosi e necrosi epatocitaria.

Reperti di laboratorio

Non esistono test di funzionalità epatica diagnostici per la c. e. e una cirrosi può essere presente in condizioni di esami ematochimici completamente normali. Analogamente, non è possibile stabilire delle correlazioni fra le alterazioni funzionali epatiche riscontrate e la severità del danno istologico epatico.

Un rilievo abbastanza frequente è una diminuzione dell'azotemia. L'azotemia è bassa quando la diminuita introduzione dietetica di proteine si accompagna a diminuita capacità di sintesi epatica di urea. Una diminuzione dell'azotemia ureica al di sotto dei 5 mg/dl — in condizioni di funzione renale conservata — è caratteristica della cirrosi alcolica.

Un aumento delle IgG è comune nella c. e., soprattutto nella cirrosi criptogenetica o associata a epatite cronica. L'aumento delle IgM è caratteristico della cirrosi biliare primitiva, mentre nella cirrosi alcolica è possibile osservare aumento delle IgG e delle IgA.

Talora può osservarsi piastrinopenia con allungamento del tempo di emorragia. Il tempo di protrombina e di trombina e il tempo di tromboplastina parziale (PTT) sono quasi sempre allungati. Può osservarsi inoltre positività del test di «paracoagulazione» (con etanolo o con solfato di protamina), espressione di un accumulo di monomeri di fibrina ed eventualmente di CID. Infine, in caso di iperfibrinolisi potrà osservarsi un accorciamento del tempo di lisi delle euglobuline.

La fisiopatologia della sindrome emorragica osservabile in corso di epatopatia può essere così schematizzata.

1) *Ridotta sintesi di fattori coagulativi*: fibrinogeno, fattore V, XIII, protrombina, fattore VII, IX, X. Può coesistere malassorbimento di Vit. K, soprattutto nelle forme a impronta colostatica. Tale situazione porta a un deficit di formazione di trombina e fibrina.

2) *Ridotta clearance epatica*: riguarda i fattori della coagulazione attivati, il cui accumulo può contribuire a scatenare una coagulazione intravascolare disseminata (CID). Analogamente, l'accumulo — per ridotta clearance — di FDP può comportare alterazioni nella funzione piastrinica e nella polimerizzazione della fibrina, mentre la diminuita rimozione di attivatori del plasminogeno può essere causa di iperfibrinolisi.

3) *Produzione di abnormi attivatori del plasminogeno*: la conseguenza è rappresentata da iperfibrinolisi.

4) *Sequestro*: interessa le piastrine (piastrinopenia), con conseguente deficit della prima fase dell'emostasi.

Per gli altri reperti di laboratorio (urobilinuria, ipoalbuminemia, alterazioni enzimatiche, etc.) si rinvia alla voce CIRROSI EPATICA (III, 2424).

Diagnostica strumentale

Biopsia epatica

La biopsia epatica può non riuscire per la particolare durezza dell'organo o in caso di ascite che, interponendosi fra parete e fegato può renderne impossibile il raggiungimento da parte dell'ago. Inoltre, l'ascite può rappresentare una controindicazione alla biopsia per il rischio di una mancata compressione sull'area epatica biopsiata. Anche l'enfisema polmonare può rendere difficile la biopsia epatica a causa dell'abbassamento del diaframma e conseguentemente del fegato. Una controindicazione specifica è rappresentata dalla colostasi con vie biliari intraepatiche dilatate, per il rischio di una peritonite biliare.

Una biopsia diagnosticamente attendibile richiede un frammento di almeno 2-4 cm del peso di 10-50 mg, con possibilità di evidenziare almeno 6 spazi portali. Ciò può non sempre verificarsi in caso di c. e., in quanto il materiale bioptico tende a frammentarsi in maniera irregolare.

L'accuratezza diagnostica della biopsia epatica è inferiore nella cirrosi macronodulare rispetto a quella micronodulare: in tale caso, infatti, la percentuale di diagnosi corretta raggiunge il 98% in quanto la distribuzione delle lesioni è acinare. Difficoltà di interpretazione possono presentarsi quando i noduli rigenerativi sono di grosse dimensioni e i setti fibrosi sono sottili: in tali casi i noduli possono contenere tessuto epatico che può apparire normale.

Ecotomografia

La struttura epatica ecografica normale è caratterizzata da plurimi echi di piccole dimensioni, distribuiti in maniera omogenea nel parenchima. I vasi portali e le vene epatiche appaiono come zone prive di echi che solcano il parenchima. In caso di alterazioni diffuse è possibile rilevare un'accentuazione degli echi strutturali, variamente associata a variazioni della forma e del volume del fegato.

Nelle epatopatie croniche gli echi sono aumentati di intensità e numero e gli strati superficiali dell'organo attenuano il fascio ultrasonico. Non sempre è peraltro possibile la differenziazione su base puramente ecografica fra steatosi e cirrosi. Nella steatosi il fegato è aumentato di volume in maniera armonica, con margini arrotondati, mentre nella cirrosi l'aumento può essere segmentale o può, viceversa, riscontrarsi diminuzione del volume epatico con assottigliamento e irregolarità dei margini. La sensibilità diagnostica dell'ecotomografia nelle epatopatie diffuse non è assoluta, essendo possibili, anche se non frequenti, reperti di normalità in soggetti con epatite cronica attiva o con c. e.

L'ultrasonografia può essere utile anche per la dimostrazione di un'ascite di modesta entità, per lo studio dell'ipertensione portale (v. sopra), per eseguire biopsie mirate e per la diagnosi differenziale di formazioni nodulari solide.

V. ULTRASUONI (XV, 1074); FEGATO E VIE BILIARI*.

Tomografia assiale computerizzata

Non consente una diagnosi di certezza di c. e. In caso di epatopatia diffusa e in particolare nella cirrosi è possibile il riscontro di riduzione del volume del fegato, di noduli di rigenerazione ipodensi, di ascite, splenomegalia, circoli collaterali secondari all'ipertensione portale.

Analogamente all'ecotomografia, la T.A.C. consente l'esecuzione di biopsie mirate su formazioni nodulari solide di dubbia interpretazione.

Risonanza magnetica nucleare

Può essere utile per differenziare l'emocromatosi, la cirrosi biliare e il morbo di Wilson da altre forme di cirrosi. Infatti, la presenza in eccesso di ferro o rame nell'epatocita determina un'azione paramagnetica, diminuendo il segnale protonico. Ne consegue una mancanza di segnale che si traduce in un'immagine «scura» anziché grigiastra, del fegato.

La RMN può inoltre essere utile nello studio dell'ipertensione portale, per la differenziazione fra flusso epatofugo o epatopeto nella vena porta.

Per la T.A.C. e la RMN, v. anche: FEGATO E VIE BILIARI*.

DECORSO E PROGNOSI

La classificazione di Child (A, B, C), fondata sulla presenza o assenza di ittero, ascite, encefalopatia e sulla concentrazione sierica di albumina e lo stato nutrizionale del paziente (tab. I) rappresenta oggi un indice prognostico ampiamente utilizzato.

In base al *sesso* non sembrano rilevarsi differenze prognostiche significative, anche se negli U.S.A. la prognosi per cirrosi alcolica è peggiore per il sesso femminile.

In rapporto all'*età*, l'età avanzata rappresenta un fattore prognostico negativo.

Per quanto concerne l'influenza diagnostica dell'*eziologia*, non esistono dati assoluti. La cirrosi alcolica — se si raggiunge l'astensione dall'alcol — sembra avere una prognosi migliore rispetto alla cirrosi criptogenetica. In particolare, la sopravvivenza a 5 anni in cirrotici che si astengono da alcol è del 63% contro il 45% dei pazienti che ne hanno continuato l'ingestione. Analoghe considerazioni investono la c. e. con ascite, ittero o ematemesi, tutte condizioni in cui l'astensione dall'alcol migliora la prognosi.

Alcuni *esami di laboratorio* possono avere significato predittivo per quanto concerne la sopravvivenza.

Fra questi, una persistente ipoprotrombinemia non modificabile con somministrazione parenterale di Vit. K, una concentrazione sierica di albumina inferiore a 2,5 g/dl e una natriemia inferiore a 120 mEq/l, non in relazione a terapia diuretica, rappresentano segni prognostici negativi. Inoltre, la combinazione di vari parametri ematochimici accresce il valore predittivo dei singoli test. Ciò vale per un'attività protrombinica inferiore al 58% associata a concentrazioni sieriche di albumina inferiori a 3,6 g/dl. Analogamente, un rapporto fra bilirubina sierica totale (espressa in μmoli/l o mg/dl × 17) e γ-GT (espressa in U.I./l) superiore a 1 comporta a un anno una sopravvivenza del 12% contro il 66% che si ha con un rapporto uguale o inferiore a 1.

La presenza di ittero o ascite peggiora la prognosi. Anche la presenza di varici esofagee comporta una diminuzione nella sopravvivenza che, a 5 anni dalla dimostrazione delle varici, scende al 5,5%. In generale, la prognosi di un sanguinamento da varici esofagee è da rapportare comunque al danno epatocellulare. In base alla classificazione di Child, la sopravvivenza dopo sanguinamento per varici a un anno nei gruppi A e B è circa il 70% e scende al 30% nel gruppo C.

CIRROSI E CANCRO DEL FEGATO

Le correlazioni fra c. e. e carcinoma epatocellulare, già note da tempo, sono divenute più evidenti negli ultimi anni, soprattutto per la scoperta della stretta associazione che intercorre fra infezione cronica da HBV e carcinoma epatocellulare (v. FEGATO E VIE BILIARI*). La dimostrazione di tale associazione trova fondamento su una serie di osservazioni:

1) parallelismo, in una data popolazione, fra incidenza di carcinoma epatocellulare e frequenza dei portatori cronici di HBsAg;

2) correlazione lineare fra durata della condizione di portatore cronico di HBsAg e rischio di sviluppare una neoplasia epatocitaria;

3) alta frequenza di sviluppare una sieropositività per l'HBsAg nei pazienti con carcinoma epatocellulare;

4) presenza di HBsAg nel citoplasma di epatociti non trasformati nel fegato di soggetti HBsAg positivi con epatocarcinoma;

5) produzione di HBsAg da parte di linee cellulari derivate da carcinoma epatocellulare;

6) integrazione del genoma dell'HBV nel DNA delle cellule neoplastiche.

Per quanto concerne, poi, le relazioni fra carcinoma epatocellulare e alcol, va rilevato che esistono dati epidemiologici relativi ad alcune regioni (nord Europa, nord America) che evidenziano un rischio di carcinoma epatico quattro volte maggiore nei soggetti bevitori rispetto ai non bevitori.

È probabile che l'alcol agisca come cocarcinogeno con il virus dell'epatite B e del resto è documentata la particolare frequenza di positività per i marcatori del virus B nei pazienti con epatopatia alcolica, quale segno di infezione pregressa o in atto. Lo sviluppo di una neoplasia epatica nei pazienti con cirrosi alcolica si accompagna quasi sempre a segni di integrazione del DNA virale nel DNA degli epatociti. L'alcol può promuovere la carcinogenesi attraverso l'azione immunodepressiva e anche attraverso l'induzione enzimatica, che potrebbe favorire la conversione di cocarcinogeni in carcinogeni.

Per più ampie informazioni, v. FEGATO E VIE BILIARI*.

TAB. I. CLASSIFICAZIONE DI CHILD

Gruppo:	A	B	C
Bilirubina (mg/100 ml)	< 2	2-3	> 3
Albumina (mg/100 ml)	> 3,5	3-3,5	< 3
Ascite	Assente	Controllabile	Non controllabile
Alterazioni neurologiche	Assenti	Minime	Encefalopatia avanzata
Nutrizione	Eccellente	Buona	Deficitaria

TERAPIA

Norme generali

La c. e. è una malattia irreversibile: pertanto, la terapia rimane confinata al trattamento e alla prevenzione delle complicanze.

In linea generale, non esistono supporti clinici e sperimentali per una restrizione dietetica, fatti salvi alcuni casi particolari, quali la dieta iposodica nella ritenzione idrosalina e quella ipoproteica nell'encefalopatia. Al di fuori di queste evenienze, è consigliabile una libera scelta dei cibi, concedendo anche alimenti tradizionalmente indiziati a torto di epatolesività, quali, ad es., le uova, salse, arance, spinaci. Al contrario, è opportuna la proscrizione di ogni bevanda alcolica, essendo dimostrato che fra cirrotici astinenti e cirrotici non astinenti esiste una diversa sopravvivenza.

Di particolare importanza è inoltre il recupero nutrizionale del paziente, in quanto i cirrotici mal nutriti sembrano avere una sopravvivenza inferiore. Nella c. e. di origine alcolica è importante anche la correzione di stati carenziali legati al deficit di vitamine del gruppo B, acido folico, zinco e magnesio. Particolare attenzione va rivolta alla prescrizione di farmaci, in quanto è noto che una funzione epatica compromessa può interferire negativamente con il metabolismo dei farmaci somministrati. In generale, è opportuno ricordare che nella c. e. il metabolismo di moltissimi farmaci è ridotto e che anche altri fattori, quali l'ipoalbuminemia e le alterazioni circolatorie a livello epatico, incidono nel modificare l'emivita di molti medicamenti, prolungandola sino a 2-3 volte la norma.

Terapia in fase di compenso

Nei pazienti asintomatici, con c. e. inattiva, compensata e non complicata, non è indicata alcuna terapia. In genere è consigliabile attenersi alle regole sopra riferite, al fine di prevenire fasi di scompenso epatico. In particolare, vanno proibiti gli alcolici e la prescrizione dei farmaci deve essere effettuata con particolare attenzione. Da sottolineare, inoltre, l'opportunità di un'attenta valutazione clinica e funzionale del fegato prima di qualsiasi intervento chirurgico, che in alcuni casi può rendersi responsabile di un viraggio verso lo scompenso.

In caso di cirrosi attiva compensata, se l'etiologia è nota, è indicata una terapia specifica: nella cirrosi etilica, l'astensione dall'alcol, nell'ostruzione biliare extraepatica, l'intervento chirurgico; nelle forme su base autoimmune, la terapia steroidea; nell'emocromatosi, la deferiossamina; nel morbo di Wilson, la penicillamina. In caso di etiologia da HBV potrà essere indicata una terapia antivirale con nucleosidi di sintesi o con interferone, terapia che comunque va iniziata anche in presenza di un quadro istologico di epatite cronica attiva.

Fra i nucleosidi di sintesi viene comunemente impiegata l'adenina arabinoside monofosfato (ARA MP), somministrata bisettimanalmente per via intramuscolare per un mese. I pazienti trattati dimostrano un'inibizione dell'HBV-DNA, ma solo nel 30% dei casi si verifica una sieroconversione da HBeAg ad anti-HBe. Inoltre il farmaco possiede effetti collaterali importanti (febbre, malessere, sindrome dolorosa muscolare) che ne limitano l'impiego.

Promettente sembra essere la terapia con interferone ricombinante e linfoblastoide (alfa e beta). Gli interferoni trovano indicazione terapeutica per l'azione antivirale, antiproliferativa e immunomodulante. La terapia è indicata in pazienti HBsAg positivi con segni di replicazione virale e di attività (HBeAg e HBV-DNA positivi). Il farmaco viene in genere somministrato tre volte alla settimana per via intramuscolare, a dosaggi relativamente bassi (5-10 megaunità) per sei mesi. Queste modalità di somministrazione si sono rivelate altrettanto efficaci e meglio tollerate rispetto a dosi maggiori o alla somministrazione quotidiana. La risposta alla terapia si osserva nel 15-70% dei casi ed è documentata dal viraggio da HBeAg ad anti-HBe. Il trattamento appare più efficace nei caucasici che negli orientali, nelle donne che negli uomini, nei pazienti con transaminasi elevate rispetto ai pazienti con enzimi modicamente elevati, nei portatori di data recente rispetto a quelli di vecchia data.

Nella c. e. attiva può infine essere tentata anche una terapia idonea a bloccare l'estensione e l'evoluzione sclerogena. A tale scopo è stata usata la colchicina, ma non sono stati dimostrati in modo convincente né il miglioramento della funzionalità epatica né una riduzione della fibrogenesi.

Terapia della cirrosi epatica scompensata

La presenza di ascite, edemi ed eventuale idrotorace impone una correzione della ritenzione idrosalina, nell'intento di negativizzare il bilancio del sodio e dell'acqua extracellulare.

In assenza di edemi periferici è opportuno che la perdita di peso non superi 1 kg/*die*, in quanto è stato dimostrato che una perdita superiore nei cirrotici ascitici senza edemi periferici espone al rischio di contrazione del volume plasmatico e compromissione funzionale renale. Se sono invece coesistenti edemi, è possibile giungere a un calo ponderale di 2 kg/*die*, in quanto gli edemi si mobilizzano più rapidamente, mantenendo un volume plasmatico inalterato.

Il riposo a letto è consigliabile nei pazienti ascitici, poiché in ortostasi si attivano il sistema simpatico e quello renina-angiotensina, cui fa seguito diminuzione del filtrato glomerulare e aumentato riassorbimento tubulare del sodio. Una restrizione del sodio (40-60 mEq/*die*) è fondamentale per negativizzarne il bilancio. Se l'escrezione urinaria supera i 40 mEq/*die*, l'ascite può essere in genere controllata con la sola restrizione dietetica. Se invece l'escrezione urinaria è uguale o inferiore a 10 mEq/*die* il trattamento dell'ascite risulta molto più complesso.

In caso di iponatriemia e iposmolarità è necessaria una restrizione dell'apporto idrico, in quanto è presente un difetto nella clearance dell'acqua libera e l'assunzione incontrollata di acqua può condurre a concentrazioni ematiche di sodio inferiori a 120 mEq/l, con possibile insorgenza di astenia muscolare, crampi, rischio di encefalopatia. In questi casi, pertanto, l'apporto idrico va ristretto a 750-1000 ml/*die*. È stato proposto anche l'uso della demeclociclina, una tetraciclina che antagonizza l'azione dell'ADH a livello tubulare, ma il suo impiego in pazienti con grave iponatriemia può essere responsabile di insufficienza renale.

Talora le misure sopra riferite possono essere sufficienti per il trattamento dell'ascite: ciò accade soprattutto per pazienti con edemi e ascite insorti per la prima volta e/o a seguito di eccessivo introito di sodio (ad es. per assunzione di antiacidi, lassativi, etc.) e in pazienti con escrezione di sodio nelle urine superiore a 10 mEq nelle 24 h e con clearance della creatinina nei limiti della norma. Molto spesso, tuttavia, è d'obbligo il ricorso ai diuretici.

Normalmente, la terapia diuretica dovrebbe essere prescritta se dopo 4 giorni di regime dietetico iposodico e di restrizione di liquidi il calo ponderale è inferiore a 1 kg. Inizialmente, può essere prescritto un antagonista specifico dell'aldosterone (spironolattone o canrenoato di potassio) alla dose di 100-300 mg/*die* oppure amiloride (10 mg/*die*).

In caso di scarsa o mancata risposta viene aggiunto un tiazidico o un diuretico dell'ansa (furosemide, ac. etacrinico, bumetamide), dopo due giorni di terapia. La furosemide ha il vantaggio di determinare vasodilatazione arteriolare renale, probabilmente per aumento delle PGE_2. L'ac. etacrinico ha lo svantaggio di un'azione più prolungata e pertanto meno controllabile, in previsione di possibili alterazioni elettrolitiche. La terapia diuretica impone comunque un attento monitoraggio degli elettroliti, dell'ammonio e della funzionalità renale. Se il calo ponderale eccede 1 kg/*die* vi è il rischio di compromissione funzionale renale e di una sindrome epatorenale. Un'eccessiva diuresi può inoltre scatenare un'encefalopatia epatica, soprattutto se è presente alcalosi ipokaliemica con ipocloremia. L'ipokaliemia può essere in relazione sia all'iperaldosteronismo secondario, sia all'impiego di natriuretici: la prevenzione consiste nell'impiego oculato di tali farmaci, nell'associazione di saluretici con risparmiatori di potassio, nella somministrazione di supplementi di potassio. L'iponatriemia riflette l'eccessiva escrezione urinaria di sodio rispetto all'acqua e se associata ad altre turbe elettrolitiche ha significato prognostico sfavorevole. Può essere trattata interrompendo la terapia diuretica e riducendo a 500 ml/*die* l'apporto idrico. Inoltre, può essere presa in considerazione la somministrazione di mannitolo (1500-2000 ml/*die*), che agendo da diuretico osmotico aumenta la clearance dell'acqua libera. Può anche essere somministrato prednisolone, che agisce aumentando la filtrazione glomerulare e riducendo il riassorbimento tubulare di acqua, ma espone a immunodepressione e al rischio di complicanze infettive.

In alcuni casi, in genere caratterizzati da grave compromissione funzionale epatica, il versamento ascitico non viene influenzato dalla terapia diuretica e il peso del paziente tende ad aumentare e la diuresi rimane insufficiente (cosiddetta ascite refrattaria). Le cause di mancata risposta alla terapia diuretica possono essere legate all'impossibilità di impiego di un dosaggio adeguato di diuretici per il rischio di gravi alterazioni elettrolitiche, encefalopatia o sindrome epatorenale, oppure ad alterata farmacocinetica dei farmaci impiegati o ad alterazioni della permeabilità della sierosa peritoneale nel riassorbimento del liquido ascitico. In questi casi può essere utile il ricorso a piccole paracentesi evacuative (3-4 l al dì), eventualmente associate a infusione di albumina umana (20-40 g al dì) allo scopo di reintegrare la perdita con il liquido ascitico di proteine. Secondo alcune recenti osservazioni (v. ASCITE*), il ricorso alla paracentesi evacuativa, contrariamente a quanto ritenuto fino a non molto tempo fa, sarebbe forse preferibile perché più efficace e potenzialmente meno rischiosa, al classico trattamento diuretico.

Altre tecniche sono state proposte per il trattamento dell'ascite refrattaria. Fra queste, la tecnica di concentrazione/reinfusione del liquido ascitico (Rhodiascit) consente la rimozione sino a 13 l di ascite nelle 24 h, con incremento della diuresi durante e dopo il trattamento. Tuttavia, esistono limiti nell'impiego di tale metodica, per i costi, il tempo richiesto e soprattutto per possibile insorgenza di effetti collaterali anche seri, quali edema polmonare, peritonite, coagulazione intravascolare disseminata, emorragia da rottura di varici esofagee.

Un trattamento più continuativo dell'ascite è ottenibile con lo *shunt* peritoneo-venoso (per mezzo di impianto di catetere del tipo «LeVeen», «Denver», etc.), posizionato in anestesia locale, in grado di collegare il cavo peritoneale alla vena giugulare. Anche in questo caso sono descritte complicanze quali edema polmonare, peritonite, infezione stafilococcica acuta, coagulazione intravascolare disseminata, ostruzione del catetere. Da sottolineare, infine, che i risultati a lungo termine (a un anno dal posizionamento) non sembrano complessivamente superiori a quelli ottenibili con trattamento convenzionale (diuretici e paracentesi), per quanto concerne contenimento dell'ascite e sopravvivenza del paziente (v. anche: ASCITE*).

Terapia dell'encefalopatia epatica

Prima di instaurare un trattamento è opportuno individuare e correggere i fattori che possono aver scatenato o aggravato l'encefalopatia (tab. II).

L'*encefalopatia acuta episodica*, che si manifesta in corso di epatopatia cronica di lunga durata a seguito di particolari condizioni scatenanti (sindrome epatorenale, emorragia digestiva, abuso di diuretici) richiede ovviamente la rimozione della causa scatenante e una volta risolta non necessita in genere di ulteriore trattamento. È necessario, invece, prevenire ulteriori momenti scatenanti, ad es., limitando l'uso dei diuretici e correggendo l'eventuale stipsi. Nel caso in cui l'encefalopatia abbia fatto seguito a emorragia digestiva da varici esofagee, si impone una terapia preventiva nei confronti di successivi sanguinamenti mediante scleroterapia endoscopica delle varici.

TAB. II. FATTORI SCATENANTI O AGGRAVANTI L'ENCEFALOPATIA EPATICA E RELATIVI MECCANISMI PATOGENETICI

Alimentazione iperproteica
- Eccesso di substrati disponibili per la formazione di ammonio nell'intestino

Stipsi
- Aumentata produzione e assorbimento intestinale di ammonio

Iperazotemia
- Aumentata escrezione di urea attraverso il tratto digestivo → aumentata produzione di ammonio intestinale (ureasi batteriche)

Diuretici
- Diminuzione del volume idrico extracellulare → ipoperfusione renale → iperazotemia prerenale
- Alcalosi metabolica: NH_4^+ → NH_3, più diffusibile attraverso la barriera ematoencefalica
- Ipopotassiemia → aumentata attività glutaminasica nel tubulo renale → aumentata produzione renale di ammoniaca

Farmaci
- Benzodiazepine e fenobarbital → potenziamento della neurotrasmissione inibitrice GABA-ergica
- Antinfiammatori non steroidei → diminuita produzione di prostaglandine → alterazione dell'emodinamica renale con decremento del volume del filtrato glomerulare → iperazotemia prerenale

Sepsi
- Aumentato catabolismo cellulare → liberazione di aminoacidi dal tessuto muscolare
- Disidratazione → iperazotemia prerenale

Emorragie digestive
- Aumentata disponibilità di substrati proteici a livello enterico (100 ml di sangue = 20 g di proteine)
- Ipovolemia → iperazotemia prerenale

Interventi chirurgici
- Stress → ipoperfusione splancnica e renale → iperazotemia prerenale
- Perdite chirurgiche di fluidi → iperazotemia prerenale
- Drenaggi gastrici o enterici → perdita di fluidi → iperazotemia prerenale
- Complicanze infettive: vedi sepsi

Emotrasfusioni
- Apporto di sostanze azotate

L'*encefalopatia cronica ricorrente*, caratterizzata dalla frequente ricorrenza o prolungata persistenza di alterazioni neuropsichiche in corso di epatopatia cronica, può richiedere l'uso prolungato di misure dietetiche ipoproteiche e la periodica somministrazione di farmaci in grado di contenere l'ammoniogenesi intestinale e di modificare l'equilibrio aminoacidico plasmatico.

Analoghe considerazioni riguardano l'*encefalopatia cronica permanente*, condizione in cui la sintomatologia neuropsichica rimane pressoché costante nel corso dell'epatopatia, con scarsa e assente risposta alla terapia.

Le misure terapeutiche specifiche dell'encefalopatia sono indirizzate al contenimento dell'ammoniogenesi intestinale e alla normalizzazione del profilo aminoacidemico e della neurotrasmissione.

Il primo obiettivo comprende la prescrizione di una dieta ipoproteica (0,6-0,8 g/kg/*die*), in quanto le proteine rappresentano il substrato fondamentale per l'ammoniogenesi intestinale. Sono necessari inoltre supplementi di vitamine e zinco, la cui carenza compromette la conversione dell'ammonio in urea. In genere non è consigliabile un'eccessiva o prolungata restrizione proteica, perché in tali condizioni può aumentare il catabolismo delle proteine endogene, con conseguenti alterazioni nel *pool* aminoacidemico. Nella dieta sono da preferire latte e formaggi rispetto a carne e pesce, ricchi di aminoacidi aromatici.

Oltre alla dieta viene comunemente prescritto il lattulosio, alla dose di 100-200 ml al dì *per os* e/o 150-200 ml al dì per clistere. Questo disaccaride sintetico agisce diminuendo il pH intestinale, con conseguente aumento della diffusione dell'NH_3 dal plasma e dall'interstizio al lume intestinale. Inoltre, l'aumento della flora batterica di tipo fermentativo indotto dal lattulosio facilita l'utilizzazione dell'ammonio nelle biosintesi proteiche batteriche e l'azione catartica del farmaco aumenta l'eliminazione fecale di azoto.

Infine, considerando il ruolo importante dei batteri nella ammoniogenesi intestinale, è opportuna la prescrizione di antibiotici. Fra questi, i più usati sono la neomicina (4-10 g/*die*), attiva sulla flora aerobica e il metronidazolo (1,5 g/*die*) che agisce anche sugli anaerobi, che sembrano i maggiori responsabili dell'ammoniogenesi intestinale. Un potenziamento nella terapia è ottenibile con associazioni tipo lattulosio/neomicina o neomicina/metronidazolo, quest'ultima in casi particolarmente severi o refrattari.

Lo squilibrio che si crea in corso di c. e., e soprattutto di encefalopatia, nell'equilibrio aminoacidemico, con aumento degli aminoacidi aromatici (fenilalanina, tirosina e triptofano) e diminuzione degli aminoacidi ramificati (valina, leucina, isoleucina) giustifica i tentativi di correzione terapeutica. In commercio esistono soluzioni di aminoacidi ramificati e soluzioni di aminoacidi «selettivi» (alta percentuale di aminoacidi ramificati in associazione con altri aminoacidi). Alcune osservazioni clinicosperimentali hanno in effetti dimostrato che gli aminoacidi ramificati sono in grado di diminuire la captazione cerebrale di aminoacidi per la loro capacità di competere con gli aminoacidi neutri nel superamento della barriera ematoencefalica.

La terapia con aminoacidi va condotta in associazione a misure che consentano un adeguato apporto calorico e di modulare l'apporto idrico. Pertanto, nei casi più gravi di encefalopatia, si utilizza una nutrizione parenterale totale attraverso una vena di grosso calibro (in genere la succlavia) che consente l'infusione assieme agli aminoacidi di soluzioni ipertoniche di glicoso (al 20-50%). La quantità di liquidi da somministrare dipende dall'eventuale presenza di ritenzione idrosalina e dalla coesistenza di fattori che possono facilitare la perdita idrica (febbre, sondino naso-gastrico, diarrea, etc.).

Nell'encefalopatia a decorso cronico o latente è stata proposta anche la somministrazione di supplementi dietetici con aminoacidi ramificati assunti *per os*, che agirebbero fondamentalmente incrementando l'apporto azotato senza il rischio di precipitare l'encefalopatia.

Per la normalizzazione della neurotrasmissione è stato proposto l'impiego della L-DOPA e della bromocriptina. La prima è un precursore dei neurotrasmettitori veri, mentre la seconda agisce come agonista dei recettori dopaminici ad azione prolungata. A tutt'oggi, tuttavia, non è stato dimostrato in maniera definitiva un effetto favorevole di tale terapia, la quale del resto trova precisi limiti nella possibilità di effetti collaterali importanti (ipotensione ortostatica, cefalea, irregolarità dell'alvo, ipertransaminasemia).

Emorragia da rottura di varici esofagee

La mortalità per emorragia da rottura di varici esofagee (v. ESOFAGO*) è in relazione al grado di compromissione epatica. Infatti, la mortalità a un mese dal sanguinamento è inferiore al 10% nei pazienti Child A, raggiunge il 30% nei Child B e supera il 45% nei Child C. Analogamente, anche la sopravvivenza a un anno dal sanguinamento varia dal 76% nei pazienti Child A al 35% nei pazienti Child C.

Le misure terapeutiche di questa emergenza gastroenterologica sono rappresentate da provvedimenti farmacologici, dal tamponamento con sonde a palloncino e dalla scleroterapia endoscopica delle varici. Attualmente l'embolizzazione angiografica delle varici viene riservata in caso di fallimento delle tecniche sopraiferite. La derivazione chirurgica portocavale — la cui mortalità in condizioni di urgenza rimane piuttosto elevata (attorno al 40%) — può essere presa in considerazione per quei pazienti che non rispondono alla scleroterapia endoscopica e al posizionamento del sondino di Sengstaken-Blakemore.

La terapia *farmacologica* è basata sull'impiego della vasopressina, della somatostatina e della glipressina. La *vasopressina* è un octapeptide che esercita azione vasocostrittrice sul circolo splancnico, in particolare diminuendo la pressione venosa epatica occludente e la perfusione epatica. Tuttavia, il farmaco è dotato di effetti collaterali sistemici importanti, riferibili all'aumento delle resistenze periferiche, all'aumento della pressione arteriosa e alla riduzione della gettata cardiaca. Data la breve durata d'azione (20-40 min), il farmaco va somministrato in infusione continuata alla dose di 0,4 U/min. L'arresto dell'emorragia si verifica in percentuali variabili dal 28 al 74% dei casi, percentuali sovrapponibili a quelle ottenibili con sonde a palloncino. Il confronto con la somatostatina ha dimostrato differenze non significative fra i due farmaci. Da sottolineare, comunque, che circa il 50% dei pazienti trattati va incontro a risanguinamento entro tre giorni e che il farmaco non modifica la mortalità che resta compresa fra il 29 e l'83% dei casi. La *somatostatina*, alla dose di 250 μg/h, è in grado di ridurre nel soggetto normale la pressione portale e il flusso epatico del 30%, ma tale effetto non è da tutti confermato nei casi di ipertensione portale. Le percentuali di successo terapeutico sono paragonabili a quelle della vasopressina. Il farmaco può essere impiegato con sicurezza, in quanto, a differenza della vasopressina, è sprovvisto di effetti collaterali di rilievo. Rimane comunque la possibilità frequente di recidive emorragiche alla sospensione del trattamento e la non variazione della mortalità. La *glipressina* (triglicin-lisin-vasopressina) è un derivato inattivo della vasopressina che viene convertito in lisin-vasopressina, dotata di azione emodinamica protratta sul sistema portale. Le dosi impiegate sono di 2 mg in bolo lento i. v. ogni 4-6 h, in quanto la durata d'azione è di circa 6 h. Il farmaco consente il controllo dell'emorragia in

percentuali elevate, comprese tra il 70 e l'87% dei pazienti con c. e. di gravità variabile. Inoltre il farmaco, che presenta una bassa incidenza di effetti collaterali e quindi una maggiore maneggevolezza rispetto alla vasopressina, si è anche dimostrato più attivo di questa nel controllo dell'emorragia.

Fra le *sonde* impiegate per il tamponamento di varici esofagee sanguinanti, le più usate sono quella di Sengstaken-Blakemore, munita di un palloncino esofageo e uno gastrico e quella di Linton-Nachlas, munita di un solo pallone posizionato in sede gastrica nel *fundus*. Con tali sonde l'arresto dell'emorragia è ottenibile in percentuali superiori al 75% dei casi, ma circa il 50% dei pazienti trattati va incontro a recidiva emorragica, per cui si impone un trattamento più definitivo, generalmente rappresentato dalla scleroterapia endoscopica delle varici.

Le sonde a palloncino possono essere responsabili di dolori retrosternali e, come complicanze più gravi, di polmonite da aspirazione e rottura dell'esofago. L'associazione sonda di Sengstaken-Blakemore/glipressina sembra attualmente in grado di controllare l'emorragia nel 100% dei casi, con una riduzione della mortalità in pazienti con varici sanguinanti a circa il 15%.

Ampia rivalutazione ha avuto recentemente la *scleroterapia endoscopica* delle varici, metodo già applicato quasi 50 anni fa. La diffusione di questo trattamento è stata possibile grazie all'impiego di endoscopi flessibili che — a differenza di quelli rigidi — non richiedono anestesia e rendono la manovra più semplice, meno rischiosa, eseguibile in ogni momento e in paziente con sanguinamento da varici, indipendentemente dal grado di compromissione epatica.

La scleroterapia consente un'emostasi iniziale nel 95% dei casi di emorragia acuta da rottura di varici esofago-gastriche. Recidive emorragiche si verificano in circa il 30% dei casi. La mortalità ospedaliera da recidiva emorragica acuta dopo scleroterapia si aggira attorno al 30%. Sedute ripetute di scleroterapia consentono un'emostasi definitiva in circa l'85% dei casi. La tecnica consiste nel praticare per via endoscopica iniezioni peri- e intravaricose di polidocanolo all'1%. Ottenuto l'arresto dell'emorragia da parte del vaso sanguinante, si procede in diverse sedute alla sclerosi di tutte le varici visibili.

Le complicanze della scleroterapia sono rappresentate da dolore toracico — che inizia subito dopo la sclerosi e può durare 2-3 giorni — ipertensione polmonare transitoria, iperpiressia — legata a transitoria batteriemia dopo la sclerosi — e, più raramente, mediastinite ed embolia settica (0,1-0,2% dei casi). Una complicanza relativamente frequente (3-4% dei casi) è rappresentata dalla disfagia, legata alla stenosi dell'esofago distale, conseguenza della formazione di necrosi locali estese, in relazione alla concentrazione e alla quantità della sostanza sclerosante iniettata. Tale complicanza può essere trattata con dilatazioni esofagee ripetute.

Prevenzione delle emorragie da rottura di varici

Oltre che in urgenza, la scleroterapia può essere eseguita in elezione in pazienti che abbiano già avuto un episodio di sanguinamento, già sottoposti ad anastomosi portocavale e con recidiva emorragica, in pazienti con trombosi portale o splenica, in pazienti Child C, oppure, come profilassi del primo sanguinamento in pazienti con varici esofagee che non hanno mai sanguinato.

I risultati della scleroterapia d'elezione confermano complessivamente l'efficacia della tecnica nella prevenzione del risanguinamento e in alcuni casi anche nel migliorare la sopravvivenza a 2 anni dei pazienti trattati.

Con la scleroterapia profilattica le esperienze di Paquet hanno dimostrato una significativa riduzione del sanguinamento e della mortalità a 1 e 3 anni nei pazienti trattati rispetto a quelli non trattati. I risultati più favorevoli sono in genere ottenuti in pazienti con funzione epatica sufficientemente conservata (Child A), mentre la sopravvivenza a 2-3 anni non sembra migliorare nei pazienti trattati di classe B e C di Child. Le esperienze più recenti hanno tuttavia ridimensionato il ruolo della scleroterapia profilattica, restringendone l'indicazione a casi attentamente selezionati.

Altre misure per la prevenzione del sanguinamento e del risanguinamento delle varici sono rappresentate dai β-bloccanti, in particolare il propranololo ed il nadololo. L'efficacia di tale trattamento risiede nel fatto che al blocco dei recettori β-1 cardiaci e dei recettori β-2 splancnici conseguono diminuzione della gettata cardiaca, stimolazione dei recettori α-adrenergici e vasocostrizione splancnica. La esperienza sino a oggi accumulata dimostra spesso dati contrastanti nei risultati, ciò in relazione alla diversa selezione dei pazienti. In genere sembra che il propranololo non sia in grado di prevenire il primo episodio di sanguinamento nei cirrotici con grosse varici e ascite: infatti, i risultati positivi — sia nella prevenzione del primo sanguinamento che nella profilassi del risanguinamento — restano fondamentalmente in relazione al grado di compromissione epatica, in quanto è questo l'elemento cruciale nel condizionare l'azione del β-bloccante sull'emodinamica portale, azione che diventa praticamente nulla nei pazienti Child C.

Il controllo dell'ipertensione portale in pazienti con pregresso sanguinamento da varici può essere ottenuto con interventi di derivazione aortica portosistemica (porto-cava, meso-cava, spleno-renale distale secondo Warren). I candidati sono in genere pazienti con età inferiore ai 50 anni, con epatopatia sufficientemente stabilizzata (grado A e B di Child). La mortalità operatoria nei pazienti attentamente selezionati è attorno al 5%, ma può raggiungere il 50% nei pazienti gravemente compromessi. La sopravvivenza a 5 anni è attorno al 65-70% dei casi.

Oltre all'occlusione trombotica dello *shunt*, una complicanza frequente è rappresentata dall'encefalopatia che è osservabile soprattutto nei pazienti più anziani e con epatopatia ad andamento progressivo (epatite cronica attiva). La frequenza di tale complicanza (20-40% dei casi) è in rapporto alle dimensioni dello *shunt* e pertanto risulta maggiore negli interventi porto-cava laterolaterali che in quelli spleno-renali.

Trapianto di fegato

Il trapianto di fegato ha oggi superato la fase sperimentale, anche se sino a oggi solo pochi pazienti possono effettivamente usufruire di questa modalità terapeutica.

Attualmente, la sopravvivenza a un anno dall'intervento si aggira attorno al 65% dei pazienti complessivamente considerati, indipendentemente dalla malattia di base, e sembra maggiore nei pazienti pediatrici che negli adulti. Il miglioramento della sopravvivenza può essere riferito a diversi fattori. In particolare, l'impiego della ciclosporina (sin dal 1980) e la più recente possibilità di determinare le concentrazioni sieriche hanno consentito di contenere gli episodi di rigetto con risultati migliori di quanto si otteneva in passato con steroidi e azatioprina e, soprattutto, con minore incidenza di complicanze infettive. Inoltre vi è stata una progressiva standardizzazione delle complesse procedure per il trapianto e un raffinamento delle tecniche operatorie ed anestesiologiche nel prevenire o trattare le gravi complicanze metaboliche osservabili in pazienti con grave compromissione epatica. Fra tali misure, in particolare, l'uso del sistema di *bypass* veno-venoso ha permesso di

garantire, nella fase anepatica dell'intervento, il ritorno al cuore sia dal sistema portale che da quello sistemico, riducendo le perdite ematiche intraoperatorie e l'incidenza dell'insufficienza renale.

Le indicazioni al trapianto nel *bambino*, qui ricordate per completezza, non riguardano ovviamente la c. e. ma sono rappresentate dall'atresia delle vie biliari, dai disordini congeniti del metabolismo (glicogenosi I e IV, deficit di alfa-1 antitripsina, ipercolesterolemia familiare, morbo di Wilson), sindrome di Byler, fibrosi epatica congenita. Nell'*adulto*, la c. e. non etilica, la cirrosi biliare primitiva, la colangite sclerosante, la sindrome di Budd-Chiari, la cirrosi biliare secondaria e l'emocromatosi rappresentano le indicazioni più frequenti.

Alcune indicazioni rimangono ancora oggetto di controversia. Fra queste, l'indicazione al trapianto in caso di carcinoma primitivo del fegato, in quanto la recidiva a un anno dall'intervento raggiunge l'80% dei casi, probabilmente favorita dall'immunodepressione farmaco-indotta. Analogamente, il ruolo del trapianto in pazienti con epatite di tipo B — soprattutto se HBeAg positivi — rimane controverso, in quanto la malattia può riproporsi nel fegato trapiantato e con andamento rapidamente progressivo. Infine, la cirrosi etilica viene considerata una controindicazione relativa al trapianto: ciò per la possibile coesistenza di altre patologie alcol-indotte (es. pancreatite, atrofia corticale cerebrale) e per la scarsa affidabilità del paziente etilico nell'indicazione di astensione dall'alcol dopo il trapianto. Se tuttavia il candidato al trapianto è stato in grado di astenersi dall'uso di alcolici per almeno 6 mesi con recupero della vita sociale, il trapianto può essere preso in considerazione.

Controindicazioni assolute al trapianto sono rappresentate dalla coesistenza di una grave compromissione funzionale di organi extraepatici (come ad es. accade in caso di insufficienza renale, grave insufficienza respiratoria o cardiopatia ischemica) che rende particolarmente elevata la mortalità operatoria, dalla presenza di trombosi dell'intero sistema portale, da condizioni di sepsi attiva che potrebbe essere non più controllabile nel periodo post-operatorio a seguito della somministrazione di farmaci immunosoppressivi.

Controindicazioni relative sono rappresentate dall'età superiore ai 60 anni, dall'encefalopatia di grado avanzato, da precedenti interventi chirurgici — soprattutto interventi multipli sulle vie biliari —, precedenti *shunts* portocavali.

Le complicanze del trapianto possono essere tecniche (trombosi, infezione, aneurisma delle anastomosi vascolari, stenosi, flogosi e litiasi delle vie biliari riconfezionate) o possono essere rappresentate da ipertensione arteriosa — forse in relazione all'uso della ciclosporina — e da sovrapposizioni infettive di origine sia batterica che virale o fungine.

Il rigetto può essere acuto o cronico. Il primo è osservabile in qualsiasi momento dopo l'intervento, ma soprattutto nel periodo post-operatorio, probabilmente anche in relazione a diminuito assorbimento/inadeguato introito dei farmaci immunosoppressivi a causa di vomito e/o diarrea. All'esame istologico si osservano un infiltrato portale polimorfo, una flogosi endoteliale a carico della porta e della vena centrolobulare, una compromissione dei dotti biliari. In caso di rigetto cronico è osservabile un infiltrato portale costituito da linfociti e da pochi eosinofili, lesioni dei dotti biliari: tuttavia, non esistono elementi specifici per la diagnosi e nel complesso il quadro istologico è simile a quello dell'epatite cronica persistente. Circa il 20% dei pazienti con tale tipo di rigetto può richiedere un secondo intervento di trapianto, gravato però di una mortalità attorno al 50%.

V. FEGATO E VIE BILIARI*, *trapianto*.

Bibliografia

Berk J. E., *Bockus Gastroenterology*, 4 ed., 5, 1985, Saunders, Philadelphia.
Boyer J. L., Bianchi L., *Liver Cirrhosis*, 1987, MTP Press, U.S.A.
Cheli R., *Notes on Gastroenterology - From Symptom to Therapy*, 1987, Boehringer Ingelheim, Firenze.
Sherlock S., *Disease of the Liver and Bilary System*, 7 ed., 1986, Blackwell, Oxford.
Spiro H. M., *Gastroenterologia clinica*, 1989, UTET, Torino.

ALESSANDRO PERASSO

CIRROSI DA DEFICIENZA DI ALFA-1 ANTITRIPSINA

L'alfa-1 antitripsina è una glicoproteina dotata della capacità di inibire, per il 90%, l'attività proteolitica del siero. La sua carenza, determinata geneticamente, si rende responsabile di patologia polmonare (enfisema), epatica e di altri organi (v. ALFA-1 ANTITRIPSINA*).

La deficienza di alfa-1 antitripsina costituisce una delle cause più frequenti di epatite neonatale: è responsabile del 40% di tutti gli itteri che compaiono nei primi mesi di vita. Il bambino può star bene fino all'inizio della fanciullezza o della prima adolescenza, quando compaiono i segni della c. e.

Il motivo per cui la deficienza di alfa-1 antitripsina si renda responsabile di cirrosi non è noto.

Caratteristica è la presenza alla biopsia epatica di tipiche inclusioni intracellulari di alfa-1 antitripsina nelle cellule poste alla periferia del lobulo, soprattutto nelle regioni periportali. Esse si colorano fortemente con il PAS e si ritiene che possano rappresentare una forma della glicoproteina alterata che viene ad accumularsi nelle cellule producendo la loro distruzione e infine la cirrosi. In qualche caso i dotti biliari epatici sono stenotici e ipoplastici, non si sa se per effetto o come causa della cirrosi. Sempre alla biopsia si possono rilevare i segni della c. e., in cui piccole isole di epatociti sono separate da larghe zone di fibrosi (fig. 2).

La sola forma di terapia che si è dimostrata utile è stata il trapianto di fegato (v. FEGATO E VIE BILIARI*, *trapianto*).

Bibliografia

Case Record 24-1980 Massachusetts General Hospital, *N. Engl. J. Med.*, 1980, **302**, 1405.
Christen H. *et al.*, *Klin. Wochenschr.*, 1975, **53**, 90.
Morse J., *N. Engl. J. Med.*, 1978, **299**, 1045.
Spiro H. M., *Gastroenterologia clinica*, 1989, UTET, Torino.
Sveger T., *N. Engl. J. Med.*, 1976, **294**, 1316.

ADRIANO ZAFFIRO E ROBERTO MAGNANIMI

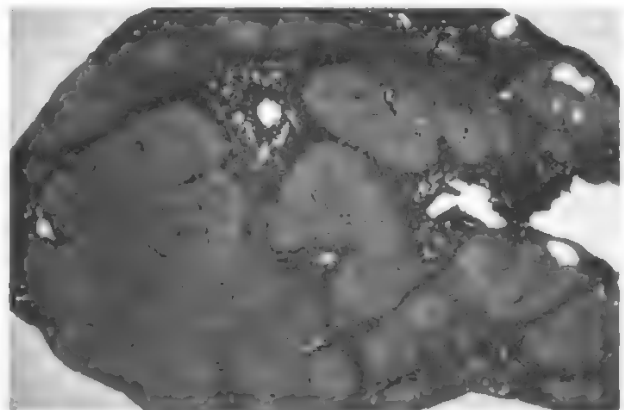



Fig. 2. Esame bioptico del fegato di un bambino di 2 anni in un caso di c. e. da carenza di alfa-1 antitripsina. Piccole isole di tessuto epatico sono separate da ampie zone di fibrosi. (*Da N. Engl. J. Med., 1980*).

CIRROSI BILIARE PRIMITIVA

Aspetti immunologici

L'etiologia della cirrosi biliare primitiva [c.b.p.] rimane tuttora sconosciuta, anche se diverse osservazioni fanno ritenere che essa sia causata da qualche anormalità del sistema di regolazione immunologico. Non esistono tuttavia dati certi a sostegno di questa ipotesi. La c.b.p. innanzitutto si associa frequentemente a condizioni morbose di probabile natura autoimmunitaria, quali la *sindrome CRST* (calcinosi, fenomeno di Raynaud, sclerodattilia, teleangectasie), la sindrome *sicca*, la tiroidite autoimmune, l'artrite reumatoide, etc. Nel corso della malattia sono poi segnalate numerose anomalie immunologiche:

1) aumento delle immunoglobuline circolanti;
2) autoanticorpi circolanti;
3) anergia cutanea;
4) aumentato *turnover* del complemento.

Inoltre, le lesioni epatiche riscontrabili nella malattia risultano simili a quelle in corso di *graft versus host disease* e di rigetto di allotrapianti epatici. È stata segnalata anche una significativa familiarità per la malattia, con presenza di autoanticorpi circolanti e alterazioni dei test di soppressione *in vitro*, nei familiari non colpiti rispetto ai soggetti normali. Fino a qualche anno fa si riteneva che la c.b.p. non si associasse alla presenza di qualche specifico aplotipo HLA. Di recente, Kaplan, dopo una attenta revisione degli aspetti genetici dei pazienti affetti da c.b.p., ha postulato l'esistenza di una associazione tra la malattia e l'HLA-DR8, il cui significato peraltro è ancora da chiarire; il gene responsabile dell'affezione, infatti, potrebbe non essere il DR8, ma un altro collocato accanto a esso.

Per ciò che riguarda più specificatamente le anomalie dell'immunità cellulare e umorale vengono segnalate le seguenti alterazioni:

a) per l'*immunità umorale* era già noto l'aumento della concentrazione sierica di IgM, impiegato da Hobbs come criterio diagnostico. Tali IgM sono risultate insolitamente immunoreattive, hanno cioè dimostrato una elevata crioprecipitabilità e affinità per la conglutinina, e trasformano rapidamente il fattore del complemento C3 nel siero normale in C3b e C3c, prevalentemente attraverso la via classica. È stato però sottolineato che tale immunoreattività, diversamente da quella delle IgM provenienti da soggetti normali o da altre patologie associate a incremento di tali immunoglobuline, fa sì che queste IgM si comportino come complessi immuni producendo valori falsamente elevati, quando dosate con la tecnica della radioimmunodiffusione. Inoltre, fatto ancora più importante, nel 95% dei pazienti con c.b.p., è presente una IgG circolante diretta contro un antigene delle *cristae* mitocondriali. Tale anticorpo si evidenzia solo raramente in corso di altre epatopatie e costituisce la base del test antimitocondriale.

b) Per quanto riguarda l'*immunità cellulare* viene sempre più valorizzata l'ipotesi di un ruolo specifico dei linfociti T circolanti nella distruzione dei dotti biliari. A tale proposito si possono prospettare tre possibili meccanismi:

1) citotossicità diretta mediata dalle cellule T;
2) citotossicità cellulare anticorpodipendente;
3) citotossicità da cellule *natural killer*.

Le prove sperimentali a sostegno di tali meccanismi nella patogenesi della c.b.p. risultano piuttosto tenui. Anzi, James e Jones hanno recentemente dimostrato che la citotossicità *natural killer* dei linfociti circolanti appare addirittura diminuita nei pazienti con c.b.p. rispetto ai soggetti normali, mentre Vierling *et al.* hanno rilevato, sempre in questi pazienti, una citotossicità anticorpodipendente praticamente normale.

Anatomia patologica

Popper e Schaffner hanno schematizzato le lesioni istologiche in corso di c.b.p. in 4 stadi evolutivi.

1) Distruzione florida asimmetrica dei dotti biliari settali e interlobulari (fig. 3); i dotti biliari danneggiati sono solitamente circondati da densi infiltrati di cellule mononucleate, spesso a disposizione granulomatosa (fig. 4), in gran parte rappresentate da linfociti T, soprattuto OKT4 (*helper inducer*), a eccezione di quelli immediatamente circostanti i dotti biliari rappresentati prevalentemente da cellule OKT8 ad attività *suppressor cytotoxic*. Tali le-

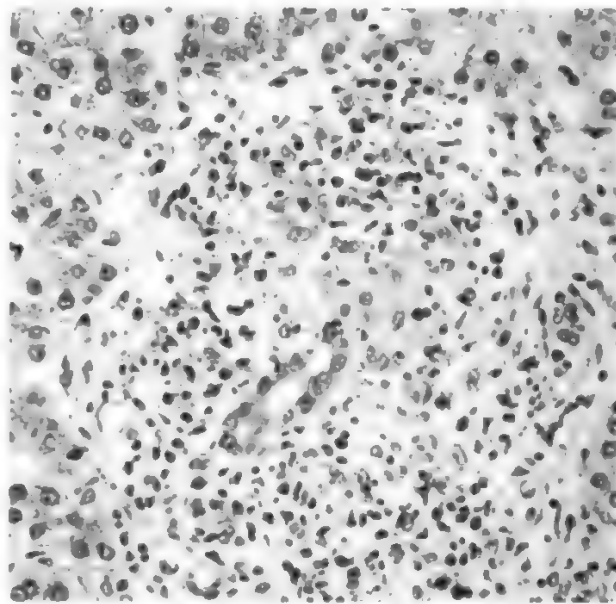



Fig. 3. Cirrosi biliare primitiva: si osserva la degenerazione del dotto biliare, il cui epitelio è circondato da un processo infiammatorio. (*Da Spiro, 1989, per concessione del Dr. P. Latham*).

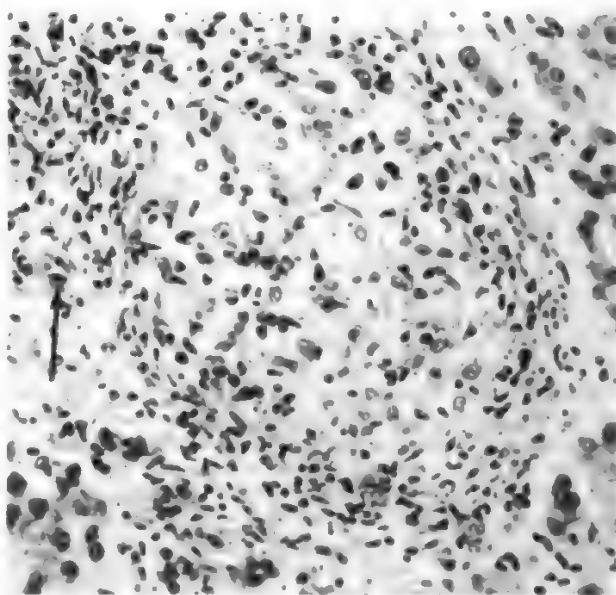



Fig. 3. Cirrosi biliare primitiva. Granuloma. Il granuloma si osserva nello spazio portale come testimoniato dalla presenza dell'arteriola indicata dalla *freccia*. (*Da Spiro, 1989, per concessione del Dr. P. Latham*).

sioni sono talora riscontrabili anche in corso di epatite cronica attiva. Poiché le alterazioni sono sparse, la malattia allo stadio 1 è stata alternativamente definita come il risultato di una flogosi confinata allo spazio portale.

2) Riduzione del numero dei dotti biliari con proliferazione di duttuli atipici per forma e decorso; inoltre fibrosi portale diffusa e infiltrazione di cellule mononucleate all'interno e all'esterno dello spazio portale: tale stadio è stato definito da Ludwig *et al.* come flogosi periportale, enfatizzando la comparsa di epatite periportale o *piecemeal necrosis* con aspetto simile a quello della epatite cronica attiva.

3) Estensione di setti fibrosi al di là degli spazi portali, con formazione di ponti portoportali talora piuttosto grossolani e ipocellulari: può già osservarsi la presenza di noduli.

4) Stadio franco e definitivo della c.b.p. con presenza eclatante di pseudolobuli di rigenerazione, non facilmente differenziabile da altre forme di c. Tuttavia risulta tipica l'assenza di duttuli biliari e di tessuto cicatriziale negli spazi portali.

Malgrado l'utilità diagnostica della classificazione istopatologica suddivisa negli stadi sopra menzionati, va ricordato che difficoltà interpretative possono sorgere per le caratteristiche dell'agoaspirato epatico, spesso di modeste dimensioni e soggetto ad artefatti di campionatura, come pure per l'irregolarità delle lesioni che possono essere osservate contemporaneamente.

Terapia

Non esiste a tutt'oggi un trattamento realmente efficace della c.b.p. I risultati ottenuti con l'impiego dei corticosteroidi si sono confermati complessivamente deludenti. La utilizzazione dell'azatioprina, alle dosi di 1-2 mg/kg/*die* non ha mostrato alcun beneficio in due indagini prospettiche ben controllate. Alcuni AA. hanno segnalato, tuttavia, un miglioramento della sopravvivenza e del tenore di vita, ampiamente controbilanciato dagli effetti collaterali del farmaco.

Alcuni anni or sono è stato tentato un approccio terapeutico con D-penicillamina per le analogie riscontrate nel metabolismo epatico del rame tra c.b.p. e malattia di Wilson, nella speranza che la rimozione del rame accumulato nel fegato potesse indurre un miglioramento clinico e bioumorale anche nella c.b.p. Sono stati impiegati dosaggi oscillanti da 600 a 1000 mg/*die* in dosi refratte. Anche in questo caso non si sono ottenuti risultati statisticamente significativi né sulla sopravvivenza né sulla progressione istopatologica della malattia, né tantomeno sui test di laboratorio prognosticamente utili. Anzi, nel 30% dei casi si sono notati gravi effetti collaterali legati alla tossicità del farmaco. Malgrado ciò, segnalazioni provenienti da centri specializzati consigliano di non abbandonare questo approccio terapeutico nei pazienti con aspetto istologico in fase 1.

Negli anni '80 l'interesse dei ricercatori si è rivolto all'impiego della colchicina, per il suo effetto contro la produzione di collagene, alla dose di 0,6 mg due volte al giorno. I risultati appaiono discordanti: a fronte di un miglioramento degli indici bioumorali e della buona tollerabilità del farmaco, non si è rilevata alcuna influenza sulla sintomatologia clinica e sulla evoluzione istopatologica della condizione morbosa. Totalmente deludente, infine, si è dimostrato l'approccio con la ciclosporina, la cui tossicità a livello renale ne ha spesso precluso l'uso.

Il trapianto di fegato è attualmente uno strumento terapeutico appropriato nelle forme di c.b.p. in fase avanzata con insufficienza epatocellulare severa o emorragie digestive recidivanti da varici esofagee. È evidente però che tale mezzo non costituisce la soluzione ideale. La sopravvivenza a 1 anno dei pazienti sottoposti a trapianto si aggira attorno al 76%, e al 73% a 5 anni, almeno nelle statistiche di Starzl.

Per la problematica connessa a tale intervento v. FEGATO E VIE BILIARI*, *trapianto*.

Bibliografia

Bodenheimer H. jr., Schaffner F., Pezzullo J., *Hepatology*, 1985, **5**, 968.
Crowe J., Christensen E., Smith M. *et al.*, *Gastroenterology*, 1980, **78**, 100.
Dickson E. R., Fleming T. R., Wiesner R. H. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1985, **312**, 1011.
Epstein O., Cook D. G., Jain S. *et al.*, *Hepatology*, 1984, **4**, 1032.
James O. F. W., *Gut*, 1985, **26**, 109.
James S. P., Hoofnagle J. H., Strober W. *et al.*, *Ann. Intern. Med.*, 1983, **99**, 500.
James S. P., Jones E. A., *Gastroenterology*, 1985, **89**, 165.
Kaplan M., *N. Engl. J. Med.*, 1988, **316**, 521.
Lindgren S., Eriksson S., *J. Lab. Clin. Med.*, 1982, **99**, 636.
Ludwig J., Dickson E. R., MacDonald G. S. A., *Virchows Arch. (Pathol. Anat.)*, 1978, **379**, 103.
Matloff D. S., Alpert E., Resnick R. H. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1982, **306**, 319.
Neuberger J., Christensen E., Portmann B. *et al.*, *Gut*, 1985, **26**, 114.
Popper H., Schaffner F. eds., *Progress in Liver Diseases*, 1970, vol. 3, p. 336, New York, Grune & Stratton.
Scharschmidt B. F., *Hepatology*, 1984, **4**, 1015.
Spiro H. M., *Gastroenterologia clinica*, 1989, UTET, Torino.
Vierling J. M., Nelson D. L., Strober W. *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 1977, **60**, 1116.
Wames T. W., Smith A., Lee F. *et al.*, *Hepatology*, 1984, **4**, 1022.

ADRIANO ZAFFIRO E ROBERTO MAGNANIMI

CISPLATINO

F. *cisplatinum*. - I. *cisplatin*. - T. *Cisplatin*. - S. *cisplatino*.

SOMMARIO

Premessa

Il *cis*diaminodicloroplatino (CDDP) fa parte di un gruppo di composti del platino la cui attività biologica fu identificata per la prima volta da Rosemberg *et al.* nel 1965.

Fu inizialmente osservata l'azione inibitoria che una corrente elettrica tra elettrodi di platino esercitava sulla crescita di batteri del genere *Escherichia coli*; successivamente si dimostrò che ciò era dovuto alla formazione di composti contenenti platino inorganico capaci di legarsi agli acidi nucleici e alle proteine batteriche, interferendo così nei processi di divisione cellulare. Quando, nel 1969, fu segnalata l'attività antitumorale di alcuni composti del platino, il *cis*diaminodicloroplatino si rivelò come il più efficace nei modelli sperimentali, con uno spettro d'azione che andava dal melanoma B16 alle leucemie murine L1210-P388, dal carcinoma mammario CD8 F1 al tumore polmonare di Lewis. Il composto fu quindi utilizzato in *trials* clinici a partire dal 1971.

Farmacocinetica

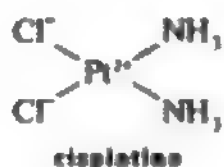
Il cisplatino, dopo somministrazione e. v. rapida, scompare dal plasma con una curva bifasica: una fase iniziale caratterizzata da una emivita di 25-49 min e una fase terminale con un'emivita di 58-73 h. Nel plasma il farmaco è presente in 3 forme tra loro in equilibrio dinamico: libera e biologicamente attiva, legata alle proteine (92% della frazione totale) e legata agli eritrociti. Alte concentrazioni vengono raggiunte nel fegato, nel rene, nella cute e nell'intestino, luoghi in cui il farmaco può essere ritrovato anche a 4 mesi dalla somministrazione; scarsa, invece, è la sua penetrazione nel S.N.C. Il c., sia direttamente che attraverso i suoi metaboliti, viene eliminato principalmente per via urinaria, con un meccanismo di filtrazione glomerulare; esistono prove a favore di un meccanismo di secrezione tubulare negli animali.

Meccanismo d'azione

Il c. è un complesso di coordinazione del platino con una configurazione planare quadrata che ha al centro 1 atomo di platino cir-

condato da 2 atomi di cloro e da due gruppi ammonici in posizione *cis*.

Cl^- NH_3
Pt^{2+}
Cl^- NH_3

cisplatino

La capacità del composto di interagire con le macromolecole endocellulari dipende dalla presenza nella molecola del platino di 2 regioni attive adiacenti, cioè in posizione *cis*, costituite dagli atomi di cloro. Il c. entra nelle cellule per diffusione; successivamente, gli ioni cloro vengono perduti per idrolisi e si liberano così 2 siti attivi suscettibili di stabilire legami con le regioni nucleofile della cellula, esattamente come gli alchilanti bifunzionali. I gruppi ammonici, invece, sono fortemente legati al platino centrale e non sembra partecipino alle reazioni con le macromolecole biologiche. All'interno della cellula, il bersaglio principale del c. è costituito dal DNA; in particolare, i siti di legame sono rappresentati dalla posizione N7 della guanina e dalla posizione N3 della citosina. È possibile tutta una varietà di legami covalenti monofunzionali e bifunzionali, con formazione di ponti intra- e intercatenari (*cross links*), nonché di complessi DNA-proteine.

Sembra essere una caratteristica essenziale dell'attività antitumorale del c. la formazione di *cross links* intracatenari; infatti, questo tipo di legame non è dimostrato per la forma inattiva *trans*. Il legame del c. sul DNA comporta una profonda alterazione dei meccanismi di reduplicazione e costituisce la modalità con cui il farmaco interferisce inibendo le funzioni del DNA.

La dipendenza ciclocellulare del c. è scarsamente conosciuta; sembra che alcune cellule siano più sensibili al farmaco se esposte durante la fase G1 (intermitotica) del ciclo.

Indicazioni

L'attività antitumorale del c. costituisce una delle scoperte più rilevanti degli ultimi anni nel settore della terapia medica dei tumori. Il farmaco ha infatti dimostrato un ampio spettro d'azione che va da numerosi tumori solidi ai linfomi; esso viene utilizzato in molte terapie di combinazione, in quanto non possiede una rilevante tossicità ematologica che si aggiunga a quella di altri chemioterapici, limitandone l'impiego.

Il c. è sicuramente uno dei farmaci più attivi nei carcinomi del testicolo e dell'ovaio, neoplasie nelle quali ottiene, come agente singolo, rispettivamente il 45 e il 30% di remissioni globali (complete + parziali). Ma è soprattutto in combinazione con vinblastina e bleomicina che costituisce oggi il trattamento di elezione delle neoplasie avanzate del testicolo, determinando risposte obiettive in circa il 90-95% dei casi, con percentuali di risposte complete intorno al 60%. Se la remissione completa persiste dopo il 1° anno dal termine del trattamento, la possibilità di ottenere una vera guarigione è molto elevata e pari al 60-70% nelle varie casistiche. Così, anche nelle neoplasie dell'ovaio, pur rappresentando probabilmente il c. il farmaco singolo più attivo, maggiore sembra la sua efficacia quando venga impiegato in combinazione con adriamicina e un agente alchilante (ad es., ciclofosfamide); le risposte globali ottenibili variano dal 50 all'80% in rapporto all'entità della malattia presente. Il trattamento monochemioterapico con c. è efficace anche nel carcinoma della vescica, della cervice uterina, della testa e del collo, nei microcitomi polmonari, nell'osteosarcoma, nel neuroblastoma e nei linfomi (Hodgkin e non Hodgkin), con risposte obiettive che variano dal 20 al 35%. In queste neoplasie il c. è stato recentemente valutato in combinazione con altri farmaci, tra cui vinblastina, etoposide, ciclofosfamide, adriamicina e bleomicina, rivelando, nella maggior parte dei casi, un interessante sinergismo d'azione. In relazione alle recenti esperienze di alcuni ricercatori è controversa la sua efficacia nel carcinoma mammario metastatico.

Effetti collaterali

Il principale effetto tossico dose-limitante del c. è rappresentato dalla *nefrotossicità*. Il danno renale è dovuto a una necrosi focale dei tubuli convoluti distali e collettori per precipitazione del farmaco filtrato dal glomerulo; può manifestarsi nelle prime 24 h o più tardivamente, intorno al 7°-10° giorno, ed è dose-correlato e cumulativo. L'incidenza di questa grave complicanza è stata ridotta effettuando una vigorosa idratazione prima, durante e dopo l'infusione, e somministrando furosemide e/o mannitolo subito prima del c. Queste misure diminuiscono nettamente la concentrazione del c. nel tubulo renale e determinano un'efficace protezione della funzione renale senza modificare tuttavia la farmacocinetica plasmatica, né l'escrezione urinaria del composto.

Nei pazienti in trattamento con c. è buona norma evitare la somministrazione concomitante di altri farmaci potenzialmente nefrotossici (ad es., antibiotici aminoglicosidici); particolare cautela deve essere posta, inoltre, nella prescrizione del farmaco a pazienti con alterazioni anche modeste della funzione renale.

Durante la terapia con c. può verificarsi una rilevante perdita urinaria di magnesio; probabilmente ciò è dovuto al danno del tubulo renale, che determina un diminuito riassorbimento tubulare del magnesio. L'ipomagnesiemia, usualmente asintomatica, può manifestarsi clinicamente con tetania, crampi muscolari, nausea, vomito, anormalità elettrocardiografiche.

Nella quasi totalità dei pazienti trattati si verificano *nausea* e *vomito*, probabilmente per un'azione diretta sui chemocettori del pavimento del IV ventricolo più che sull'apparato gastrointestinale. In genere, il vomito inizia 2-3 h dopo la somministrazione del c., raggiunge la massima intensità dopo 5-6 h e, dopo l'8ª h, si presenta episodicamente; solo raramente i pazienti che non hanno vomitato entro l'8ª h presentano vomito nelle prime 24 h. L'intensità del vomito da c. si può ridurre frazionando la dose in 5 giorni o allungando la durata dell'infusione da 15-20 min a 8 h. Un'associazione di alte dosi di metoclopramide (1 mg/kg/dose) più metilprednisolone o desametasone rappresenta attualmente il trattamento di scelta con cui il 55-60% dei pazienti è completamente protetto dal vomito. Di recente l'attenzione dei ricercatori si è rivolta al vomito ritardato, cioè quello che insorge dopo 24 h dalla somministrazione del c. e si protrae per 5-6 giorni. L'intensità del fenomeno è minore rispetto alla nausea e al vomito precoci; si verifica nel 60-90% dei pazienti, ha la massima intensità dopo 48-72 h ed è più frequente nei pazienti che hanno vomitato nelle prime 24 h. Al momento non è possibile dare indicazioni sulle modalità ottimali di trattamento del vomito «ritardato» in quanto mancano studi clinici controllati.

L'uso di elevate dosi del farmaco ha fatto emergere un possibile effetto tossico doselimitante, precedentemente poco conosciuto: la *mielotossicità*. Questa si verifica nel 25-30% dei pazienti trattati con c. ed è più pronunciata per dosi superiori a 50 mg/m^2.

La caduta massima (nadir) dei leucociti e delle piastrine avviene tra il 18° e il 23° giorno, con ripresa del quadro emometrico intorno al 39° giorno. In concomitanza con la leucopenia e la piastrinopenia può verificarsi un'anemia di grado moderato.

Il c. determina *ototossicità* per una lesione dell'apparato acustico a livello cocleare che si manifesta con tinnito e/o perdita dell'udito alle alte frequenze (4000-8000 Hz). La

tossicità può essere mono- e bilaterale, tende ad aggravarsi dopo più cicli di terapia e può essere più pronunciata nei bambini; è in parte reversibile dopo molto tempo dalla sospensione del farmaco. Per controllare tale fenomeno si consiglia di eseguire un esame audiometrico di base e uno ogni 200 mg/mq del farmaco.

La *neurotossicità* è rappresentata soprattutto da una neuropatia periferica, bilaterale e simmetrica, prevalentemente di tipo sensitivo; il meccanismo patogenetico è costituito da una degenerazione assonale con frammentazione secondaria della mielina. Il danno neurologico si manifesta spesso dopo una dose cumulativa superiore a 200-350 mg/mq e può essere irreversibile. Meno documentati sono le convulsioni, la perdita del gusto, della memoria, i tremori intenzionali e l'ipotensione posturale. Tra gli effetti tossici meno frequenti sono le reazioni allergiche di tipo anafilattico, con edema facciale, broncocostrizione, ipotensione e tachicardia, che il c. può indurre entro pochi minuti dalla somministrazione. Di raro riscontro è pure la cardiotossicità: sono stati segnalati un caso con alterazioni del tratto S-T e scompenso cardiaco congestizio, probabilmente secondario a c., e un altro con blocco di branca sinistro. Due manifestazioni note, ma rarissime, sono: un papilledema reversibile e una neurite ottica retrobulbare irreversibile.

Altre modalità di somministrazione

Oltre alla somministrazione e. v. rapida, esistono altre modalità di somministrazione del c., rappresentate dall'infusione e. v. continua, dall'infusione locoregionale intrarteriosa e dall'infusione intraperitoneale. La base razionale della terapia intraperitoneale con c. è rappresentata dalla possibilità di aumentare la concentrazione del farmaco e la durata di esposizione a esso nei tumori confinati alla cavità addominale (ad es., carcinoma ovarico), riducendo nel contempo la tossicità sistemica. La suddetta base razionale è sostenuta dalle favorevoli caratteristiche farmacocinetiche del c., che possiede un basso assorbimento transperitoneale, un'elevata clearance plasmatica e un effetto antitumorale dose-dipendente.

Sulla base della dimostrata dose-dipendenza della risposta terapeutica è inoltre in via di sperimentazione l'utilizzazione del c. ad alte dosi per via sistemica (200 mg/m^2) in soluzione salina ipertonica. Tale trattamento, utilizzato principalmente in programmi terapeutici di salvataggio per il carcinoma ovarico e il carcinoma del testicolo, si è rivelato altamente efficace, soprattutto tenendo conto della prognosi sfavorevole della casistica.

La tossicità più importante è stata quella ematologica; rilevanti anche l'ototossicità e la neurotossicità.

Nuovi derivati del platino

Da un vasto programma di sintesi di derivati del c., iniziato con l'obiettivo di scoprire un composto meno tossico e con almeno pari attività, è emerso il *carboplatino* (*cis*diamminociclobutanodicarbossilatoplatino), la cui sperimentazione clinica è iniziata nel 1981. I dati finora disponibili indicano che il carboplatino possiede uno spettro e un'intensità d'azione simili a quelli del c., con una differente e minore tossicità.

La mielodepressione è stata identificata come la tossicità doselimitante, con piastrinopenia di intensità più elevata, ma di risoluzione più rapida che non la leucopenia; frequente l'anemia.

Nefrotossicità e squilibri elettrolitici sono stati osservati raramente e sono risultati, in genere, di entità modesta; iperidratazione e somministrazione di diuretici e di elettroliti non si sono dimostrate necessarie durante la terapia con carboplatino. Di minore entità anche la tossicità gastrointestinale, la neurotossicità e l'ototossicità. L'indicazione principale al suo impiego è finora considerata il carcinoma ovarico; buoni risultati sono stati ottenuti anche nel microcitoma e nei tumori testa-collo. L'attività del carboplatino è stata confermata anche in pazienti pretrattati con c. Sebbene risposte obiettive siano state osservate più frequentemente in pazienti recidivanti dopo completamento della terapia e dopo aver risposto al c., alcune risposte cliniche sono state osservate anche in pazienti in progressione durante il trattamento con c. Questi dati suggeriscono che la resistenza crociata tra i due composti, pur presente, non è completa.

Fra gli altri derivati selezionati per la sperimentazione clinica in virtù delle favorevoli caratteristiche dimostrate nel corso dello *screening* di laboratorio è l'*iproplatino* (*bis*isopropilaminotransdiidrossicisplatino). È questo l'unico composto di coordinazione quaternaria del platino attualmente in uso clinico sperimentale; per tali composti è stato postulato un meccanismo d'azione probabilmente differente da quello del farmaco progenitore e degli altri coordinati binari a livello di DNA. Come per il carboplatino, dosaggi massimi somministrati senza idratazione non hanno causato significativa tossicità renale. Altri effetti collaterali sono stati nausea e vomito, riscontrati praticamente in tutti i pazienti trattati, ma quasi mai con la stessa intensità di quella indotta dal c. Ototossicità e neurotossicità non sono state notate. Anche per l'iproplatino, la tossicità dose-limitante è stata ematologica, in particolare a carico della serie piastrinica. Il farmaco è stato sperimentato nel carcinoma della mammella, del polmone e dell'ovaio.

Bibliografia

Casper E. S., Kelsen D. P. *et al.*, *Cancer Treat. Rep.*, 1983, **67**, 235.
Hortobagyi G. N., *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.*, 1987, **23**, 119.
Kisner D. L., Kuhn J. G. *et al.*, *New Anticancer Drugs*, in Pinedo H. M., Chabner B. A. eds., *Cancer Chemotherapy*, 1983.
Loehrer P. J., Birch R. *et al.*, *J. Clin. Oncol.*, 1987, **5**, 1212.
Loehrer P. J., Einhorn L. M., *Ann. Intern. Med.*, 1984, **100**, 704.
Ozols R. F., Cordan B. J. *et al.*, *Ann. Intern. Med.*, 1984, **100**, 19.

MAURIZIO TONATO E ANNA MARIA MOSCONI

CISTITI

F. *cystites*. - I. *cystitides*. - T. *Cystitiden*; *Blasenentründungen*; *Blasenkatarrhe*. - S. *cistitis*.

SOMMARIO

Generalità

Le cistiti sono un gruppo di malattie molto eterogeneo, sia per la varietà degli agenti etiologici che per le diverse modalità di manifestazione clinica. Il termine *c.* riconosce implicitamente la causa batterica aspecifica; le forme batteriche specifiche e abatteriche vengono più precisamente definite: tubercolare (v. TUBERCOLOSI UROGENITALE), micotica, interstiziale, attinica o da raggi, da parassiti. La manifestazione clinica varia da una modesta pollachiuria con bruciori minzionali a una sintomatologia vescicale di notevole gravità.

Cistiti batteriche

Rappresentano la stragrande maggioranza delle infezioni localizzate all'apparato urinario basso e sono caratterizzate dalla presenza di microrganismi patogeni nelle urine vescicali (batteriuria); deve essere, quindi, assolutamente esclusa qualsiasi contaminazione durante il prelievo, da parte della flora batterica normalmente presente nel perineo, all'*introitus* e nell'uretra distale. Sono più frequentemente colpite le donne adulte (fig. 1) e l'incidenza è ben correlata con la pubertà, l'attività sessuale, la gravidanza e la menopausa. Nella maggior parte dei casi, nella donna, sono infezioni non complicate che colpiscono un apparato urinario normale. Possono manifestarsi come episodio isolato, come

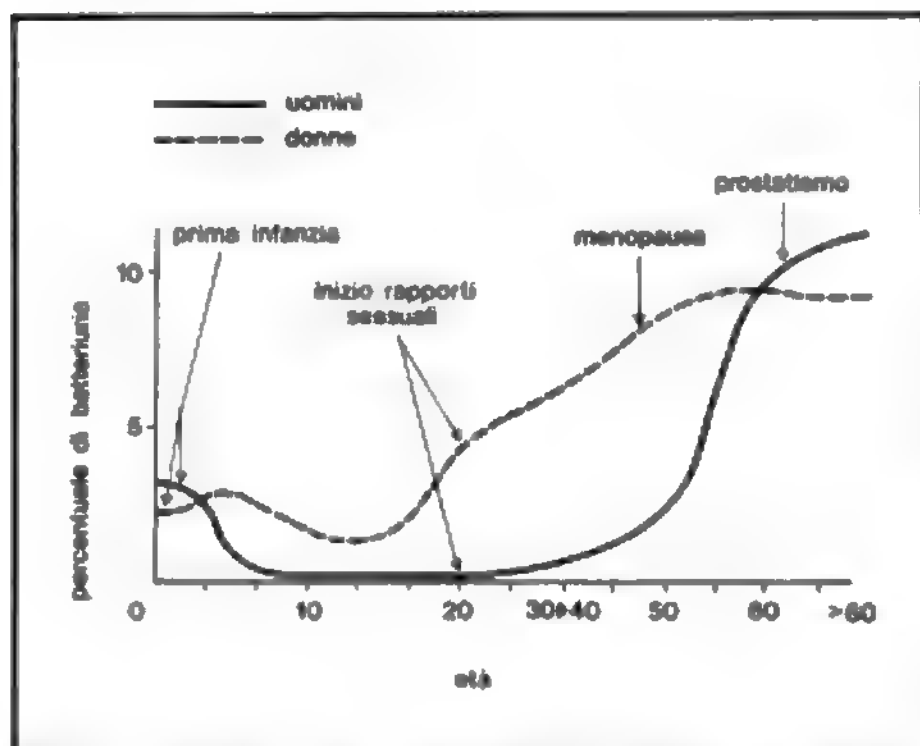



Fig. 1. Prevalenza nella popolazione di batteriuria in rapporto all'età, al sesso e ad alcuni fattori predisponenti.

forme recidivanti (quando si ha, entro 20-30 giorni, un nuovo episodio di infezione da medesimo germe) o come reinfezioni (se il germe è diverso dal primo).

Nel maschio l'incidenza aumenta, dopo i 50 anni, in relazione alla maggior frequenza dei processi ostruttivi (ipertrofia e cancro prostatico) che, ostacolando lo svuotamento vescicale, favoriscono la batteriuria. In età pediatrica le infezioni vescicali, spesso estese all'intero apparato urinario, sono generalmente espressione di malformazioni congenite delle vie escretrici (valvole uretrali, reflusso vescicoureterale, etc.). Altre condizioni patologiche della vescica alla base di possibili processi infiammatori sono: la vescica neurologica, la calcolosi vescicale e i corpi estranei. Possono, inoltre, favorire un'eventuale c. processi infiammatori o neoplastici a carico di organi adiacenti: prostata, vescicole seminali, vagina, cervice, intestino.

Etiopatogenesi

I principali microrganismi responsabili (tab. I), particolarmente nei casi acuti e nei pazienti non sottoposti a manovre strumentali o interventi urologici, sono l'*Escherichia coli* e altri gramnegativi, come il *Proteus*, la *Klebsiella*, la *Serratia*, raramente lo *Pseudomonas*. Questi ultimi, così come i pochi grampositivi (enterococco, stafilococco *epidermidis*, stafilococco aureo) hanno una più elevata incidenza nelle infezioni nosocomiali e complicate, o con coinvolgimento anche dell'apparato urinario alto. Le c. generalmente sono monomicrobiche, eccezionalmente polimicrobiche,

TAB. I. INFEZIONI URINARIE DELLE BASSE VIE: FREQUENZA DI ISOLAMENTO IN URINOCOLTURE MONOMICROBICHE

Microrganismi	%
Escherichia coli	61.2
Proteus spp.	15.5
Klebsiella; Enterobacter; Serratia	8.6
Pseudomonas aeruginosa	3.1
Altri gramnegativi	2.7
Grampositivi	8.9

quando concomitano fistole enterovescicali e genitourinarie o si praticano cateterismi ripetuti.

Le diverse specie microbiche fanno parte, spesso, della normale flora batterica fecale di provenienza dal grosso intestino; l'interessamento dell'apparato urinario si realizza il più delle volte attraverso l'uretra in rapporto a una colonizzazione ascendente per contaminazione periuretrale (via ascendente).

Rara è la patogenesi per contiguità (via linfatica), particolarmente per processi suppurativi degli organi vicini: ovaio, prostata, sigma. Eccezionale è da ritenersi la colonizzazione vescicale per via discendente ed ematogena.

La presenza di un germe patogeno in vescica, anche con carica batterica elevata, pur rappresentando la condizione necessaria, non è la sola condizione sufficiente per determinare un'infezione del viscere. Perché questa si produca deve sussistere anche una diminuita capacità di «eliminazione» del germe da parte dell'apparato urinario; in altri termini deve esistere un deficit dei meccanismi di difesa (regolare e completo svuotamento della vescica a ogni minzione, fattori inibenti l'aderenza batterica, fattore antibatterico vescicale). La c. batterica, pertanto, è molto più frequente nelle donne in età fertile e in gravidanza, per la brevità dell'uretra e per la peculiare sensibilità della mucosa urogenitale a far aderire alcuni ceppi di *Escherichia coli*. L'aderenza batterica può anche essere mantenuta da fimbrie superficiali (*pili*), caratteristiche di alcuni stipiti batterici. In ogni caso con tale adesione i batteri si oppongono all'effetto «lavaggio» del flusso urinario.

Negli altri individui in cui la c. si manifesta per infezioni di organi vicini o per manovre strumentali concomitano frequentemente alterazioni della dinamica vescicale.

Le turbe della minzione coinvolte in questo gioco sono, fondamentalmente, l'instabilità vescicale della bambina che non è ancora pervenuta a un efficace controllo delle proprie funzioni viscerali e le più complesse sindromi da incoordinazione minzionale, come le dissinergie vescicosfinteriche su base neurogena, la malattia del collo vescicale e l'ostruzione cervicouretrale del paziente prostatico. I momenti fisiopatologici essenziali in tutte le condizioni sopra riferite sono la sovradistensione vescicale e la presenza di elevate pressioni endovescicali. La possibilità di eseguire indagini «funzionali» in urologia (studio urodinamico) ha permesso di chiarire più esattamente la genesi di questi fenomeni e ha fornito anche i presupposti per un razionale trattamento. La bambina che non ha completamente sviluppato un efficace controllo della propria minzione, ma è in grado di contrarre volontariamente il suo sfintere esterno (muscolatura striata) rappresenta un esempio paradigmatico. Quando l'urina contenuta nella vescica raggiunge un volume in grado di innescare la contrazione di svuotamento e la bambina si trova nella condizione di non poter assolvere a questa necessità (per es., a scuola) mette in atto una contrazione volontaria della muscolatura striata-periuretrale per cui si verifica una contrapposizione tra detrusore contratto e sfintere chiuso volontariamente. Di conseguenza si vengono a determinare in vescica pressioni oscillanti tra i 100 e i 250 cm H_2O e ben diverse da quelle rilevabili durante una minzione normale (25-60 cm H_2O). Tali anomale pressioni endovescicali determinano le trabecolature, i diverticoli e quell'ischemia della mucosa che è spesso alla base di infezioni ricorrenti. In queste bambine il trattamento farmacologico delle contrazioni «instabili» del detrusore e un adeguato addestramento (educazione) alla minzione possono definitivamente risolvere il problema delle infezioni.

Nelle situazioni in cui si verifica una stasi urinaria, come, ad es., nel paziente con ostruzione cervicouretrale, la so-

vradistensione della vescica produce una progressiva incapacità del detrusore a vuotare completamente l'urina contenuta in essa con alterazioni strutturali gravi e talora irreversibili; in questi casi una carica batterica anche lieve ha facilmente ragione delle resistenze dell'ospite. Oltre gli esempi sopra citati, molte altre sono le condizioni cliniche che ripropongono, pur con sfumature diverse, le stesse alterazioni fisiopatologiche. Ricordiamo le turbe della minzione su base neurologica, e in particolare la cosiddetta dissinergia vescicosfinterica, conseguente a mancata coordinazione fra contrazione del detrusore e rilasciamento sfinterico (come si osserva spesso nei mielolesi) o anche le iperreflessie gravi (morbo di Parkinson, neuropatie degenerative) che rappresentano condizioni ideali per la crescita batterica nelle urine.

Anatomia patologica

Nella c. acuta (tab. II) o al riacutizzarsi di una c. cronica, le lesioni a carico delle strutture parietali del viscere possono avere diversa estensione e gravità. Si distinguono in: diffuse all'intera superficie mucosa, o localizzate al collo e trigono; limitate alla sola mucosa, o interessanti tutta la parete vescicale. Negli stadi iniziali o intermedi della flogosi si rileva congestione ed edema della lamina propria, con o senza infiltrazione linfoplasmacellulare e rigonfiamento delle cellule transizionali (c. catarrale). Più aumenta la flogosi, più marcato è il grado di congestione che ispessisce la mucosa (c. cerebriforme); si possono determinare delle ulcere (c. ulcerativa), delle emorragie (c. emorragica), talvolta ascessi (c. gangrenosa) e le ulcere possono essere ricoperte da un essudato fibrinoso (c. pseudomembranosa o difterica).

Anche nella c. cronica aspecifica (tab. III) le lesioni possono essere diffuse o localizzate, e interessare più o meno profondamente la parete vescicale stessa. Sempre presente e considerevole è l'infiltrazione linfoplasmacellulare, fino a dare alla vescica un aspetto granuloso (c. granulosa), a bolle (c. bollosa) o a noduli (c. follicolare). Negli stadi avanzati di infiammazione cronica viene a determinarsi una progressiva sostituzione delle diverse componenti muscoloelastiche parietali, con una riduzione della *compliance* e quindi della capacità vescicale (vescica sclerotica o retratta).

Le cellule transizionali della vescica reagiscono con diverse modalità a eventuali stimoli irritativi, particolarmente se ripetuti, determinando quadri particolari e, spesso, completamente diversi tra loro. Si potrà, eventualmente, rilevare: una metaplasia squamosa (c. leucoplasica), una crescita endofitica ad aspetto cistico o nodulare (c. proliferativa o cistica o ghiandolare) e una crescita esofitica (c. papillare o polipoide). In alcuni casi di c. cronica, a una valutazione endoscopica, la crescita abnorme dell'epitelio transizionale può porre dei problemi di diagnosi differenziale con processi proliferativi di natura tumorale. Se nella vescica sono presenti batteri che utilizzano e scindono l'urea (*Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*: ceppi ureasi produttori), il pH si innalza e i minerali presenti nelle urine possono precipitare sulle superfici mucose infiammate, particolarmente trigono e base vescicale (c. incrostata o calcarea).

TAB. II. LESIONI ANATOMOPATOLOGICHE NELLE INFIAMMAZIONI ACUTE DELLA VESCICA

Cistite catarrale: congestione ed edema della lamina propria; edema sottomucoso; ectasia vasi sottomucosi

Cistite emorragica: petecchie, soffusioni ed ecchimosi, ressi vasale

Cistite fibrinopurulenta: si forma una patina di essudato fibrinopurulento a zone più o meno ampie; si accompagna spesso con manifestazioni emorragiche; il processo può essere distribuito in piccoli focolai, separati o confluenti, che spesso si ulcerano

Cistite pseudomembranosa: la patina di essudazione fibrinopurulenta aderisce alla mucosa infiammata o a zone di desquamazione epiteliale; una vera e propria cistite membranosa si osserva in corso di tifo, parotite e difterite

Cistite flemmonosa: infiltrazione della sottomucosa da parte dell'essudato fibrinopurulento, che raramente invade anche la tonaca muscolare; la gravità della dissociazione tessutale, con ischemia e necrosi conduce spesso alla formazione di veri e propri ascessi (c. gangrenosa)

Cistite enfisematosa, gangrenosa: oggi rara, è favorita dal diabete, dalle radiazioni, eccezionalmente da infezioni anaerobiche

Cistite allergica, bollosa: è descritta una cistite allergica a grossissime bolle edematose caratterizzata da rapida risoluzione

TAB. III. LESIONI ANATOMOPATOLOGICHE NELLE INFIAMMAZIONI CRONICHE «ASPECIFICHE» DELLA VESCICA

Cistite granulosa: minute vegetazioni connettivoepiteliali, praticamente limitate al trigono, anche nei bambini. La trigonite granulosa è una forma di cistite circoscritta, più frequente di quanto non si consideri; la trigonite è spesso associata con l'uretrite posteriore. È dovuta all'infiltrazione linfoplasmacellulare

Cistite follicolare: infiltrazioni linfocitarie della sottomucosa, coperte da mucosa integra

Cistite cistica: trasformazione cistica per attività mucoide di nidi di Brunn iperplastici, inseriti nella tonaca propria della mucosa

Cistite papillare o polipoide: grossolane vegetazioni connettivoepiteliali

Cistite leucoplasica: stratificazioni epidermoidi corneificate dell'epitelio transizionale: sono placche biancogrigiastre, irregolari, rugose, circondate da mucosa non costantemente arrossata ed edematosa. Le placche sono di varie dimensioni, forma o sede, e possono confluire in grosse zone che sostituiscono l'urotelio normale. La leucoplachia è giustamente considerata una lesione potenzialmente precancerosa (1 caso su 4), alla pari di altre trasformazioni morfologiche, come la cistite ghiandolare o cistica. Dalla leucoplachia vera e propria bisogna distinguere la pseudoleucoplachia propria delle donne di mezza età, bilaterale, simmetrica, attorno agli orifizi ureterali e verso il trigono, sempre con urine sterili

Cistite incrostata: in ambiente alcalino, proprio delle infezioni da germi ureasiproduttori, come il *Proteus*, precipitazioni di fosfati di ammonio e magnesio impregnano l'essudato che copre ulcerazioni e desquamazioni superficiali. La crosta calcarea diviene spessa, distrugge ulteriormente la mucosa e la sottomucosa, potendo sostituire completamente il rivestimento interno della vescica. Si tratta spesso di infezioni ascendenti, favorite dall'uso di catetere, da cattivo risultato di adenomectomia o di interventi endoscopici. Altre volte si tratta di modificazione evolutiva, di una cistite cronica di altra varietà (ulcera di Hunner), per l'impianto secondario di germi ureasiproduttori

Sclerosi vescicale: la piccola vescica sclerotica è più rara nella patologia infettiva non tubercolare. Essa è il risultato della distruzione molto estesa delle strutture parietali: mucosa, sottomucosa e muscolare associata a una sostituzione fibroelastica, per cui ne risulta una parete vescicale poco estensibile e poco o nulla capace di contrarsi. È tipica delle infezioni mantenute per anni e sostenute da patologie che determinano uno svuotamento insoddisfacente della vescica (sclerosi del collo, prostatismo e stenosi uretrale)

Sintomatologia

La c. acuta solitamente è caratterizzata da *pollachiuria*, *disuria* e *dolore*, quest'ultimo variante di intensità, dal blando al molto forte, e sede (soprapubico, perineale o sacrale) in relazione all'attività minzionale: se la pollachiuria è molto intensa, anche notturna, ovviamente il dolore è continuo e persiste anche con vescica vuota (*tenesmo vescicale*).

Nel bambino il dolore provoca delle manifestazioni peculiari: egli cerca di evitare la minzione, è inquieto, quando

lo stimolo è considerevole si accuccia, porta le mani all'addome o ai genitali. Il pianto e le sue esacerbazioni segnalano l'acme del dolore, che corrisponde spesso alla fine del mitto.

La *febbre* può essere presente con i caratteri della febbre settica; il reperto non è costante anche nelle c. con gravi manifestazioni soggettive e di solito suggerisce un coinvolgimento del rene e delle alte vie (pielonefrite).

Le urine frequentemente diventano torbide per presenza di muco-pus (*piuria*) e maleodoranti (odore ammoniacale, fetido per sviluppo di gas). Ormai raramente si determina il passaggio di gas con l'urina (*pneumaturia*) in occasione di gravi e imponenti infezioni, per lo più associate a un diabete oppure a una fistola vescicointestinale. Talvolta possono evidenziarsi *ematuria* macroscopica: totale o solo terminale (c. emorragica) e nella donna, particolarmente, incapacità a trattenere le urine (*urge incontinence*). La mancanza di sintomi sistemici (nausea, vomito, febbre con brivido, disturbi di crescita nel bambino) e locali (dolore lombare) possono far supporre che l'infezione è topograficamente limitata al solo apparato urinario basso. Nessun quadro clinico, tuttavia, è da ritenersi patognomonico di una certa localizzazione (bassa o alta) o di un particolare quadro anatomoclinico (c., pielite, pielonefrite).

Nelle c. croniche batteriche il sintomo fondamentale è la pollachiuria associata a piuria; nelle forme incrostate, tuttavia, la minzione può anche essere particolarmente dolorosa.

Diagnosi

Per poter stabilire un corretto *iter* diagnostico, presupposto indispensabile di una terapia mirata, è fondamentale riconoscere e valorizzare, già nell'anamnesi, la possibile presenza di fattori predisponenti generali, come condizioni dell'alvo, tipo e modalità di minzione, o particolari, come attività sessuale, mezzi di contraccezione, ciclo mestruale, sintomi di vaginiti nella donna; pregresse infezioni uretroprostatiche nell'uomo. L'esame obiettivo nelle forme non complicate consente, generalmente, di apprezzare solo lo stato di sensibilità del viscere; permette, inoltre, di evidenziare o escludere eventuali patologie a carico degli organi adiacenti: vaginiti, annessiti, diverticolo o caruncola uretrale nella donna; prostatovescicoliti, ipertrofia o cancro prostatico nell'uomo.

L'esame batteriologico (urinocoltura [v.]) di un campione di urine correttamente raccolto, evitando, cioè, ogni rischio di contaminazione, è l'unico mezzo sicuro per porre un'esatta diagnosi di infezione urinaria (almeno 100.000 colonie/ml) e per scegliere il chemioterapico ottimale sulla base dell'antibiogramma. Certamente, un esame microscopico a «fresco» che dimostri leucocituria e batteriuria, particolarmente in presenza di sintomi, è molto indicativo e utile per iniziare prontamente una terapia. Un valore di primo orientamento nella valutazione della batteriuria possono avere anche i test chimici, tipo il «test dei nitriti».

La distinzione tra infezioni delle alte e delle basse vie urinarie riesce spesso difficile, come già detto, sulla base dei soli elementi clinici. Sono stati proposti dei metodi diretti (cateterismo ureterale, tecnica di lavaggio vescicale secondo Farley) e dei metodi indiretti (ricerca dei batteri urinari rivestiti da anticorpi o test di Thomas; enzimurie: latticodeidrogenasi, lisozima, beta-2-microglobulina) (tab. IV). Al momento nessun sistema, da solo, si è dimostrato sicuramente e sempre completamente dirimente.

L'urografia, preferenzialmente con cistouretrografia minzionale, deve essere eseguita al primo episodio di c. nel bambino, nella bambina (particolarmente prima dei 3-4 anni di età) e nell'uomo; nella donna è giustificata solo dopo la prima recidiva o dopo reinfezioni frequenti. Tra le metodiche diagnostiche per immagini una buona attendibilità ha dimostrato anche l'ecografia. Nel sospetto clinico di un reflusso vescicoureterale, può essere indicata una cistografia retrograda, eventualmente anche con l'impiego di radionuclidi (cistografia radioisotopica).

TAB. IV. DIAGNOSI DI LOCALIZZAZIONE DELLE INFEZIONI URINARIE

Metodi diretti

1. Studio batteriologico delle urine vescicali e sopravescicali
   - cateterismo ureterale bilaterale (test di Stamey)
   - lavaggio vescicale (test di Farley)
2. Agobiopsia renale per coltura tessutale

Metodi indiretti

- Compromissione tubulointerstiziale (non valutabile in corso di insufficienza renale)
  - prova della concentrazione
  - enzimuria (betaglicuronidasi, lisozima; isoenzima 5 della latticodeidrogenasi)
  - proteinuria tubulare (beta-2-microglobulina)
  - scintigrafia al gallio-67
  - proteina C
  - escrezione urinaria di prodotti di degradazione del fibrinogeno
- Reazione immunologica
  - anticorpi sierici
  - anticorpi urinari adesi ai batteri (test di Thomas)
  - glicoproteina di Tamm-Horsfall

La cistoscopia può essere eseguita, mai in fase acuta, nel sospetto clinico e/o radiologico di una c. secondaria a calcolosi, neoplasia e corpi estranei.

Anche se sussiste la triade sintomatologica: pollachiuria, dolore e piuria, non è sempre possibile, particolarmente nelle donne, documentare un'urinocoltura positiva o una batteriuria significativa. Tali quadri rientrano nelle cosiddette sindromi uretrali e abatteriurie sintomatiche, frequentemente dovute ad agenti patogeni diversi (*Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, virus dell'*herpes genitalis*) e molto spesso primitivamente localizzate nell'apparato genitale (vaginiti, annessiti, prostatiti).

Terapia

I principi fondamentali del trattamento delle c. non complicate possono essere individuati nel mantenimento di un abbondante flusso urinario e nella chemioantibioticoterapia. L'espansione del volume urinario comporta una diminuita patogenicità per la diluizione e la rimozione meccanica dei batteri. È certamente opportuno, quando è possibile, praticare un esame semplice delle urine (fisicochimico e microscopico) prima di assumere qualsiasi farmaco. L'urinocoltura dovrebbe essere eseguita solo in corso di insuccesso terapeutico e, quindi, di recidiva o reinfezione. Non univoci orientamenti ci sono nella scelta delle diverse modalità di somministrazione dell'agente batteriostatico o battericida: in relazione ai tempi (monodose, ciclo breve o lungo), al dosaggio consentito (massimo o basso) e al ritmo (ciclo unico o ripetuto nel tempo). Certamente, nelle c. (infezioni urinarie non complicate) della donna, in particolare, la somministrazione in dose singola di chemioantibiotici o un ciclo di 3 giorni (ciclo breve) è preferibile a una somministrazione più prolungata, di 7-10 giorni (ciclo lungo). Le elevate concentrazioni urinarie dei farmaci oggi disponibili e, soprattutto, la loro persistenza a livelli battericidi dopo molte ore evitano la tradizionale somministra-

zione multipla giornaliera e consentono la somministrazione in dose singola o, al massimo, a doppia dose giornaliera. I farmaci più comunemente utilizzati nella terapia a dose unica sono il cotrimossazolo (1-2 compresse), la fosfomicina (3 g), l'amoxicillina (2-3 g). Nella terapia a doppia dose giornaliera, oltre ai farmaci sopracitati, ovviamente a dosaggio ridotto della metà o più per ogni somministrazione, molto utilizzati sono anche la norfloxacina (800 mg/*die*), la cinoxacina (1 g/*die*), l'enoxacina (600 mg/*die*) e l'ac. pipemidico (800 mg/*die*).

Al giorno d'oggi è molto raro che si determini una vescica retratta di tale entità da richiedere interventi chirurgici d'ampliamento (colocistoplastiche, ileocistoplastiche) o di sostituzione (neovesciche: rettali o ileali ortotopiche).

Cistiti abatteriche

Cistite interstiziale (*ulcera di Hunner*)

È una forma particolare di flogosi vescicale a etiologia ancora sconosciuta che colpisce quasi esclusivamente le donne nel 3° o 4° decennio di vita; rarissimi sono gli uomini colpiti, molto giovani o molto anziani.

Si manifesta con pollachiuria intensa, dolore sovrapubico, urine sterili, assenza di piuria e con un caratteristico aspetto endoscopico che ne consente il sicuro riconoscimento.

La malattia può essere espressione di: alterazione endocrina dell'asse ipofisi-ovaio, alterato equilibrio psicosomatico (personalità neuroeretistica), fenomeno autoimmune e modificazione chimica dei mucopolisaccaridi acidi, tipo i glicosaminoglicani (GAG). L'ipotesi autoimmunitaria si basa sulla possibile determinazione sierica di autoanticorpi contro elementi strutturali della parete vescicale (50% dei pazienti con c. interstiziale) e sulla ricerca di anticorpi antinucleo (ANA: 85% dei pazienti). A sostegno di tale etiologia si ricorda anche il possibile effetto terapeutico dei cortisonici. Certamente, tali rilievi non dimostrano se gli anticorpi circolanti sono causa o effetto della malattia. Le alterazioni strutturali potrebbero anche essere causate, come già detto, dalla modificazione dei GAG; in tal caso il trattamento *ex iuvantibus* con eparina e pentosano polisolfato stabilizza la malattia migliorando la concentrazione tessutale dei GAG stessi.

L'esame endoscopico deve essere praticato in anestesia generale o locoregionale. La lesione, unica o multipla, è localizzata, generalmente, sulla cupola o sulla parete anteriore della vescica. Negli stadi iniziali essa appare come un'area di colorito salmone a limiti mal definiti, circondata da vasi congesti ed ectasici, facilmente sanguinante. In tale fase la capacità vescicale può essere perfettamente normale, mentre è sicuramente ridotta (60-80 cm^3) negli stadi più avanzati. In questi è caratteristicamente manifesta l'ulcera di Hunner, cioè la lesione ulcerativa della mucosa interessata; questa, al momento in cui si riempie la vescica, sanguina copiosamente attraverso piccole fessurazioni. In casi molto avanzati, per effetto della fibrosi, si producono delle lesioni cicatriziali stellate. Microscopicamente si rileva una pancistite, cioè alterazioni strutturali della mucosa (ispessimento ed edema), della tonaca propria e dello strato muscolare (infiltrato linfoplasmacellulare). Successivamente, lo strato muscolare viene progressivamente sostituito da tessuto connettivo: ciò determina la parziale perdita della funzione di serbatoio.

L'esame clinico della paziente non evidenzia aspetti particolari, eccettuata l'iperestesia vescicale, così come l'urografia può rendere solo evidente una «piccola» vescica, con o senza retrostasi negli ureteri. La diagnosi si fonda essenzialmente sul reperto endoscopico che caratterizza la malattia e consente la distinzione dalle altre forme di c. abatterica. Nella diagnosi differenziale, concorrono, ovviamente, elementi anamnestici (pregressa terapia radiante, soggiorno in aree endemiche per particolari parassitosi), sede delle lesioni, reperti istologici dopo biopsia. Tale ultima indagine consente certamente di differenziare la c. interstiziale anche da possibili manifestazioni tumorali atipiche (carcinomatosi sottomucosa).

Non sono disponibili provvedimenti terapeutici sicuramente efficienti. Nella terapia conservativa gli agenti più comunemente utilizzati, a livello locale o sistemico, sono: il cortisone, l'ACTH, l'eparina, il dimetilsulfossido (DMSO), antistaminici, anticolinergici e immunosoppressori. La denervazione chirurgica e l'infiltrazione sacrale non consentono risultati convincenti e duraturi nel tempo. Se la sintomatologia è particolarmente invalidante si impone un trattamento definitivo con cistectomia subtotale; preservando il trigono si può realizzare una plastica d'ampliamento con un segmento intestinale (colo- o ileocistoplastica).

Cistite da raggi

Si manifesta nel 3-5% dei pazienti sottoposti a radioterapia pelvica per tumori maligni dell'utero, della cervice, delle ovaie, della prostata e della vescica.

La sintomatologia è dominata da: pollachiuria, nicturia, bruciori minzionali, frequentemente ematuria; inizia generalmente qualche mese dopo il completamento del ciclo radioterapico.

La lesione iniziale, endoscopicamente rilevabile, è rappresentata da teleangectasie e da una c. di tipo bolloso. In tale fase, microscopicamente, è possibile notare una più o meno marcata arterite con proliferazione dell'endotelio vasale fino al restringimento del lume. La riduzione del lume vasale persistente nel tempo comporta atrofia della mucosa, ulcerazione e necrosi della parete vescicale. Una marcata fibrosi parietale può progressivamente determinare una «piccola» vescica con diminuita capacità. Le complicanze più frequenti della c. da raggi sono: le fistole vescicovaginali o vescicorettali, le stenosi ureterali.

La terapia può essere solo sintomatica (antispastici, antiflogistici, anticolinergici); in caso di ematurie gravi può essere indicata l'irrigazione di formaldeide al 10% o anche l'embolizzazione dell'arteria ipogastrica. L'intervento risolutivo è, ovviamente, rappresentato solo dalla derivazione urinaria.

Cistite micotica

La c. da *Candida albicans* è una manifestazione molto rara ed è generalmente secondaria a un'infezione vaginale o a una micosi sistemica. Si determina, in genere, in individui diabetici o sottoposti a terapia antibiotica per lungo tempo, o immunocompromessi. La sintomatologia non si diversifica da quella di una c. batterica. Nella terapia, oltre gli agenti antifungini sistemici, tutti relativamente tossici, tipo l'anfotericina B, la 5-fluorocitosina e il ketoconazolo, possono essere utili l'alcalinizzazione delle urine e l'irrigazione locale (anche di anfotericina B).

Cistite da parassiti

Tra i numerosi parassiti patogeni dell'apparato urinario, quello che determina più frequentemente lesioni a carico della vescica è lo *Schistosoma haematobium* (bilharziosi vescicale o schistosomiasi [v.]). È un ospite naturale del bestiame, dei cani, dei gatti, e l'uomo è l'ospite definitivo. Questa malattia è endemica in zone dell'Africa, del Medio Oriente e del Sud-America e può colpire anche eventuali turisti che si bagnano in acque infette (presenza di larve cercarie). A livello vescicale, le uova (deposte dalle femmine ivi giunte con la circolazione sanguigna) determinano un'intensa

reazione infiammatoria responsabile della sintomatologia. Nella vescica le manifestazioni iniziali sono costituite da papule, tubercoli o noduli. Successivamente la mucosa può farsi pallida e anche ulcerarsi per la ridotta vascolarizzazione dovuta alla fibrosi perivascolare e all'endoarterite. Le uova calcifiche possono determinare anche le cosiddette «placche sabbiose» caratteristiche dell'infezione da *Schistosoma*. La persistenza di un'infezione da schistosoma nella vescica può indurre una metaplasia squamosa; ciò spiega la più alta incidenza di carcinoma squamocellulare nei soggetti colpiti dall'infezione. Nelle urine possono essere ritrovate le uova e, eventualmente, anche le larve.

La terapia medica si avvale del niridazolo e dell'icantone; l'intervento chirurgico è riservato alle complicanze della malattia: idroureteronefrosi, vescica retratta e cancro.

Sono state anche descritte c. da *Entamoeba histolytica* (v. AMEBIASI), da *Strongyloides stercoralis* e da *Echinococcus granulosus*.

Bibliografia

Botteux J. R., Conquy S., Boccon-Gibod L., *La cystite aigue et les autres maladies benignes de la vessie femmine*, in *Encyclopedie medico-chirurgicale. - Rein-Organes genito-urinaires*, 18223 B 20, 2-1986, Paris.

Dairiki Shortliffe L. M., Stamey T. A., *Infections of the Urinary Tract: Introduction and General Principles*, in *Campbell's Urology*, 1986, 5 ed., Saunders, Philadelphia, p. 738.

Dairiki Shortliffe L. M., Stamey T. A., *Urinary Infections in Adult Women*, in *Campbell's Urology*, 1986, 5 ed., Saunders, Philadelphia, p. 797.

Fourcade R. O., *Bilharziose uro-genitale*, in *Encyclopedie medico-chirurgicale. - Rein-Organes genito-urinaires*, 18232 A 10, 7-1982, Paris.

LUCIO MIANO E CARLO VICENTINI

CISTOSCOPIA [v. vol. IV, col. 52]

Fibrocistoscopia

L'esame endoscopico dell'apparato urinario basso mediante il comune cistoscopio rigido, anche se eseguito con tecnica corretta, è pur sempre, in particolare nel maschio, una manovra poco gradita. L'ipersensibilità del paziente e, talora, la necessità di rendere meglio esplorabili alcune zone della vescica, come la parete anteriore o la porzione superiore del collo, può rendere necessaria l'anestesia locoregionale o generale. Tali limiti hanno spinto, in questi ultimi anni, all'utilizzazione, anche nella diagnostica urologica, di strumenti flessibili. I risultati sono così soddisfacenti da far ritenere che presto tale modalità potrà porsi come una vera alternativa alla cistoscopia tradizionale.

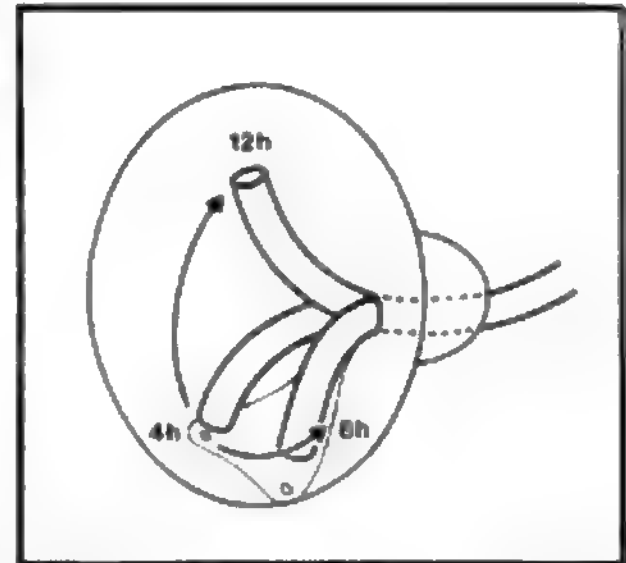
Strumentario

Nel cistouretroscopio flessibile (*fibrocistoscopio*) si distinguono 3 porzioni: l'impugnatura di regolazione, la guaina principale e il sistema di collegamento al generatore. Nell'impugnatura si riconoscono l'oculare, l'estremità prossimale del canale operativo e di irrigazione e la leva di comando per manovrare l'estremità distale della guaina. Quest'ultima, in resina sintetica, contiene elementi per la visualizzazione dell'immagine e per la conduzione della luce (entrambi in fibre ottiche), nonché un canale operativo. La guaina termina con la testa ottica alloggiata all'estremità distale pieghevole.

Lo strumento ha generalmente un calibro di 15-18 Charrière (Ch), una lunghezza di circa 45 cm e un canale operativo il più ampio possibile, e comunque tale da far passare accessori di almeno 5 Ch. L'ampiezza globale del ripiegamento delle fibre alla estremità distale deve essere dell'ordine di 200° per assicurare una buona retrovisione del collo vescicale.

Tecnica

Al paziente non si richiede nessuna particolare preparazione. L'esame dovrebbe essere iniziato preferibilmente a vescica vuota, con il paziente di sesso maschile in decubito supino; solo per la femmina è necessaria la consueta posizione ginecologica. Lo strumento sterile viene lubrificato

Fig. 1. Modalità di ispezione della vescica secondo piani sagittali e obliqui.

con un qualsiasi gel per tutta la lunghezza della guaina. Un'esecuzione corretta dell'esame richiede poche e semplici manovre. Si impugna lo strumento con una sola mano (generalmente la destra) indirizzando e sospingendo la testa ottica con il pollice e l'indice della mano controlaterale prima nel meato e poi nell'uretra, tenendo, nel maschio, fermo e disteso il pene con il terzo e quarto dito della stessa mano. L'uretra viene agevolmente percorsa ed esplorata sotto irrigazione continua di soluzione fisiologica. Lo sfintere striato uretrale può essere facilmente superato mantenendo lo strumento perfettamente al centro del lume uretrale.

La vescica viene esplorata con un riempimento di 100-150 ml, dapprima con un'ispezione generale (ricerca dei diversi punti di repere) e solo successivamente con una sistematica ricerca di eventuali lesioni. L'ispezione generale della vescica è agevolata da un'esplorazione sistematica per semipiani ottenuti ruotando lo strumento dalle ore 4 alle ore 8 in senso orario e dalle ore 8 alle ore 12 con una posizione fissa di ripiegamento (circa 90°) (fig. 1). Lo studio del collo per retrovisione si ottiene ripiegando al massimo la parte pieghevole e spingendo lo strumento fino al fondo della vescica. Tale manovra consente allo strumento ripiegato di scivolare sulla parete posteriore dell'organo fino a che la testa ottica viene a posizionarsi di fronte al punto

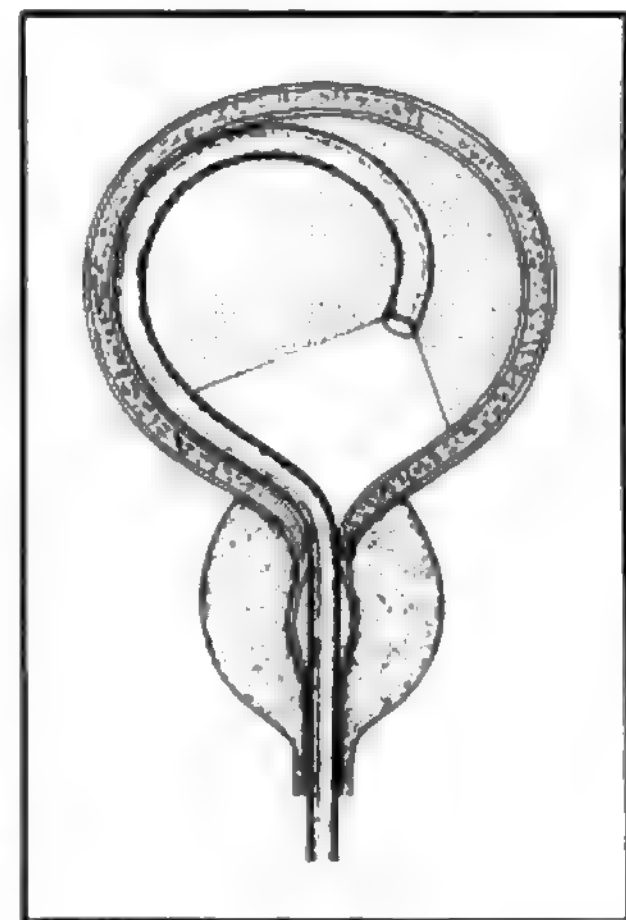



Fig. 2. Manovra per ottenere la retrovisione del collo vescicale.

d'entrata, cioè al collo della vescica, che appare quindi attraversato al centro dello strumento (fig. 2). Con un movimento di rotazione verso destra o sinistra si possono sorvolare gli osti ureterali e i due emitrigoni. Alla fine dell'esame lo strumento, sotto visione e irrigazione, viene ritirato fino al meato uretrale esterno.

In caso di urine torbide o ematiche la visione può essere poco nitida a causa del basso flusso di irrigazione del liquido di lavaggio, ma tale inconveniente può essere superato aumentando il flusso mediante una siringa oppure utilizzando un sistema di irrigazione a pompa. Il canale operativo consente, non solo l'esecuzione di un cateterismo ureterale, ma anche l'asportazione con strumento flessibile di piccoli corpi estranei e l'esecuzione di prelievi bioptici di aree sospette.

Microcistoscopia

La microcistoscopia è una tecnica endoscopica di recente impiego con la quale è possibile, utilizzando opportune lenti di ingrandimento, osservare la mucosa vescicale in rapporto a particolari strutturali non rilevabili con il comune esame cistoscopico.

Il microcistoscopio può essere utilizzato «a contatto» o «non a contatto» con l'urotelio. Nella prima condizione l'ingrandimento è maggiore, quindi si possono osservare *in vivo* dettagli tessutali e cellulari, particolarmente se l'esame è combinato con l'introduzione di blu di metilene in vescica (istologia di superficie *in vivo*).

Si introducono in vescica preventivamente 100-300 ml di una soluzione (0,1-0,2%) di blu di metilene e fisiologica (NaCl 0,9%) che devono essere mantenuti per almeno 5 min. Si effettua poi un lavaggio a bassa pressione per rimuovere il colorante in eccesso. Una notevole fissazione del colorante è stata riscontrata su frange di neoformazioni papillari. I tumori con più elevato grado di anaplasia cellulare si colorano più nettamente di quelli a basso grado. L'intensità della fissazione sembra essere dipendente dalla permeabilità di membrana delle cellule esposte al colorante.

Con il microcistoscopio non a contatto, invece, è consentita solo una visione panoramica della mucosa vescicale a modesto ingrandimento. Dall'esame si possono desumere particolari e ben definite informazioni valutando l'architettura vascolare e i dettagli nucleari sia nell'urotelio normale che in quello iperplastico e neoplastico.

Bibliografia

Bagley D. H., Huffman J. L., Lyon E. S., *Urologic Endoscopy. A Manual and Atlas*, 1985, Little, Brown, Boston.

Fowler C. G., *Brit. J. Urol.*, 1984, **56**, 304.

Le Duc A., *La fibroscopie en urologie, Encycl. Méd.-Chirurgical*, 1, 41162, Tecn. Chirurg. Urol., 7-1987.

LUCIO MIANO

CITOAFERESI

F. *cytaphérèse*. - I. *cytapheresis*. - T. *Cytoapheresis*. - S. *citoaféresis*.

SOMMARIO

Definizione

Con il termine di *citoaferesi*, si intende la raccolta selettiva di cellule a scopo trasfusionale o terapeutico, mediante separatore cellulare a flusso discontinuo e continuo (fig. 1). Compito della c. trasfusionale è la raccolta di piastrine (trombocitaferesi) o leucociti (leucaferesi) da donatore, mentre alla c. terapeutica compete la rimozione di eritrociti (eritrocitaferesi), piastrine, leucociti e cellule staminali (*stem-cell*-aferesi).

Citoaferesi trasfusionale

Trombocitaferesi

L'uso del separatore cellulare consente la raccolta da singolo donatore di non meno di 400 miliardi di piastrine totali, ma la ricerca tecnologica in tale settore si è molto sviluppata negli ultimi anni, principalmente in due direzioni:

a) la raccolta di concentrati piastrinici impoveriti di linfociti e privi di eritrociti;

b) l'incremento del numero di piastrine raccolte.

Lo sviluppo dell'ultima generazione di separatori cellulari (doppio stadio di separazione e piatto eccentrico) ha conseguito questi due obiettivi (fig. 2).

Numerosi AA. concordano sui risultati conseguiti, che si possono sinteticamente riassumere come segue:

a) la raccolta di piastrine mediante emaferesi è divenuta una pratica sicura e di applicazione routinaria;

b) la contaminazione linfocitaria è ridotta a 1×10^7;

c) la contaminazione eritrocitaria è assente;

d) la sicurezza per il donatore è massima (Hester *et al.*, 1979; Hester *et al.*, 1985; Am. Assoc. of Blood Banks, 1984).

Le indicazioni alla trasfusione piastrinica sono contenute nella tab. I.

Il calcolo della dose di piastrine da somministrare si effettua considerando le seguenti variabili:

a) recupero *in vivo* teorico;

b) incremento effettivo;

c) sopravvivenza piastrinica.

Il recupero *in vivo*, teoricamente previsto, delle piastrine trasfuse è espresso dalla formula: incremento di piastrine/mm³ =

$$\frac{\text{numero di piastrine trasfuse}}{\text{volume ematico paziente (in mm}^3\text{)}} \times \frac{2}{3}.$$

Il numero di piastrine trasfuse viene determinato con conteggio diretto sull'unità.

TAB. I. INDICAZIONI ALLA TRASFUSIONE PIASTRINICA

1) Trombocitopenia da ridotta produzione
- leucemia acuta o cronica
- infiltrazione midollare
- danno midollare da farmaci, compresa la chemioterapia

2) Trombocitopenia acuta
- trasfusioni multiple di sangue conservato
- porpora da farmaci
- porpora post-trasfusionale
- infezioni virali o batteriche

3) Terapia di emorragia grave o preparazione a intervento chirurgico in pazienti con patologie a consumo piastrinico
- porpora trombocitopenica idiopatica (ITP)
- trombocitopenia neonatale
- coagulazione intravascolare disseminata (CID)
- ipersplenismo

4) Piastrinopatie funzionali
- trombastenia
- *storage pool disease*
- sindrome di Bernard-Soulier
- uremia

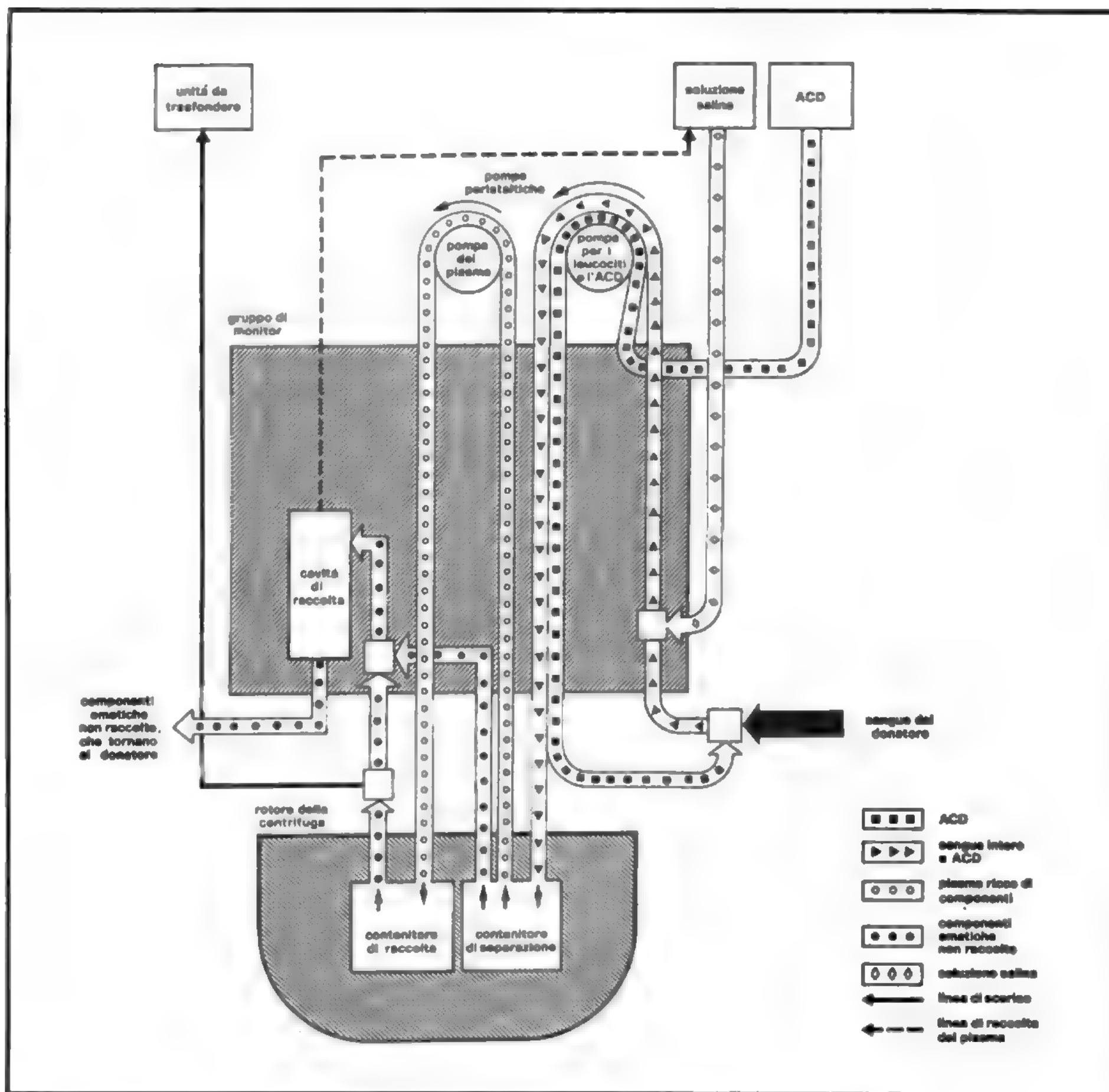



Fig. 1. Separatore cellulare a flusso continuo.

Un terzo delle piastrine viene sequestrato dalla milza non appena trasfuso e la quota aumenta in caso di splenomegalia.

L'incremento effettivo delle piastrine circolanti è espresso dalla formula:

incremento di piastrine/mm^3 = conteggio piastrine a 1 h dal termine della trasfusione − conteggio piastrine basali del paziente.

Nel caso di concentrati piastrinici freschi, l'incremento effettivo è normalmente pari al 50-60% dell'incremento teorico atteso.

Se l'incremento effettivo è nullo, o comunque inferiore al 30% dell'incremento teorico, e tale osservazione si ripete per almeno 3 volte, la trasfusione viene considerata inefficace e il paziente refrattario.

La sopravvivenza piastrinica in circolo viene valutata eseguendo un nuovo conteggio piastrinico a 24 h dal termine della trasfusione. In condizioni normali, la sopravvivenza media delle piastrine isologhe è di 4 giorni. Condizioni detrimentali, quali febbre, infezione, splenomegalia, farmaci, epatomegalia, coagulazione intravascolare disseminata (CID) e sepsi provocano una ridotta sopravvivenza piastrinica.

In media, in condizioni normali, un'unità di piastrine da c. determina un incremento di 30-50.000 piastrine/mm^3 (Hester *et al.*, 1985; Am. Assoc. of Blood Banks, 1984).

Una scarsa risposta postrasfusionale piastrinica può essere dovuta alle cause cliniche già precedentemente descritte, oppure a cause immunologiche, quali anticorpi panreattivi, anticorpi anti-HLA e alloanticorpi contro antigeni piastrinici propri (PL^A, PL^E, Ko).

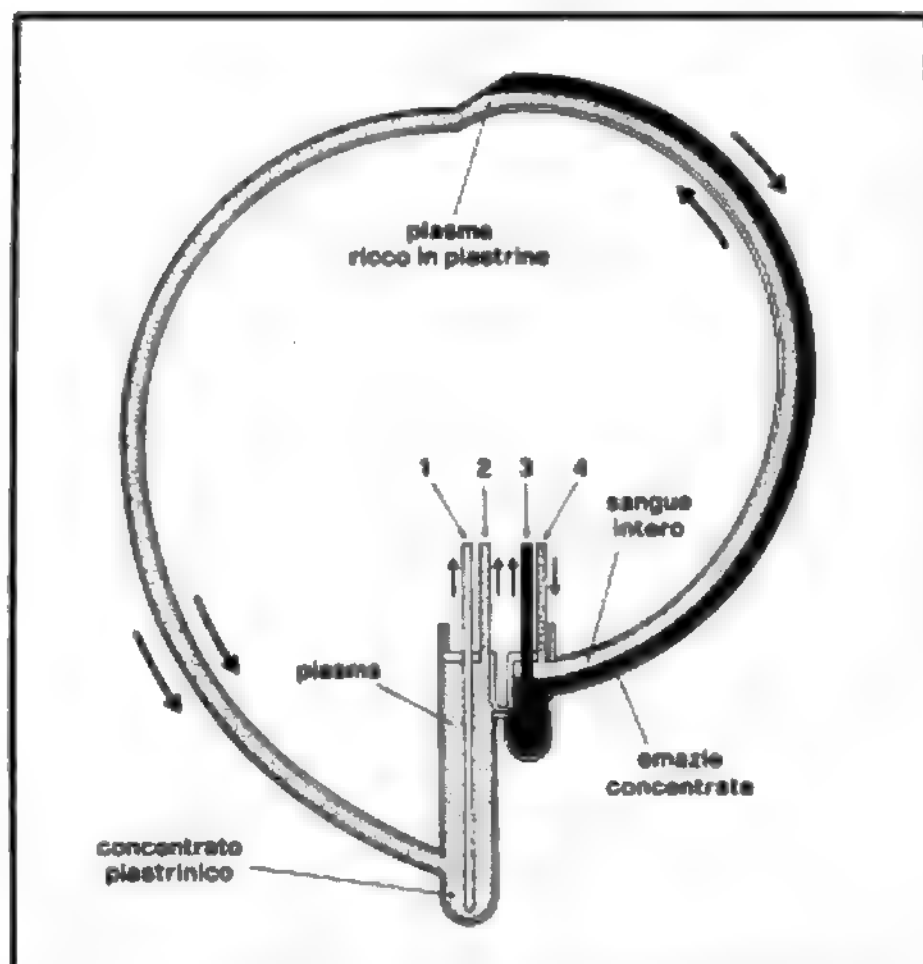



Fig. 2. Il nuovo sistema a doppio stadio (DUAL STAGE) ideato per la raccolta di concentrati piastrinici ad elevata purezza.

L'esecuzione della conta piastrinica a 1 h e a 24 h dal termine della trasfusione di concentrati piastrinici è utile per distinguere le varie cause di inefficacia. Nelle trombocitopenie da causa immunitaria e da ipersplenismo il recupero *in vivo* a 1 h è già notevolmente ridotto mentre le altre cause riducono la sopravvivenza piastrinica a 24 h senza alterare in modo significativo il recupero *in vivo* a 1 h.

Nei pazienti alloimmunizzati le piastrine isologhe trasfuse sono rapidamente distrutte da isoanticorpi. Un'alloimmunizzazione ad antigeni piastrinici può essere sospettata in caso di reazione brivido-ipertermia durante la trasfusione o in caso di persistenza delle manifestazioni emorragiche dopo la trasfusione: essa viene sospettata determinando il recupero *in vivo* effettivo delle piastrine trasfuse e diagnosticata mediante l'esecuzione *in vitro* di prove di microlinfocitotossicità.

In presenza di alloimmunizzazione documentata, è necessario ricorrere a donatori HLA-tipizzati e compatibili.

Le complicanze della trasfusione piastrinica sono riportate nella tab. II.

Leucaferesi

La raccolta di granulociti da donatore mediante i separatori cellulari ha costituito il primo stimolo all'evoluzione delle apparecchiature emaferetiche (Freireich *et al.*, 1965). Il primo separatore cellulare, infatti, venne messo a punto nel 1966 da un'*équipe* mista di ricercatori dell'IBM e del National Cancer Institute di Bethesda con lo specifico obiettivo di ottenere concentrati granulocitari da utilizzare nella terapia di supporto dei pazienti affetti da emopatie acute. I concentrati granulocitari da singolo donatore contengono non meno di 10 miliardi di granulociti totali: un aumento della resa finale può essere ottenuto mediante l'uso aggiuntivo di prodotti sedimentanti (idrossietilamido o gelatine), che favoriscono la proprietà eritrocitaria di formare *rouleaux*, e di premedicazione del donatore a base di steroidi.

TAB. II. COMPLICANZE DELLA TRASFUSIONE PIASTRINICA

1) Complicanze immediate
- brividi
- febbre
- reazioni allergiche
- shock
- infezione da agenti inquinanti (nelle piastrine conservate oltre 3 giorni)
- sindrome respiratoria
- GVDH (*Graft vs. Host Disease*)

2) Complicanze ritardate
- alloimmunizzazione anti-HLA
- alloimmunizzazione anti-antigeni piastrinici
- refrattarietà

3) Complicanze tardive
- epatite B
- epatite non-A, non-B
- citomegalovirosi infettiva
- mononucleosi infettiva
- malaria
- brucellosi
- sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS)

TAB. III. INDICAZIONI ALLA TRASFUSIONE DI GRANULOCITI

1) evidenza clinica e/o batteriologica di infezione
2) conta granulocitaria inferiore a 0.3×10^9/l
3) inefficacia della terapia antibiotica mirata per 48 h
4) pazienti con difetti funzionali dei neutrofili
5) pazienti con buona aspettativa di vita

TAB. IV. COMPLICANZE DELLA TRASFUSIONE DI GRANULOCITI

1) Complicanze immediate
- brividi
- febbre
- reazioni allergiche
- shock
- dispnea
- polmone da granulociti
- sindrome respiratoria acuta dell'adulto (ARDS)
- GVDH

2) Complicanze ritardate
- alloimmunizzazione antieritrocitaria
- alloimmunizzazione anti-HLA
- alloimmunizzazione anti-antigeni leucocitari

3) Complicanze tardive
- epatite B
- epatite non-A, non-B
- toxoplasmosi
- citomegalovirosi
- mononucleosi
- malaria
- brucellosi
- sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS)

Le indicazioni alla trasfusione di granulociti sono contenute nella tab. III.

L'efficacia della trasfusione granulocitaria è discussa soprattutto in relazione a due importanti aspetti:

a) alla concomitanza con la terapia antibiotica e antifungina;

b) alla dose terapeutica ottimale.

La dose terapeutica ottenibile da donatore è sicuramente inferiore alle esigenze di un paziente adulto, in quanto è almeno 10 volte inferiore al *turnover* fisiologico dei granulociti. Al contrario, tale dose è ottimale per i pazienti in età pediatrica, nei quali è possibile mantenere la conta granulocitaria stabilmente attorno a $1,5 \times 10^9/l$. A conferma di tali osservazioni, la trasfusione granulocitaria ha conseguito risultati ottimali nei pazienti pediatrici.

La trasfusione preventiva di granulociti è stata totalmente abbandonata, in quanto espone il paziente a rischi trasfusionali, non bilanciati da una riduzione degli episodi infettivi e da una migliore sopravvivenza.

Le complicanze della trasfusione granulocitaria sono presentate nella tab. IV.

Citoaferesi terapeutica

La c. terapeutica si pone generalmente uno di questi 3 obiettivi:

a) rimuovere cellule anormali come cellule drepanocitiche o di Sézary;

b) ridurre un numero eccessivo di cellule;

c) modificare la risposta immune abnorme o anormale, alterando i meccanismi di controllo della regolazione cellulare immune.

I tipi di cellule che si possono rimuovere mediante la tecnica di c. sono i seguenti: *a*) eritrociti (eritrocitaferesi); *b*) leucociti (leucaferesi); *c*) linfociti (linfocitaferesi); *d*) piastrine (trombocitaferesi); *e*) cellule staminali (*stem-cell*-aferesi).

Eritrocitaferesi

La rimozione di eritrociti viene utilizzata come misura terapeutica o profilattica principalmente in pazienti affetti da drepanocitosi o poliglobulia (Charache, 1974). Nel caso della drepanocitosi, l'eritrocitaferesi è accompagnata dalla sostituzione con eritrociti normali e la procedura comporta una rapida e drastica riduzione del livello di HbS (dal 50 al 90%).

Le indicazioni consolidate all'uso di tale trattamento, non scevro da rischi trasfusionali, sono da identificare nella terapia delle manifestazioni acute, quali crisi dolorose intrattabili, sindromi polmonari acute, priapismo, occlusioni arteriose retiniche e colestasi intraepatica. La risposta clinica di tali pazienti è generalmente rapida e comporta una risoluzione progressiva della fase acuta di malattia.

Un importante ruolo dell'aferesi eritrocitaria è stato individuato anche nel trattamento preventivo di pazienti con drepanocitosi in corso di gravidanza o in previsione di intervento chirurgico in anestesia generale.

Una riduzione degli aborti spontanei, della morbilità e mortalità, sia materna che perinatale, e delle complicanze intra- e postoperatorie relative all'ipossia da anestesia generale è stata riportata da numerosi gruppi (Charache, 1974).

L'eritrocitaferesi viene utilizzata in alternativa al salasso manuale nella terapia delle iperglobulie gravi. In tali condizioni cliniche, principalmente se accompagnate da manifestazioni trombotiche evolutive o in previsione di interventi chirurgici urgenti, è possibile ottenere rapidamente e con sicurezza una rimozione ottimizzata di eritrociti con ripristino del volume (emodiluizione isovolemica), una riduzione drastica della viscosità ematica totale e un miglioramento degli scambi gassosi e della perfusione tessutale.

Altre applicazioni dell'eritrocitaferesi sono state descritte nella terapia della malaria, della babesiosi e della porfiria (in associazione al *plasma-exchange*).

I rischi trasfusionali (malattie infettive, alloimmunizzazione e accumulo di ferro) connessi con l'applicazione dell'eritrocitaferesi sconsigliano l'adozione di un programma cronico di trattamento, restringendone le indicazioni alla terapia delle fasi acute di malattie non responsive ai comuni presidi.

Leucaferesi

I primi studi sulla leucaferesi terapeutica sono stati condotti in leucemie mieloidi croniche (LMC) e hanno dimostrato la possibilità di rimuovere elevate quantità di leucociti in tali pazienti. Una singola procedura generalmente riduce la conta leucocitaria del 30-50% e ripetute sedute comportano anche una riduzione evidenziabile di epatospleno- e adenomegalie.

La leucaferesi rappresenta una forma consolidata di trattamento per quella limitata popolazione di pazienti con leucemia acuta o cronica e conta periferica abnormemente elevata. I leucociti abnormi, essendo dotati di una ridottissima elasticità, interferiscono con il flusso ematico cerebrale e polmonare, creando il cosiddetto *leucostatic sludging*, con intasamento del microcircolo. Quando il leucocrito eccede il 20%, è stato osservato un aumento grossolano della viscosità ematica, ancora più evidente a livello del microcircolo. Gli aggregati di blasti occludono i piccoli vasi in molti organi provocando microtrombosi disseminate.

In leucemie iperleucocitiche, inoltre, la distruzione rapida dei leucociti in seguito a chemioterapia può causare disturbi metabolici, quali iperkaliemia e nefropatia uratica. Anche se non è possibile stabilire un livello oltre il quale il paziente è da considerarsi «a rischio», appare opportuno consigliare la seguente strategia terapeutica: *a*) sotto i 100.000 leucociti/mm³ la leucaferesi è opinabile; *b*) fra 100.000 e 200.000 leucociti/mm³ la leucaferesi deve essere eseguita; *c*) oltre 200.000 leucociti/mm³ e nei pazienti con segni o sintomi a livello polmonare o cerebrale, la leucaferesi deve essere immediatamente eseguita (Hester *et al.*, 1982; Lichtman e Rowe, 1982).

La leucaferesi è stata inoltre utilizzata nel trattamento di pazienti selezionati con sindrome di Sezary e con leucemia tipo *hairy cell*. I pazienti hanno dimostrato una significativa e prolungata remissione clinica, quando la leucaferesi è stata utilizzata sia da sola che in combinazione con una chemioterapia a basse dosi.

Linfocitaferesi

La rimozione terapeutica di linfociti è stata impiegata nelle malattie in cui i linfociti si accumulano in una o più sedi anatomiche e appaiono direttamente coinvolti nel processo morboso.

Studi di linfocitaferesi nell'artrite reumatoide e nel trapianto renale indicano che occorre rimuovere almeno 30-50 miliardi di linfociti per ottenere una linfocitopenia e l'immunosoppressione. Nei pazienti con artrite reumatoide, la linfocitaferesi ha ridotto il numero dei linfociti periferici di circa il 60% e tale riduzione si è protratta per circa 12 mesi.

La riduzione più marcata risulta a carico dei linfociti T ed è accompagnata da un'alterazione della risposta linfocitaria ad agenti mitogeni e della reattività cutanea (Karsh *et al.*, 1981). La linfocitaferesi è stata utilizzata nella terapia dell'artrite reumatoide, della sclerosi multipla e del rigetto di trapianto d'organo (Karsh *et al.*, 1981; Giordano *et al.*, 1982; Darr *et al.*, 1982).

Al momento attuale, non esistono studi conclusivi sull'efficacia di tale trattamento, anche se alcuni *trials* assegnano un importante ruolo alla rimozione linfocitaria nella strategia terapeutica di tali condizioni cliniche.

Trombocitaferesi

La rimozione di piastrine consente una riduzione rapida del 30-50% della conta periferica e trova indicazione come terapia di supporto nei pazienti con condizioni mieloproliferative e con emorragia o trombosi attribuibili alla piastrinosi.

Anche in tali situazioni, la c. è indicata come terapia d'urgenza di una fase acuta della malattia, mentre non trova indicazione nella strategia terapeutica a lungo termine di tali pazienti.

La trombocitaferesi profilattica, infine, deve essere utilizzata solo in previsione di un importante intervento chirurgico in pazienti con conta piastrinica superiore ai 2 milioni/mm³ (Wu, 1978; Taft *et al.*, 1977).

Stem-cell-aferesi

Numerosi AA. hanno dimostrato che le cellule staminali pluripotenti sono normalmente presenti nel sangue periferico e che possono essere raccolte mediante emaferesi, in quanto contenute all'interno della popolazione mononucleata. Una normale c. della durata di 3-4 h comporta la raccolta di almeno 10 miliardi di cellule mononucleate e di circa il 10% della dose di CFU-C (*Colony Forming Unit-Culture*, Unità Formatrici di Colonia in Coltura [v. MIDOLLO OSSEO, tab. III; IX, 1286]) ottenute da un espianto midollare eseguito in anestesia generale.

Successive ricerche hanno dimostrato che la chemioterapia intensiva è accompagnata da un rilevante *overshoot* (iperproduzione) di CFU-C con *cloning efficiency* (capacità di produrre cloni) aumentata da 5 a 20 volte. Sulla base di tali osservazioni, 4-6 procedure di *stem-cell*-aferesi adeguatamente programmate, in relazione allo schema chemioterapico aplastizzante utilizzato, sono sufficienti a raccogliere il numero di CFU-C necessarie all'esecuzione del trapianto di midollo (Richman *et al.*, 1976).

A tutt'oggi, diverse centinaia di pazienti sono stati sottoposti a *stem-cell*-aferesi autologa con successivo trapianto: i risultati conseguiti sono sostanzialmente sovrapponibili a quelli ottenuti mediante il metodo tradizionale.

La procedura di *stem-cell*-aferesi si rivela estremamente promettente per l'attuazione di programmi di autotrapianto midollare in pazienti affetti da emopatie o neoplasie maligne.

Conclusioni

La c. trasfusionale e terapeutica è diventata un'arma terapeutica importante e indispensabile nella medicina moderna.

Nella maggior parte dei casi, la c. viene utilizzata come una forma aggiuntiva di terapia in una fase acuta di malattia. L'uso cronico di tale procedura non si è rivelato utile, in quanto, generalmente, l'emaferesi non agisce sulle cause della malattia, ma sugli effetti a rilevanza clinica.

Gli studi controllati in corso o in programmazione consentiranno di definire meglio il futuro ruolo di tale tecnica, così come le imminenti evoluzioni tecnologiche la renderanno sempre più selettiva e, quindi, efficace.

Bibliografia

American Association of Blood Banks, *Standards for Blood Banks and Transfusion Services*, 1984, 11 ed., Washington.
Charache S., *Arch. Intern. Med.*, 1974, **133**, 698.
Darr F. W., McCurdy P. R., Helfrich G. B., *Plasma Ther. Transf. Technol.*, 1982, **3**, 423.
Epstein R. B., Sarpel S. C., *Exp. Hematol.*, 1979, **7**, Suppl. 5, 125.
Freireich E. J., Judson G., Levin R. H., *Cancer Res.*, 1965, **25**, 1516.
Giordano G. F., Masland W., Ketchel S. J., *Plasma Ther. Transf. Technol.*, 1982, **3**, 417.
Hester J. P., Kellog R. M. *et al.*, *Blood*, 1979, **54**, 254.
Hester J. P., McCredie K. B., Freireich E. J., *Transfusion*, 1982, **22**, 305.
Hester J. P., Kellog R. M. *et al.*, *J. Clin. Apheresis*, 1985, **2**, 224.
Karsh J., Klippel J. H., Plotz P. H., *Arthritis Rheum.*, 1981, **24**, 867.
Lichtman M. A., Rowe J. M., *Blood*, 1982, **60**, 279.
Richman C. M., Weiner R. S., Yankee R. A., *Blood*, 1976, **47**, 1031.
Taft E. G., Babcock R. B., Schafman W. B., *Blood*, 1977, **50**, 927.
Wu K. K., *Ann. Intern. Med.*, 1978, **88**, 7.

PIER MARIA FORNASARI

CITOCROMOSSIDASI [v. vol. IV, col. 85]

Introduzione

Non vi è dubbio che, fra tutti i citocromi (v.), il complesso della citocromossidasi, ha ricevuto, in questo ultimo decennio, una grande attenzione da parte di ricercatori, fra cui si notano biochimici di indiscussa autorità. Si può facilmente prevedere che tale esplosione di interesse scientifico continui, anche se informazioni di notevole importanza sono già state ottenute.

La ragione di questo rinnovato interesse per uno degli enzimi più importanti per le cellule, si può spiegare con il fatto che le attuali preparazioni del complesso enzimatico sono certamente più pure di quelle del passato. Ciò ha permesso di eliminare artefatti e di cominciare ad analizzare il rapporto fra la struttura dell'enzima e il suo meccanismo d'azione.

Struttura della citocromossidasi

La c. mitocondriale delle cellule degli eucarioti, isolata e purificata, risulta composta da parecchie subunità (XII-XIII). Di queste, le 3 maggiori (I, II, III) vengono codificate dal DNA mitocondriale e sintetizzate nei mitocondri; le altre, invece, derivano dal nucleo della cellula. I p.m. delle subunità I, II, III, sono, rispettivamente, 57, 26 e 30 kd. Assumendo un rapporto molare di 1:1 fra i 12-13 polipeptidi che formano il monomero della c., il p. m. si aggira intorno a 200 kd. Il fatto che, in soluzione con detergenti, l'enzima privato della subunità III sia allo stato monomerico, mentre la molecola nativa è un dimero stabile, di massa molecolare attorno a 350 kd, indica che la subunità III controlla le interazioni fra le varie subunità che entrano a far parte del complesso enzimatico, svolgendo quindi una funzione regolatrice della sua attività.

La combinazione di tecniche biochimiche e biofisiche ha permesso di analizzare, a bassa risoluzione, la struttura quaternaria della c. animale. La conformazione della molecola allo stato di dimero, presente nelle membrane mitocondriali, viene rappresentata come una Y, di cui la parte inferiore è nel citoplasma, mentre le 2 braccia sono immerse nel foglietto lipidico della membrana mitocondriale interna. Pertanto, il contatto fra i monomeri avverrebbe solo attraverso la sezione inferiore, rivolta al citoplasma. Le parti transmembrana dell'enzima sono organizzate come due gomitoli di proteine con struttura ad α-elica che occupano lo strato lipidico della membrana.

Una di queste proteine partecipa alla formazione del canale che permette l'eiezione dei protoni (probabilmente la subunità III).

L'enzima contiene 4 gruppi prostetici: 2 gruppi di eme a (i citocromi a e a_3) e 2 atomi di rame (CuA e CuB). Due di questi centri metallici, l'eme a del citocromo a e il rame CuA, vengono ridotti dal citocromo c, mentre gli altri due (l'eme a del citocromo a_3 e il rame CuB) catalizzano la parte della reazione che si traduce nel legame con l'ossigeno e la sua riduzione.

Secondo Wikstroem, il ferro del citocromo a_3 e il rame

CuB si trovano a una distanza che permette l'allogamento della molecola dell'O_2.

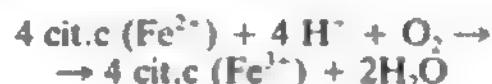
Quindi, il sito rappresentato dall'eme a e dal CuA è il sito che accetta il primo paio di elettroni: il loro potenziale è di 250 mV. L'eme a_3 e il rame CuB formano un centro di potenziale più elevato, pari a 350 mV.

Anche i lavori più recenti suggeriscono che i 2 eme a siano localizzati nella subunità I. I dati finora riportati indicano che l'eme a sia legato alla parte proteica mediante 2 residui di istidina, mentre l'eme a_3 con un solo residuo.

Il sito di legame ad alta affinità per il citocromo c si trova nella regione dell'enzima rivolta al citosol. Il citocromo c che prende contatto con la c. può essere sia quello legato alla membrana mitocondriale interna sia quello libero nello spazio fra le due membrane. Quest'ultimo può accettare elettroni dal citocromo b_5 della membrana mitocondriale esterna, che viene a sua volta ridotto dal NADH del citosol, mediante una NADH-citocromo b_5-reduttasi. La conseguenza di questa topologia enzimatica nelle due membrane mitocondriali è che la c. può ossidare sia il NADH del citosol che quello delle deidrogenasi mitocondriali.

Meccanismo di reazione della pompa elettronica

L'enzima, un complesso metalloproteico contenente ferro eminico, rame, zinco e magnesio, catalizza l'ossidazione del citocromo-c-ridotto (Fe^{2+}), mediante la rimozione di un elettrone e la riduzione dell'ossigeno molecolare a H_2O da parte di 4 protoni e 4 elettroni:

$$4\ \text{cit.c}\ (Fe^{2+}) + 4\ H^+ + O_2 \rightarrow$$
$$\rightarrow 4\ \text{cit.c}\ (Fe^{3+}) + 2H_2O$$

Si tratta di un passaggio di elettroni la cui sequenza è la seguente:

1) gli elettroni entrano nel complesso enzimatico della c. attraverso il citocromo a, che quindi è il primo composto a essere ridotto;

2) il citocromo a è in rapido equilibrio con il CuA, che è quindi il secondo elemento di raccolta del flusso elettronico;

3) la completa riduzione dell'enzima mediante captazione di elettroni da parte del citocromo a_3 e del rame CuB coincide con la fissazione dell'O_2 molecolare. Anzi la velocità di trasferimento degli elettroni dal citocromo a al citocromo a_3 è grandemente accelerata dalla presenza dell'ossigeno. Questo fa intravedere un effetto allosterico dell'O_2 sul complesso enzimatico, per cui la parte di questo rivolta all'O_2 controlla la velocità di riduzione della parte rivolta al citocromo c ridotto.

La cooperatività si spiega con il fatto che l'eme a, l'eme a_3 e il rame CuB sono tutti legati a strutture elastiche a elica delle proteine che permeano la membrana a tutto spessore.

Queste strutture ad α-elica si comportano come le barre meccaniche delle classiche macchine.

Ogni trasferimento di elettroni dall'eme a all'ossigeno produce un certo movimento di elica su elica, di rotazione su traslazione: anche la pompa protonica sarebbe legata a questo movimento.

Meccanismo d'azione della pompa protonica

Dopo molte incertezze, è oggi quasi universalmente accettato che la c. sia una pompa protonica, nel senso che, accanto al trasporto di elettroni, catalizza anche l'eiezione di protoni.

In questo modo la c. contribuisce a mantenere un gradiente di protoni a livello mitocondriale, necessario alla sintesi di ATP (v. FOSFORILAZIONE OSSIDATIVA). Il meccanismo di funzionamento di questa pompa protonica è ancora sconosciuto, anche se diversi dati sperimentali, offerti dalle ricerche biochimiche e dalle misurazioni biofisiche, inducono a ritenere che detta pompa sia l'espressione delle modificazioni cicliche di un gruppo di segmenti a elica che legano l'eme a_3, il rame CuB e l'eme a. I metalli Fe e Cu subiscono un continuo ciclo di ossidoriduzioni, aperto dal legame con l'O_2 e concluso con la formazione di acqua.

Le modificazioni allosteriche sono responsabili della formazione di canali per il passaggio di protoni. Sono modificazioni conformazionali di un complesso enzimatico incastonato nella membrana dei mitocondri, in cui, come in una vera pompa meccanica per l'acqua, protoni vengono travasati da un lato all'altro della membrana.

È chiaro che, visto in questo modo, l'enzima risulta essere una pompa sia elettronica sia protonica e che un movimento trascina l'altro. I due movimenti sarebbero accoppiati grazie alle modificazioni conformazionali di segmenti a elica delle proteine dell'enzima nella membrana.

Questo modo di vedere considera le proteine con struttura a elica come giunti meccanici, tanto che si sta introducendo il concetto di strutture allodinamiche, superando così il limite del vecchio termine *allosteriche*.

Bibliografia

Bernardi P., Azzone G. F., *J. Biol. Chem.*, 1981, **256**, 7187.
Brunori M., Wilson T., *TIBS*, 1982, 7, 295.
Brunori M., Antonini G., Malatesta F. *et al.*, *Eur. J. Biochem.*, 1987, **169**, 1.
Capaldi R. A., Malatesta F., Darley-Usmar V. M., *Biochim. Biophys. Acta*, 1983, **726**, 135.
Colowick S. P., Nathan O. K., *Methods in Enzymology, Cyt. Oxidase*, vol. 126, 1986, Academic Press, New York, pp. 13-173.
de Bernard B., *Enciclopedia Medica Italiana*, vol. IV (coll. 85-90), 1975, USES, Firenze.
Merle P., Kadenbach B., *Eur. J. Biochem.*, 1980, **105**, 499.
Saraste M., *TIBS*, 1983, **8**, 139.
Williams R. J. P., *FEBS Lett.*, 1987, **226**, 1.

BENEDETTO DE BERNARD

CITODIAGNOSTICA

F. *cytodiagnostique*. - I. *cytodiagnosis*. - T. *Cytodiagnostik*. - S. *citodiagnóstico*.

SOMMARIO

Introduzione

Se la citologia è la branca delle scienze che studia la cellula sotto il profilo morfologico e funzionale, la citopatologia diagnostica, o citodiagnostica, è quella branca dell'anatomia patologica che valuta — con l'ausilio di tecniche diverse — le alterazioni delle cellule di vari organi e apparati al fine di identificare l'entità morbosa da cui è affetto il paziente. Tra queste entità hanno una posizione di particolare rilievo le neoplasie maligne, e in parte anche quelle benigne, ferma restando la potenzialità della citopatologia di identificare alcune malattie non neoplastiche. Il materiale citologico da esaminare può essere costituito da cellule esfoliate spontaneamente (per es., il cosiddetto secreto

vaginale, i versamenti) o da cellule attivamente asportate mediante spatolamento o spazzolamento (ad es., citologia endoscopica) o per mezzo di aspirazione con ago sottile. Le cellule richiedono immediati provvedimenti per la loro conservazione, che comprendono l'effettuazione dello striscio in strato monocellulato, la fissazione, per lo più in etanolo 95° o con fissativo a getto, ovvero la conservazione in particolari liquidi o a particolari temperature. A parte l'evenienza rara dell'esame a fresco, la tappa successiva consiste nella visualizzazione delle cellule, solitamente mediante colorazioni panottiche, tra le quali sono di largo impiego il metodo di Papanicolaou e quello secondo May-Grünwald Giemsa (MGG). Il metodo di Papanicolaou consta di una colorazione nucleare con ematossilina e di colorazioni citoplasmatiche con orange G (*gelb*) e con una miscela denominata EA e costituita da verde luce SF ed eosina giallastra. I coloranti componenti del MGG sono l'eosina e il blu di metilene per il May-Grünwald e l'azzurro II di metilene e l'eosina per il Giemsa. La presenza di metanolo consente di evitare la fissazione preliminare. Altre colorazioni di interesse citologico sono: il *metodo di Shorr*, utilizzato soprattutto per la citologia ormonica; la colorazione all'*ac. periodico Schiff* (PAS) per le mucine neutre (glicoconiugati), ovvero per il glicogeno qualora sia preceduta da digestione con diastasi; la colorazione all'*alcian blu* per i mucopolisaccaridi acidi; la colorazione all'*oil red O* per i grassi neutri e la colorazione con il *blu di metilene* come metodo rapido di orientamento.

Durante le ultime due decadi anche la citopatologia ha subito profondi cambiamenti tendenti ad allontanarla dall'opinabilità per renderla uno strumento diagnostico scientificamente e clinicamente utile e affidabile: tra tali cambiamenti spiccano i seguenti.

1. L'abolizione della classificazione di Papanicolaou e sue modificazioni successive e l'introduzione della terminologia e classificazioni in uso per l'istopatologia con particolare riferimento alle neoplasie.

2. L'introduzione di nuovi metodi di prelievo che, consentendo un controllo visivo diretto (endoscopia) o indiretto (tecniche di immagine radiologiche) hanno reso la significatività del campione pressoché costante. La continua ricerca di perfezionamenti è particolarmente evidente nell'ambito dell'aspirazione con ago sottile (AAS), per la quale vengono proposti continuamente nuovi aghi e tecniche di fissazione atti a consentire prelievi più abbondanti e indagini aggiuntive utili ai fini diagnostici.

3. L'introduzione di nuove metodiche integrate con quelle tradizionali e volte a obbiettivare il più possibile le diagnosi, quali la citometria a flusso, l'ultrastruttura, l'immunoistochimica e l'ibridazione *in situ*.

4. L'applicazione di parametri obiettivi per l'interpretazione e la significatività dei risultati citologici. La *sensibilità* (veri positivi: veri positivi + falsi negativi [FN]) indica la probabilità della metodica di accertare una lesione maligna, e il suo valore è determinato dai falsi negativi; la *specificità* (veri negativi: veri negativi + falsi positivi [FP]) indica la probabilità della metodica di confermare l'assenza di malignità, e il suo valore è determinato dai FP; il *valore predittivo per i risultati positivi* (veri positivi: veri positivi + FP) indica la probabilità della metodica di accertare una diagnosi corretta, e il suo valore è determinato dai FP. L'*efficienza* o *accuratezza* (veri positivi + veri negativi/veri positivi + FP + veri negativi + FN) indica la percentuale di risultati esatti, sia positivi che negativi, sul totale dei risultati, e quindi riassume il valore della metodica.

La misurazione del DNA nei tumori umani. – La citometria a flusso può essere usata per determinare obbiettivamente e velocemente il contenuto di DNA e il numero di cellule in fase S e G_2 del ciclo; infatti, in 1 sec possono essere analizzate 1000 cellule. Un contenuto nucleare abnorme di DNA (aneuploidia) è riscontrabile nel 75% circa dei carcinomi solidi umani e ciò viene ritenuto indice sicuro di malignità, anche se recentemente aneuploidia è stata segnalata in alcune lesioni premaligne nonché benigne. Inoltre, poiché l'indice di proliferazione cellulare è spesso più elevato nelle lesioni maligne rispetto alle benigne, il numero di cellule in fase S e G_2 può essere di aiuto nel distinguere i tumori benigni dai maligni.

Al momento attuale, la misurazione del contenuto di DNA viene considerata un parametro prognostico essendo stata riportata una sopravvivenza maggiore per i pazienti con tumori a contenuto di DNA risultato diploide. Esistono tuttavia ancora incertezze sull'interpretazione e il significato clinico della diploidia di una neoplasia. Il termine, di per sé, indicherebbe un tumore composto da cellule con 46 cromosomi di aspetto normale, ma le caratteristiche cromosomiche sono al momento note solo per alcuni tumori solidi. Inoltre, sono pochi i tumori umani maligni veramente diploidi, cioè con normale numero e conformazione dei cromosomi. Il termine *diploide* non è quindi applicabile in senso stretto ai tumori umani, per i quali sembra più appropriato il termine di *range* diploide. Analisi retrospettive e prospettiche hanno dimostrato che tumori con contenuto di DNA vicino al diploide hanno andamento diverso da quelli non diploidi o aneuploidi, che possono essere sia ipo- sia iperdiploidi. L'evidenza è particolarmente indicativa per i tumori della vescica e prostata e poco consistente per quelli della tiroide. Tuttavia va ricordato che questo parametro prognostico non sempre si correla con altri, quali il grado o lo stadio, e che da solo non sembra essere sufficientemente predittivo.

Citologia esfoliativa

È il tipo di citologia di più immediata e facile applicabilità per la semplicità di raccolta del materiale e lo scarso disturbo che arreca al paziente. La sua conclusività diagnostica in campo oncologico è limitata in quanto, salvo poche eccezioni (ad es., versamenti), costituisce per lo più una diagnosi di segnalazione cui fa seguito la biopsia diagnostica.

Cervice uterina

La cervice uterina è la sede d'elezione per effettuare citologia esfoliativa, a scopo diagnostico in pazienti sintomatiche e a scopo di *screening* in pazienti asintomatiche, per l'identificazione del *carcinoma spinocellulare* del collo dell'utero. Questo tumore costituisce oltre il 90% delle malignità epiteliali riscontrate in questa sede ed è preceduto da lesioni precorritrici suscettibili di diagnosi citologica. Queste lesioni, definite con il termine *displasia*, intesa come disordine maturativo e strutturale dell'epitelio e graduata in *lieve*, *moderata* e *grave*, sono state più recentemente ridefinite con quello di *neoplasia intraepiteliale cervicale* (CIN: *cervical intraepithelial neoplasia*), pure graduata in 3 livelli crescenti di gravità, di cui il III è sostanzialmente comprensivo della displasia grave e del carcinoma spinocellulare *in situ*. La scarsa riproducibilità diagnostica, sia istologica che citologica, è alla base dell'accorpamento di displasia grave e carcinoma *in situ* nella CIN III, mentre una differente interpretazione biologica e di storia naturale è alla base dei due sistemi di nomenclatura. Il primo sistema presuppone, infatti, un passaggio obbligato attraverso il carcinoma *in situ* nell'evoluzione delle displasie verso il carcinoma invasivo, mentre il secondo prevede che questa evoluzione possa avvenire a partire da tutti i gradi di CIN.

Questa nuova interpretazione delle lesioni precorritrici, assieme all'introduzione e diffusione dell'esame colposcopico, ha sensibilmente modificato il trattamento della CIN. Attualmente la scelta del trattamento è infatti più in funzione della sede e dell'estensione della lesione che del grado di CIN. Anche per gradi elevati di CIN (grado III) il trattamento sarà conservativo (diatermocoagulazione, laser) quando la sede ed estensione della lesione sono colposcopicamente controllabili, mentre la conizzazione è riservata ai casi con estensione al canale cervicale (colposcopicamente non visibile). V. UTERO.

Il materiale citologico cervicale viene ottenuto mediante spatolamento dell'esocervice e abrasione con spazzola o tampone dell'endocervice avendo cura di campionare l'intera zona di trasformazione, che è la sede elettiva d'insorgenza del carcinoma spinocellulare e che tende a risalire in età postmenopausale. L'adeguatezza dello striscio cervicovaginale è in genere indicata dalla presenza di cellule cilindriche endocervicali o di cellule pavimentose metaplastiche. La colorazione elettiva è il metodo di Papanicolaou, che consente la visualizzazione dei dettagli nucleari e la distinzione dei gradienti di basofilia e acidofilia (cheratinizzazione) citoplasmatica.

La classificazione di Papanicolaou in 5 classi, che esprimevano gradienti di certezza diagnostica tra la normalità e la neoplasia maligna invasiva, è stata ormai definitivamente sostituita dalla terminologia istopatologica.

Le cellule da CIN presentano alterazioni nucleari, con irregolarità nella distribuzione della cromatina, e citoplasmatiche, nonché aumento progressivo del rapporto nucleocitoplasmatico e aspetto immaturo della cellula, con nucleoli puntiformi specie in corso di CIN III (fig. 1, a *sinistra*). Le dimensioni del nucleolo tendono ad aumentare con l'avvento dell'invasione, durante la quale le cellule epiteliali pavimentose riacquistano aspetti più differenziati (fig. 1, *al centro*).

Gli attuali orientamenti in tema di applicazione della citologia cervicovaginale alla diagnosi precoce del cervicocarcinoma prevedono il coinvolgimento delle donne residenti in aree geografiche definite, in età tra i 25 e 60 anni. Le donne in età superiore possono essere esaminate se non si sono mai sottoposte a tale esame. È consigliabile la ripetizione del primo esame, anche se negativo, entro 1 anno, data la falsa negatività valutabile intorno al 30%, constatata in più indagini e legata, sia a prelievi inadeguati (13%), sia a letture imprecise (17%). La periodicità ottimale in termini di costo/beneficio è quella triennale, che consente di ridurre i tumori invasivi dell'80-90%, riconoscendo la presenza di cellule da CIN. L'applicazione di appropriati controlli di qualità a livello di prelievo, colorazione e lettura dei preparati, la correlazione citoistologica e il controllo nel tempo (*follow-up*) sono le uniche salvaguardie contro le false negatività, mentre le false positività sono quasi trascurabili.

Data la frequente difficoltà a distinguere alterazioni citopatiche da HPV da alterazioni da CIN I, e il ruolo etiologico preminente del HPV nella genesi del cervicocarcinoma è opportuno sottoporre a colposcopia le donne con alterazioni citologiche da HPV.

Del comportamento imprevedibile della CIN II comprendente la regressione, la persistenza e la progressione, rispettivamente del 50, 20 e 30%, viene attualmente considerato responsabile soprattutto il tipo di HPV coinvolto, oltre a numerosi altri cofattori, quali le abitudini di vita (fumo di sigaretta), caratteri immunitari, ormonali, etc. Sono infatti i tipi HPV 6 e 11 a causare più frequentemente infezioni con scarsa tendenza alla trasformazione maligna in contrapposizione ai tipi 16 e 18. La presenza di DNA-HPV tipospecifico è stata dimostrata in forma episomale extragenomica nelle infezioni e in forma integrata nei carcinomi invasivi.

Il periodo di latenza tra infezione virale da HPV e insorgenza del carcinoma è valutato in 1 o 2 decenni. Trova riscontro nell'ipotesi etiologica virale del cervicocarcinoma l'osservazione che i due maggiori fattori di rischio sono l'età del primo rapporto sessuale e il numero dei *partners* per il possibile incontro con il maschio a rischio, portatore di infezione da HPV. La frequenza della presenza di HPV di vario tipo nel tratto genitale femminile di soggetti senza evidenza di malattia è valutata intorno al 20%.

Data l'importanza prognostica del tipo di HPV coinvolto è stato di recente introdotto un cosiddetto *Paptest molecolare*. Questo test, che sfrutta la complementarietà dei due filamenti di DNA, si basa sull'ibridazione del DNA contenuto nelle cellule da testare con quello di una sonda molecolare, costituita dal DNA specifico per il tipo di HPV che si ricerca, marcata con isotopi radioattivi. Se il virus è presente, durante il processo di ibridazione il DNA della sonda si combinerà con l'omologo DNA cellulare.

La reazione, visualizzata per mezzo di autoradiografia, sarà costituita da una precipitazione di granuli nerastri nei nuclei delle cellule contenenti il tipo di HPV ricercato, se la reazione è eseguita direttamente sulle cellule (ibridazione *in situ*), e da bande di precipitazione, di numero e mobilità elettroforetica variabile e caratteristica per ogni tipo virale, se la reazione è condotta su DNA estratto direttamente dalle cellule previo trattamento con opportuni enzimi e successiva separazione elettroforetica dei frammenti ottenuti (*southern blot hybridization*).

La possibilità di mettere in evidenza anche minime quantità di DNA virale è stata recentemente potenziata da una nuova

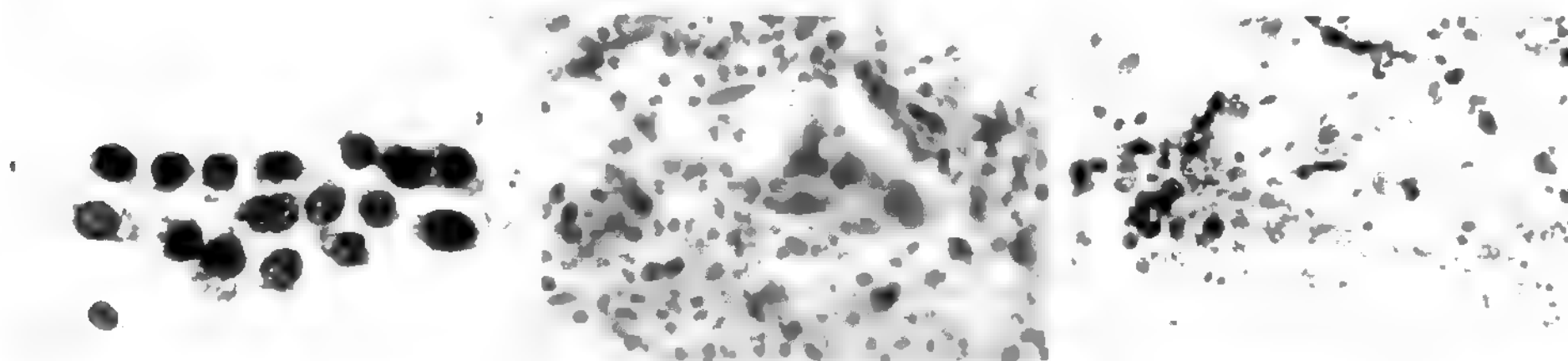



Fig. 1. *A sinistra*: striscio cervicovaginale (C-V): cellule da neoplasia intraepiteliale grado III (CIN III, displasia grave-carcinoma *in situ*). Colorazione Papanicolaou; 950×. *Al centro*: striscio C-V: cellule maligne cheratinizzate da carcinoma spinocellulare invasivo. Colorazione Papanicolaou; 660×. *A destra*: striscio C-V: cellule da adenocarcinoma ben differenziato endocervicale. Colorazione Papanicolaou; 600×.

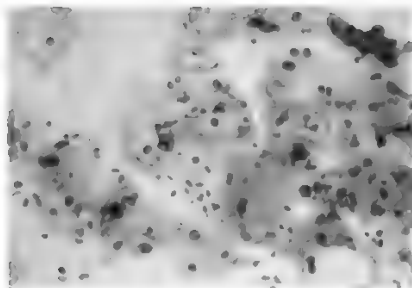



Fig. 2. Striscio C-V: coilocitosi, plurinucleazione e picnosi in cellule epiteliali pavimentose superficiali (effetto citopatico da HPV). Colorazione Papanicolaou; 450×.

tecnica di amplificazione dello stesso definita *polymerase chain reaction* (PCR). Questa amplificazione, che viene eseguita prima dell'analisi elettroforetica del DNA, viene attuata per mezzo di cicli ripetitivi di denaturazione, rinaturazione e sintesi di DNA, catalizzata dall'enzima DNA-polimerasi, che hanno come oggetto un'opportuna sequenza del DNA virale definita da due oligonucleotidi di sintesi denominati *primers*. Se DNA virale è presente nella cellula, questo risulterà amplificato in maniera esponenziale in proporzione al numero dei cicli eseguiti. Si calcola che con 25 cicli si riesca a evidenziare una copia di virus in una cellula su circa 100.000.

L'*adenocarcinoma* è il secondo tumore per frequenza in sede cervicale (circa 10%), anche se di gran lunga più raro rispetto al carcinoma spinocellulare. Anche questo tumore è stato correlato all'infezione da HPV, in particolare all'HPV 18, stante il frequente riscontro di DNA tipospecifico nel genoma delle cellule neoplastiche. L'adenocarcinoma della cervice presenta una vasta gamma di tipi istologici e di gradi di differenziazione. Nello striscio cervicovaginale prevalgono lembi di cellule con scarse atipie nelle forme ben differenziate (fig. 1, *a destra*) e cellule poco coese, voluminose, rotondeggianti macronucleolate in quelle poco differenziate.

Molto più raramente, attraverso lo striscio cervicovaginale possono essere riscontrate cellule tumorali riferibili ad altre neoplasie, oltre al carcinoma spinocellulare e all'adenocarcinoma, sia primitive (adenocarcinoma endometriale, leiomiosarcoma) che metastatiche (melanoma maligno).

Nell'ambito della patologia non tumorale, possono essere riscontrati, attraverso strisci cervicovaginali, vari tipi di processi infettivi. Le infezioni cervicovaginali vengono classificate, possibilmente, in base all'agente etiologico, e comprendono i seguenti quadri principali: flora normale (lattobacilli); vaginosi batterica; presenza di *Actinomyces*, *Trichomonas vaginalis*, *Candida*; alterazioni cellulari suggestive di infezione da *Chlamydia*; effetti citopatici riferibili a infezione da papillomavirus (HPV) e da *herpes simplex virus* (HSV). Gli effetti citopatici da infezione da HPV constano principalmente di una chiarificazione citoplasmatica perinucleare (coilocitosi) (fig. 2), e di alterazioni nucleari (picnosi, binucleazione) presenti nelle cellule pavimentose, in forma conclamata nel 20% dei casi e in forma sfumata nell'80% dei casi. Nelle cellule da CIN tali effetti sono meno evidenti. Gli effetti citopatici da infezione da HSV sono: l'aspetto vitreo del nucleo, la plurinucleazione con caratteristico aspetto di compartimentalizzazione nucleare e la presenza di voluminoso corpo incluso acidofilo, specie nelle infezioni recidivanti.

Citologia vaginale funzionale ormonica

La citologia vaginale funzionale ormonica si basa sulle modificazioni delle cellule pavimentose indotte dagli steroidi sessuali e consiste nella valutazione delle cellule ottenute dai fornici laterali della vagina ovvero dal terzo superiore delle pareti laterali senza effettuare manovre di raschiamento. Gli strisci vengono fissati in etanolo e colorati con i metodi di Papanicolaou o di Shorr. Vengono valutate in termini numerici le cellule pavimentose nelle loro varie fasi maturative, da parabasali a intermedie a superficiali, queste ultime con citoplasma basofilo o acidofilo e con nucleo spesso picnotico. La picnosi è una forma di necrosi nucleare che consiste nel collasso e addensamento delle strutture cromatiniche con trasformazione del nucleo in masserella ipercromica del diametro inferiore a 5 μm.

Sono valutabili, attraverso questo tipo di citologia, le varie fasi del ciclo mestruale normale (mestruale, follicolinica, postovulatoria e premestruale) e le sue anomalie (ciclo anovulare, amenorrea di varia origine), nonché i quadri menopausali.

Sono stati descritti quadri attribuibili alla gravidanza durante il I trimestre (fase ovarica), durante il II e il III fino a 2 settimane dal parto (fase placentare) e durante gli ultimi giorni (gravidanza a termine). Durante la gravidanza scende l'indice di acidofilia e si riducono le cellule superficiali, mentre predominano le cellule intermedie di tipo navicolare con citoplasma ricco di glicogeno. Utili indicazioni sono ottenibili anche per valutare la minaccia d'aborto, l'insufficienza placentare e la gravidanza protratta. In gravidanza la frequente citolisi può oscurare i dettagli citologici.

Cellule endometriali

Cellule endometriali possono essere riscontrate occasionalmente in strisci cervicovaginali ottenuti nel modo usuale e con maggiore frequenza in materiale prelevato dal fornice vaginale posteriore. In questa sede, infatti, ristagnano le cellule che esfoliano spontaneamente dall'endometrio in condizioni normali e patologiche. Con questo tipo di citologia le cellule tumorali sono riscontrabili nel 65% delle donne sintomatiche affette da adenocarcinoma dell'endometrio. Le cellule tumorali, in parte isolate in parte con disposizione a cellula in cellula o in piccoli aggregati ad apice di papilla, presentano scarse atipie nelle forme ben differenziate e ipercromasia nucleare e macronucleazione in quelle meno differenziate.

Cellule endometriali apparentemente normali o con anomalie regressive possono inoltre essere rinvenute in una certa percentuale di pazienti sintomatiche e non. Poiché queste cellule possono derivare anche da carcinomi, esse devono essere segnalate, in particolare, se riscontrate in donne in menopausa o in premenopausa nella 2ª parte del ciclo. Nel primo caso è consigliabile procedere a ulteriori indagini per escludere la presenza di una neoplasia; nel secondo, ripetere l'esame citologico a distanza e in periodo intermestruale.

È ovvio che nell'ambito di questa citologia non sono infrequenti le sopra- e sottovalutazioni diagnostiche. Cellule endometriali non neoplastiche possono esfoliare in postmenopausa da endometri normali, in preda a ipo-atrofia, o con presenza di polipi, iperplasia cistica e iperplasia adenomatosa, così come cellule con atipie indistinguibili dalla malignità possono esfoliare da iperplasia adenomatosa con atipia dell'endometrio.

La sensibilità della metodica, che è attorno al 50% per l'iperplasia atipica, sale al 60% per l'adenocarcinoma ben differenziato (G1) e all'80% per l'adenocarcinoma scarsamente differenziato (G3). Per quanto riguarda i rari sarcomi dell'endometrio, le cellule da essi esfoliate vengono solitamente interpretate come elementi epiteliali anaplastici.

Espettorato

L'esame dell'espettorato costituisce il metodo più diffuso, perché semplice, economico e indolore, di accertamento di malignità polmonari conclamate e l'unico per le malignità in fase preclinica. La sensibilità per le forme conclamate è direttamente proporzionale alla rappresentatività, alla buona conservazione, all'allestimento dei preparati, alla colorazione e al numero di campioni esaminati. La sensibilità aumenta dal 40 all'80% passando da 1 a 5 campioni esaminati in successione. Attorno al 30% è la sensibilità per le metastasi polmonari a causa della frequente sede periferica e della mancanza di connessioni con l'alberatura bronchiale.

I caratteri morfologici delle cellule tumorali nell'espettorato differiscono da quelli delle cellule del materiale asportato mediante spazzolamento endoscopico e aspirazione con ago sottile per i più frequenti fenomeni regressivi, che rendono più immediato il riconoscimento dell'istotipo.

Le cellule del carcinoma spinocellulare ben differenziato sono per lo più isolate, presentano marcate variazioni di volume e forma, nuclei ipercromatici e picnotici e citoplasmi intensamente acidofili (fig. 3). Nel carcinoma spinocellulare scarsamente differenziato le cellule si presentano isolate e in aggregati; nei nuclei sono per lo più riconoscibili i nucleoli e i citoplasmi sono densi, con margini netti e scarsa o assente cheratinizzazione.

Le cellule dell'adenocarcinoma si presentano per lo più in aggregati, talora papillari, hanno nuclei vescicolosi, macronucleoli e citoplasmi omogenei o vacuolizzati.

Le cellule del carcinoma a piccole cellule sono piccole, uniformi, con elevato rapporto nucleocitoplasmatico e hanno nuclei ipercromatici talora micronucleolati. In genere, il nucleolo è più evidente nelle cellule con citoplasma più abbondante della varietà intermedia. Caratteristici sono, inoltre, la tendenza all'adesività dei nuclei e i fenomeni regressivi.

Nella variante «combinata» sono variamente commiste cellule con i caratteri del carcinoma a piccole cellule e del carcinoma spinocellulare o dell'adenocarcinoma.

Nel carcinoma a grandi cellule si osservano per lo più cellule isolate con grossolane atipie e talora plurinucleate.

La diagnosi citologica del carcinoma polmonare in fase iniziale, per lo più del tipo spinocellulare, costituisce tutt'ora un'evenienza casuale. Tre ampi programmi di *screening* radiologico-citologico intrapresi negli U.S.A. hanno dimostrato la netta sproporzione tra impiego economico e umano e risultati ottenibili. Il conseguente atteggiamento rinunciatario a una diagnosi precoce è legato anche ad altri due fattori, rappresentati, l'uno dalla localizzazione endoscopicamente difficoltosa della neoplasia iniziale, l'altro dal trattamento che, se conservativo (*dye-laser*, *stripping*), non è quasi mai radicale per la frequente pluricentricità delle lesioni, e, se tradizionale, sproporzionatamente demolitivo.

In campo non tumorale l'espettorato consente di diagnosticare diversi tipi di infezioni micotiche (criptococcosi, aspergillosi, actinomicosi), protozoarie (*Pneumocystis carinii*), parassitarie (*Strongyloides stercoralis*) e virali quando sono riconoscibili alterazioni citopatiche sufficientemente caratteristiche (HSV, citomegalovirus).

Fig. 3. Espettorato: cellule tumorali maligne isolate con marcata anisocitosi, nuclei picnotici e citoplasmi in parte cheratinizzati riferibili a carcinoma spinocellulare. Colorazione Papanicolaou; 900×.

Fig. 4. Urine: cellule tumorali maligne da carcinoma a cellule transizionali grado III. Colorazione Papanicolaou; 950×.

Urina

L'esame dell'urina (v. URINA) emessa spontaneamente costituisce il metodo elettivo di accertamento, nelle fasi iniziali e avanzate, del carcinoma a cellule transizionali (CCT), papillare e non, che è la neoplasia più frequente della vescica e delle vie urinarie superiori. I liquidi di lavaggio endoscopico presentano una sensibilità doppia rispetto all'urina. La raccolta accurata e il trattamento adeguato del materiale hanno fondamentale importanza per la significatività dei campioni.

Le attuali evidenze depongono per una diversa morfogenesi del CCT non papillare rispetto a quello papillare. Il primo è biologicamente più aggressivo ed è caratterizzato da atipie citologiche moderate o gravi presenti sia nella fase invasiva che *in situ*. Le cellule che esfoliano da questi tumori sono sempre ben riconoscibili nelle urine: le cellule del carcinoma *in situ* sono uniformi, piccole e isolate, mentre quelle del carcinoma invasivo sono voluminose e in aggregati. Il secondo è caratterizzato da uno spettro più ampio di alterazioni citologiche, presenti e costanti nella fase iniziale e invasiva. Le anomalie citologiche del CCT papillare grado I sono insufficienti per essere riconosciute nello striscio.

La presenza della neoplasia è suggerita solo dal numero elevato di cellule esfoliate e dalla loro eventuale disposizione in aggregati papillari. Mentre per il CCT papillare grado III le atipie cellulari consentono sempre una diagnosi citologica immediata (fig. 4), non altrettanto può dirsi per il grado II. Inoltre, il CCT papillare di grado II può presentare sia andamento indolente, analogo a quello di grado I, sia aggressivo e avvicinabile a quello di grado III. Ciò è indicativo del limitato significato prognostico del grado di differenziazione cellulare.

Nell'ambito di nuovi parametri prognostici in grado di controbilanciare le deficienti informazioni offerte dal grado di differenziazione e dallo stadio della malattia, la determinazione del contenuto di DNA mediante *citometria a flusso*, sola o in associazione con anticorpi monoclonali, si è dimostrata essere la più riproducibile e predittiva. Con questo esame di pertinenza citologica i CCT, papillari e non, possono essere distinti in forme a prevalenza diploide a prognosi relativamente migliore e forme a prevalenza aneuploide ad andamento più aggressivo. Le ricadute più importanti di queste informazioni sono l'indicazione per un trattamento chirurgico più aggressivo dei CCT iniziali di tipo aneuploide e la possibilità di monitoraggio citologico di pazienti trattati con terapie chirurgiche conservative.

Citologia della cute

Un particolare tipo di citologia da esfoliazione è quello applicabile alle lesioni della cute. Il materiale può essere

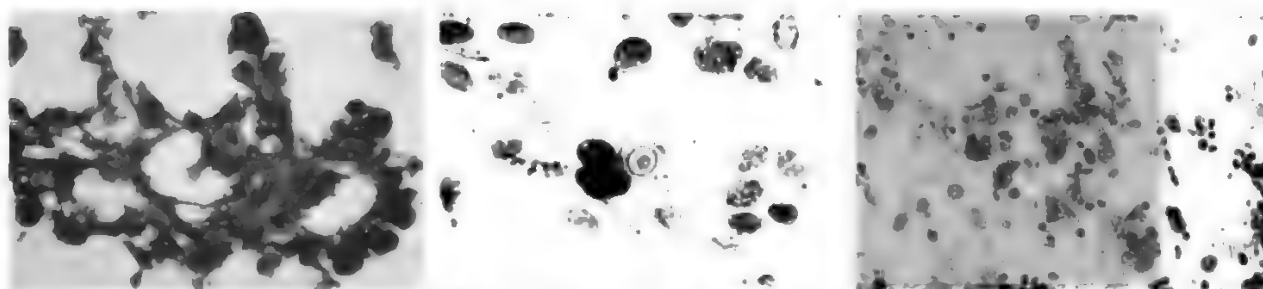



Fig. 5. *A sinistra*: abrasione cutanea: lembi di cellule coese di tipo basale riferibili a carcinoma basocellulare. Colorazione Papanicolaou; 120×. *Al centro*: cute; apposizione da melanoma maligno ulcerato. Voluminosi nuclei contenenti inclusioni citoplasmatiche; presenza di granuli sparsi di pigmento melanico. Colorazione May-Grünwald-Giemsa; 950×. *A destra*: rinofaringe: cellule tumorali maligne, per lo più prive di citoplasma e con voluminosi nucleoli, da carcinoma indifferenziato di tipo rinofaringeo. Colorazione Papanicolaou; 470×.

ottenuto per apposizione diretta da lesioni ulcerate ovvero raccolto mediante abrasione con lama di bisturi.

I più frequenti tumori che possono essere accertati con questa metodica sono i carcinomi basocellulare e spinocellulare e il melanoma maligno. Il carcinoma basocellulare (fig. 5, *a sinistra*) è caratterizzato dalla presenza di lembi di cellule piccole, monomorfe, coese, con scarso citoplasma e nuclei ipercromici ovali. Frequente è la disposizione a palizzata alla periferia. Formazioni a perla e pigmento melanico possono essere riscontrati rispettivamente nella variante «a *foci* di cheratinizzazione» e «melanotica». Il carcinoma spinocellulare presenta caratteri citologici coerenti col grado di differenziazione, che è elevato nella cute.

Tre tipi di cellule, epiteliomorfe, giganti e fusate caratterizzano il melanoma maligno. Le prime hanno citoplasmi ampi, poligonali, eosinofili e nuclei eccentrici con voluminosi nucleoli. Le seconde sono simili, ma più grandi, e hanno nuclei multipli e bizzarri. Le cellule fusate hanno citoplasmi basofili con evidenti prolungamenti bipolari e nuclei a cromatina dispersa, con nucleoli piccoli e poco evidenti. Negli strisci i tipi di cellule possono essere commisti, oppure un tipo può nettamente prevalere, specie quello fusato. La coesione è scarsa e il pigmento può essere più o meno abbondante o assente. In quest'ultimo caso, suggestive di melanoma maligno sono le cellule binucleate «gemelle» e le inclusioni citoplasmatiche nucleari (fig. 5, *al centro*). I melanomi maligni spontaneamente ulcerati diagnosticabili mediante apposizione presentano, in genere, un grado di invasione non inferiore al III. Particolare cautela va posta nella diagnosi su materiale da abrasione di lesioni melanocitarie in pazienti giovani poiché il *nevo a cellule epitelioidi e fusate* (di Spitz) può presentare citologia difficilmente distinguibile da quella del melanoma maligno.

Un caso a sé è rappresentato dalla malattia di Paget mammaria ed extramammaria, che, quando ulcerata, può essere oggetto di apposizione diretta. Le cellule di Paget sono voluminose e rotondeggianti, contengono spesso mucine intracitoplasmatiche e possono captare granuli di melanina, pur non sintetizzandola. Se vi è assenza di mucine e presenza di melanina la diagnosi differenziale col melanoma è esclusivamente immunocitochimica data la positività per le citocheratine delle cellule di Paget e la negatività delle cellule del melanoma.

Rinofaringe

L'abrasione delicata, mediante una garza ruvida montata su apposita pinza ripiegata, delle pareti del rinofaringe consente di ottenere abbondante cellularità ben conservata. Il materiale viene apposto su vetrini portaoggetto e colorato con i metodi tradizionali. La mucosa normale rinofaringea consiste di un'alternanza variabile quantitativamente di epitelio cilindrico pluristratificato ciliato con cellule caliciformi isolate e di epitelio pavimentoso pluristratificato non corneificato. Aspetti intermedi sono costituiti da epiteli cubici o cilindrici pluristratificati di aspetto transizionale, riferibile a differenziazione divergente (metaplasia). La mucosa rinofaringea è variabilmente ricca di stroma linfoide comprendente follicoli secondari.

Tre tumori epiteliali maligni possono insorgere in questa sede: il *carcinoma spinocellulare*, che presenta grado di differenziazione variabile; il *carcinoma indifferenziato di tipo rinofaringeo* (linfoepitelioma); l'*adenocarcinoma*. Poiché l'accrescimento subdolo e talora poco appariscente del carcinoma indifferenziato di tipo rinofaringeo rende difficile il prelievo bioptico diagnostico, questo è stato integrato con l'indagine citologica. L'osservazione di cellule epiteliali, per lo più prive di citoplasma a causa della fragilità di quest'ultimo, con spiccata anisonucleosi e nucleoli ipertrofici su uno sfondo ricco di cellule linfoidi e di cellule pavimentose e cilindriche normali, consente la diagnosi di carcinoma indifferenziato di tipo rinofaringeo (fig. 5, *a destra*). Le cellule ottenibili dal carcinoma spinocellulare si differenziano per la presenza di citoplasmi tendenti alla cheratinizzazione e la maggiore grossolanità dell'eterocromatina. Tuttavia, in alcuni casi, la distinzione tra carcinoma indifferenziato e carcinoma spinocellulare scarsamente differenziato non è possibile citologicamente. Il quadro citologico del raro adenocarcinoma non differisce da quello di altre sedi.

La diagnosi differenziale con linfomi ad alto grado di malignità è più agevole facendo eventualmente anche ricorso a metodiche immunocitochimiche per la ricerca sia della cheratina sia di antigeni linfoidi, avendo l'accortezza di conservare congelate a −20 °C alcune apposizioni. Il carcinoma indifferenziato di tipo rinofaringeo può insorgere, anche se raramente, in altre sedi, tra cui le tonsille palatine, il timo e le ghiandole salivari. La sensibilità dell'indagine citologica è dell'80% senza FP, quella dell'indagine istologica bioptica dell'86,5%, mentre i dati integrati ammontano al 94,5%.

Cavità sierose

I versamenti nelle grandi cavità sierose (pleurica, peritoneale, pericardica) sono sempre eventi patologici. La cellularità riscontrabile nel sedimento può essere di tipo infiammatorio, neoplastico primitivo o neoplastico secondario.

A seconda dell'etiologia del fenomeno flogistico, la cellularità può essere costituita in prevalenza da granulociti

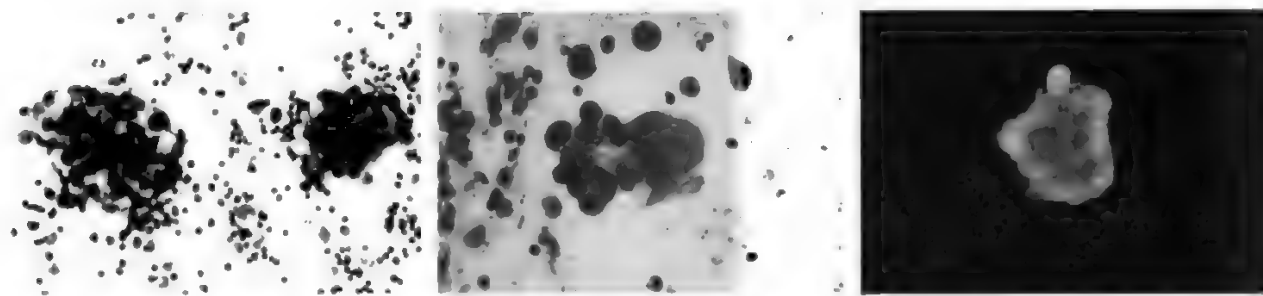



Fig. 6. *A sinistra*: versamento pleurico: ammassi sferoidali di cellule tumorali maligne da carcinoma mammario. Colorazione May-Grünwald-Giemsa; 520×. *Al centro*: ascite: voluminose cellule tumorali maligne da adenocarcinoma ovarico. Colorazione May-Grunwald-Giemsa; 750×. *A destra*: aggregato di cellule tumorali maligne da carcinoma ovarico reperito nel liquido ascitico e visualizzato mediante immunofluorescenza dopo trattamento con miscela di anticorpi monoclonali anti-antigeni epiteliali tumore-associati. 750×.

neutrofili o eosinofili, da linfociti, da emazie e da cellule mesoteliali. Queste ultime possono presentare aspetto normale (ampio citoplasma ben delimitato, nucleo centrale con nucleolo piccolo, ma evidente, basso rapporto nucleo-citoplasmatico), oppure attivato, con aumento del rapporto nucleocitoplasmatico, basofilia citoplasmatica e ipertrofia del nucleolo. Le cellule mesoteliali, oltre che in forma isolata, possono essere disposte in aggregati tridimensionali di tipo papillare senza atipie. L'iperplasia reattiva del mesotelio è una delle più frequenti cause di falsa positività nei versamenti.

Nelle casistiche di versamenti neoplastici le percentuali di versamenti pleurici rispetto a quelli peritoneali e quelle di positività per ciascuna sede hanno significato puramente contingente. Le cellule neoplastiche di più frequente riscontro derivano dalla metastatizzazione o dalla diffusione alle sierose di carcinomi, tra i quali predominano gli adenocarcinomi.

Responsabili della disseminazione neoplastica nei versamenti pleurici sono i carcinomi del polmone, della mammella (fig. 6, *a sinistra*), dell'apparato genitale femminile, con particolare riferimento all'ovaia, quelli dell'apparato gastroenterico e, nel sesso maschile, i carcinomi dell'apparato genitourinario e il melanoma maligno.

I carcinomi maggiormente responsabili della disseminazione peritoneale sono il carcinoma dell'ovaio (fig. 6, *al centro*), della mammella, dell'apparato gastrointestinale, del pancreas e dell'endometrio. Nel 10-20% dei casi la positività è sostenuta da cellule di linfomi maligni, con netta predominanza dei linfomi non Hodgkin sul linfogranuloma. Nel 10-15% dei casi la primitività della neoplasia non è clinicamente determinabile e all'autopsia risultano prevalenti le derivazioni da carcinomi dell'ovaio, del polmone, e da malattie linfoproliferative.

L'esame citologico dei liquidi da versamento nelle cavità articolari e nella vaginale testicolare è meno frequente.

I liquidi da versamento consentono, oltre all'esame citologico eseguito per lo più dopo citocentrifugazione, e più raramente dopo ultrafiltrazione, anche l'inclusione in paraffina del sedimento centrifugato. Nella maggior parte dei casi l'identificazione delle cellule neoplastiche epiteliali non presenta difficoltà, specie se esse sono di grandi dimensioni, dotate di atipie nucleocitoplasmatiche marcate e disposte in aggregazioni ghiandolari o papillari coerenti con adenocarcinoma. Maggiori difficoltà presentano le cellule piccole, isolate e scarsamente atipiche, come nel caso del carcinoma della mammella metastatizzato. In questi casi possono essere di ausilio le metodiche immunocitochimiche (immunofluorescenza, immunoperossidasi) mediante anticorpi monoclonali diretti contro antigeni tumore-associati (fig. 6, *a destra*). Alcuni di questi consentono la distinzione tra cellule neoplastiche epiteliali e cellule mesoteliali benigne. Solo l'adeguata esperienza consente tuttavia di evitare reperti falsi positivi.

Le false negatività, stimate attorno al 20-40%, sono invece di accertamento quasi impossibile, non consentendo l'autopsia una verifica adeguata. L'impiego di anticorpi monoclonali permette il recupero del 10-15% dei casi giudicati negativi con metodiche tradizionali. Anticorpi monoclonali sono di utile impiego anche nell'immunofenotipizzazione di cellule linfoidi atipiche (fig. 7, *a sinistra*).

Il mesotelioma maligno è responsabile di meno del 2% dei versamenti neoplastici pleurici e di meno dell'1% dei versamenti neoplastici peritoneali: eccezionalmente insorge in sede pericardica e vaginale testicolare. Il mesotelioma circoscritto può essere benigno o maligno, mentre quello diffuso è sempre maligno. I mesoteliomi si dividono in epitelioidi, fibrosi e misti: mentre la maggior parte di quelli benigni è di tipo fibroso, quelli maligni sono per lo più

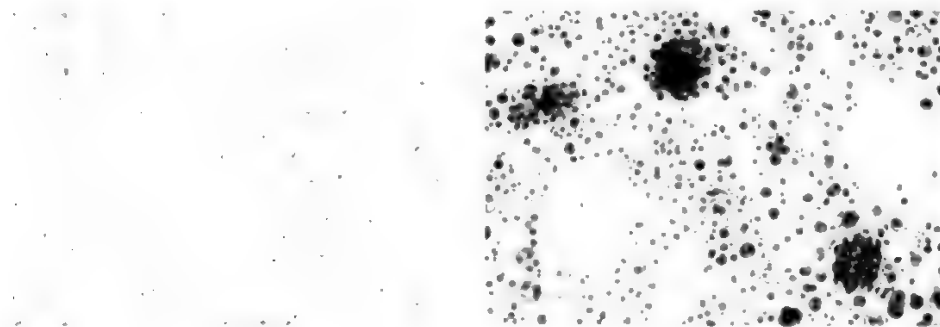



Fig. 7. *A sinistra*: ascite. T linfoblasti a tappeto: evidenza di reattività di membrana con miscela di anticorpi monoclonali anti-T; 600×. *A destra*: mesotelioma maligno epitelioide: tappeto di cellule in parte isolate e in parte in aggregati con lieve anisocitosi e microvacuolizzazione citoplasmatica. Colorazione May-Grunwald-Giemsa; 250×.

epitelioidi o misti. La forma responsabile dei versamenti più ricchi in cellule neoplastiche è il mesotelioma maligno epitelioide. Le cellule mesoteliali maligne sono isolate o disposte in aggregati e presentano citoplasma otticamente denso con frequenti vacuoli periferici e presenza di spazi intercellulari nel contesto degli aggregati (fig. 7, *a destra*). Frequenti sono i cannibalismi cellulari e le cellule plurinucleate. I nuclei sono spesso voluminosi, con nucleoli ipertrofici, caratteristica comune alle cellule mesoteliali attivate. La presenza di mucine acide intracitoplasmatiche sensibili al trattamento con ialuronidasi, unitamente ad assenza di reattività per l'antigene carcinoembrionale, sono suggestive per la natura mesoteliale.

Le cellule mesoteliali contengono filamenti intermedi di cheratina e vimentina, così come le cellule tumorali di alcuni adenocarcinomi. Non vi sono, quindi, caratteri istochimici, immunoistochimici e ultrastrutturali che, al momento attuale, consentano la distinzione univoca tra cellule epiteliali maligne (da adenocarcinoma) e cellule mesoteliali maligne.

Quando il mesotelioma maligno non è accompagnato da versamento, l'aspirazione con ago sottile può consentire l'ottenimento di materiale diagnostico.

L'analisi citometrica a flusso per la ricerca del contenuto abnorme di DNA (aneuploidia) consente un'utile integrazione in qualche caso, anche se ha dimostrato aneuploidia di cellule mesoteliali reattive. L'analisi cromosomica delle cellule presenti nei versamenti incrementa del 5-10% le positività ottenute con la citologia convenzionale, pur con qualche falsa positività, rappresentata, per es., da 70 e più cromosomi in cellule mesoteliali di asciti in corso di cirrosi epatica. Viene attualmente sottoposta a verifica l'effettiva utilità dell'impiego della morfometria ai fini diagnostici differenziali tra cellule normali e cellule neoplastiche nei versamenti.

Liquido cerebrospinale

Il liquido cerebrospinale (LCS) è ottenuto solitamente mediante puntura lombare. In condizioni normali, esso contiene rari linfociti e, eccezionalmente, granulociti neutrofili, monociti e cellule ependimali. I linfociti sono meno di 5 per mm^3 nell'adulto e di 10 nel neonato. Le cellule possono essere raccolte su membrane porose (da scartare i LCS grossolanamente contaminati da sangue!) evitando pressioni positive o negative e l'essiccamento del filtro. Altri metodi disponibili sono la centrifugazione semplice, la citocentrifugazione e la sedimentazione lenta in apposita camera (di Sayk).

I reperti citologici patologici possono essere classificati in: infiammatori, reattivi e neoplastici. Questi ultimi sono separabili in: cellularità da neoplasie proprie del S.N.C., da neoplasie maligne metastatiche e da linfomi maligni o leucemie.

La presenza di numerosi granulociti neutrofili è indicativa di flogosi acuta. I granulociti eosinofili sono correlati a infestazioni elmintiche, infezioni fungine e fenomeni di ipersensibilità. Infezioni subacute e croniche sono caratterizzate dalla progressiva comparsa di cellule mononucleate e di linfociti. Apposite colorazioni facilitano l'identificazione di agenti eziologici, batterici e/o fungini.

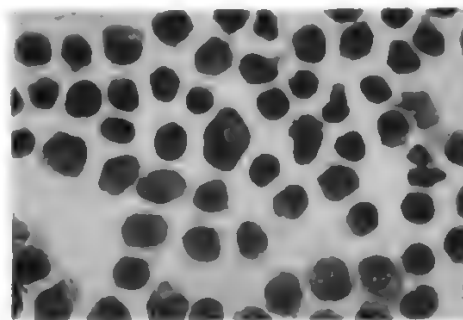
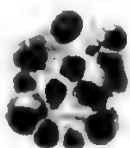
Il quadro citologico di tipo reattivo è dominato da cellule monocitoidi e da istiociti, in parte in atteggiamento fagico. Il materiale fagocitato consta di mielina, eritrociti, detriti nucleari, pigmento melanico o emosiderinico. Contaminazioni sono in genere dovute a materiale raccolto erroneamente durante il tragitto (epitelio pavimentoso cutaneo, cartilagine del nucleo polposo) o a materiale estraneo (talco).

Per quanto attiene alle neoplasie maligne, il clinico può attendersi una risposta positiva per cellule tumorali nel 33% dei pazienti con neoplasie primitive del S.N.C., nel 50% dei pazienti con neoplasie metastatizzate al S.N.C. e nel 66% dei pazienti con leucemia o linfoma maligno coinvolgente il S.N.C. Parte delle false negatività è legata alla rapida autolisi delle cellule dopo il prelievo, parte alla tecnologia di trattamento del LCS spesso inadeguata.

La percentuale di positività è condizionata dal rapporto topografico della neoplasia con le vie liquorali (100% in casi di carcinosi meningea e meno del 5% in casi di metastasi peridurali). Anche il tipo istologico influisce sulla percentuale di positività, variando dal 10-15% per i gliomi a oltre il 90% per il medulloblastoma. La ricerca di cellule neoplastiche dà risultati diversi a seconda che sia effettuata prima o dopo l'intervento chirurgico poiché questo facilita la disseminazione nel LCS. Quest'osservazione ha indotto all'uso del monitoraggio citologico liquorale postoperatorio.

L'incidenza dei risultati falsi positivi è variabile e legata alla sopravvalutazione di cellule monocitoidi reattive. Quel 50% delle neoplasie del S.N.C. dell'adulto costituito da metastasi deriva, in ordine decrescente, da carcinomi a piccole cellule e non del polmone, carcinoma della mammella, carcinoma dello stomaco, melanoma maligno cutaneo e oculare e coriocarcinoma. Poiché le metastasi nodulari al S.N.C. sono spesso multiple, esiste la probabilità che almeno un focolaio sia affacciato alla superficie cerebrale o nel sistema ventricolare. Il reperimento di cellule tumorali maligne da metastasi di carcinoma nel LCS comporta prognosi infausta a 3 mesi nel 75% dei casi. Sulla scorta anche della storia clinica, la tipizzazione citologica è possibile in una parte dei casi, specie per il carcinoma a piccole cellule del polmone, il carcinoma lobulare della mammella (fig. 8, *a sinistra*), i carcinomi a cellule ad anello con castone, il melanoma maligno e, in alcuni casi, le neoplasie germinali.

L'esame del LCS è parte integrante dell'*iter* diagnostico dei pazienti con malignità ematologica. Recidive in sede di S.N.C. si verificano nel 60% circa dei pazienti con leucemia

Fig. 8. *A sinistra*: LCS; aggregato di cellule tumorali maligne epiteliali da carcinosi meningea secondaria a carcinoma lobulare della mammella. Colorazione May-Grünwald-Giemsa; 600×. *A destra*: LCS; tappeto di cellule linfoidi atipiche. Colorazione all'ac. periodico di Schiff-ematossilina; 1500×.

linfoblastica acuta non sottoposti a trattamento profilattico radiante. Le leucemie acute dell'adulto coinvolgono il LCS in percentuale minore (10-15%). I linfoblasti sono caratterizzati da nuclei di media taglia spesso irregolari, ipercromatici e con nucleoli solitamente puntiformi e da citoplasma spesso mal conservato (fig. 8, *a destra*).

La distinzione tra blasti linfoidi, mieloidi e monocitici può essere difficile salvo il ricorso a metodiche immunocitochimiche. False positività sono dovute a elementi reattivi o a contaminazione con cellule del midollo osseo. Il LCS è raramente coinvolto in corso di leucemia linfatica cronica B. Il riscontro di cellule da linfoma maligno non Hodgkin nel LCS è variabile, e comunque meno frequente nei linfomi a basso grado, follicolari e diffusi, che in corso di linfomi ad alto grado di malignità. Un caso a parte è costituito dai linfomi linfoblastici B e T e dal linfoma di Burkitt, in cui l'estensione al LCS può essere osservata fino al 50% dei casi.

Citologia per asportazione provocata

Citologia endoscopica

Si tratta di un settore particolare della citologia in quanto legato all'introduzione di apparecchiature endoscopiche flessibili a fibre ottiche. Il vantaggio è di eseguire prelievi sotto controllo visivo diretto e di valutare l'estensione e la localizzazione topografica della lesione. Agli effetti diagnostici, questo tipo di citologia riveste tuttavia importanza minore rispetto alla citologia da aspirazione con ago sottile, data la frequente biopsia simultanea che viene eseguita durante la manovra endoscopica.

La diagnosi citologica endoscopica è limitata a pazienti in cui è impossibile eseguire una biopsia o perché affetti da neoplasie avanzate con stenosi ovvero da forme neoplastiche iniziali ed endoscopicamente difficilmente localizzabili. Entrambe le evenienze si possono riscontrare in sede bronchiale e, meno frequentemente, esofagea. Il materiale può essere strisciato direttamente sui vetrini dalla spazzola con movimento circolare, centrifugato, citocentrifugato o raccolto su membrane porose se ottenuto dal lavaggio della spazzola con soluzione fisiologica o liquido conservante. I preparati così allestiti sono poi colorati a seconda delle preferenze o necessità. È consigliabile poter disporre per ogni prelievo di almeno un preparato colorato secondo il metodo di Papanicolaou e uno con il MGG.

1. *Esofago e stomaco*. – Con l'introduzione nel 1958 del gastroscopio a fibre ottiche la *citologia per spazzolamento* ha praticamente sostituito in entrambe le sedi le tecniche del lavaggio alla cieca e del palloncino abrasivo. Oltre che spazzolando direttamente la lesione, il prelievo può essere effettuato con lavaggio mirato a getto e suzione. La sensibilità dello spazzolato nell'accertamento di neoplasie varia dall'81 al 98%. Sebbene la sensibilità della biopsia sia inferiore, tra il 62 e il 96%, l'associazione dei due tipi di prelievo permette di aumentare il numero delle diagnosi utili.

Nei paesi ad alto rischio per carcinoma dell'*esofago*, quali Cina e Giappone, dove l'indagine citologica viene eseguita anche a scopo di *screening*, è stata introdotta una variante alla tecnica del prelievo con l'applicazione del tubo abrasivo-aspirante. La cellularità che è possibile ottenere dalle lesioni iniziali — le uniche in cui il trattamento ha probabilità di successo — presenta caratteri sovrapponibili a quelli del carcinoma *in situ* della cervice. Nella diagnosi delle lesioni iniziali si è dimostrata utile anche la citometria a flusso.

Nella fase invasiva il *carcinoma spinocellulare*, che è il tumore più frequente dell'esofago, con il 90% delle malignità in questa sede, è caratterizzato, quando ben differenziato, da cellule in gran parte cheratinizzate, di forma bizzarra, con anisocitosi e nuclei ipercromatici e, quando poco differenziato, da lembi di cellule atipiche immature con nuclei vescicolosi macronucleolati o con cromatina ipercromatica. Nel più raro adenocarcinoma la morfologia non differisce da quella dello stesso tumore a sede gastrica.

L'*adenocarcinoma* è la neoplasia più frequente dello *stomaco*, con oltre l'80% delle malignità, e l'unica che può essere diagnosticata in fase precoce permettendo anche la guarigione. Sotto questo aspetto la tecnica endoscopica ha contribuito in maniera determinante a ridurne la mortalità, in particolare in paesi ad alto rischio, quale il Giappone. Sebbene la sottotipizzazione citologica sia inutile, i due principali tipi di carcinoma gastrico, l'adenocarcinoma di tipo intestinale (fig. 9, *a sinistra*) e il carcinoma indifferenziato diffuso (fig. 9, *al centro*) presentano quadri citologici assai diversi.

Negli strisci del primo sono in genere presenti lembi di cellule coese, medio-grandi, di forma ovale, con citoplasma relativamente abbondante, nuclei per lo più vescicolosi e macronucleolati, più raramente di tipo cromocentrico; frequente è la presenza di fondo necrotico e di nuclei nudi. La più importante diagnosi differenziale è con il tessuto di granulazione.

Il carcinoma indifferenziato diffuso presenta cellule per lo più isolate o in piccoli aggregati, poco coese, medio-piccole, tondeggianti, con citoplasmi microvacuolizzati e nuclei per lo più eccentrici che frequentemente conferiscono l'aspetto ad anello con castone. Per queste cellule la diagnosi differenziale va posta con le cellule caliciformi. I quadri citologici delle forme iniziali che non superano la sottomucosa (*early gastric cancer*) non differiscono da quelli

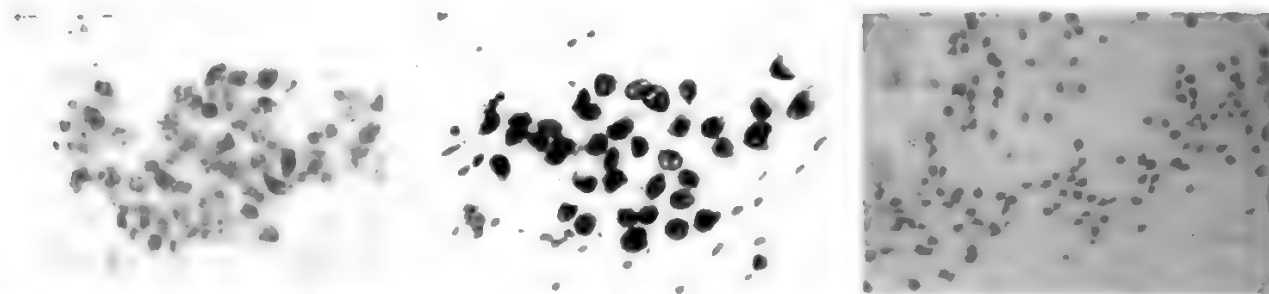
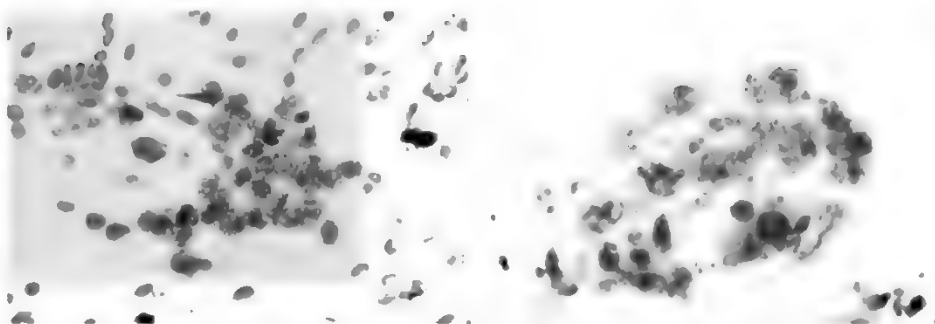



Fig. 9. *A sinistra*: spazzolato endoscopico gastrico: voluminoso lembo di cellule tumorali con nuclei ovali vescicolosi e voluminosi nucleoli da adenocarcinoma di tipo intestinale. Colorazione Papanicolaou; 820×. *Al centro*: spazzolato endoscopico gastrico: cellule tumorali maligne prevalentemente ad anello con castone da carcinoma indifferenziato diffuso. Colorazione Papanicolaou; 920×. *A destra*: spazzolato endoscopico gastroduodenale: numerosi protozoi del tipo *Giardia lamblia*. Colorazione Papanicolaou; 600×.

Fig. 10. *A sinistra*: spazzolato endoscopico bronchiale: carcinoma indifferenziato a piccole cellule. Colorazione Papanicolaou; 950×. *A destra*: spazzolato endoscopico bronchiale: carcinoma a grandi cellule. Colorazione Papanicolaou; 950×.

delle forme più invasive, mentre le informazioni derivate dalle biopsie possono essere devianti essendo il grado di invasione accertabile solo dopo dettagliato esame del pezzo operatorio.

La citologia endoscopica è in grado di identificare anche *linfomi gastrici primitivi*, in particolare se del tipo a grandi cellule (centroblastici e immunoblastici). Anche per queste neoplasie l'integrazione del prelievo citologico con la biopsia endoscopica permette di aumentare il numero delle diagnosi conclusive.

Nell'ambito della patologia non neoplastica la citologia endoscopica può essere utile nell'identificazione di infezioni virali (HSV) e fungine (candida, aspergillo).

2. *Duodeno e colon*. – Anche in queste due sedi i tipi di prelievo endoscopico sono costituiti dal lavaggio e dallo spazzolato. Per il *duodeno* può essere usata anche l'aspirazione mediante tubi di drenaggio dopo iniezione di secretina. Date le connessioni anatomiche, il materiale che può essere raccolto dal duodeno, oltre che provenire dalle pareti duodenali, può derivare dal coledoco e dai dotti pancreatici. Poiché il carcinoma primitivo del duodeno è estremamente raro, nella maggior parte dei casi vengono accertati, in realtà, adenocarcinomi delle strutture pancreaticobiliari. Le cellule di questi tumori, per lo più in aggregati, hanno citoplasmi ampi e chiari e presentano scarse atipie quando provengono da forme ben differenziate, voluminosi nuclei e nucleoli ipertrofici quando provengono da forme poco o moderatamente differenziate.

Nell'accertamento del carcinoma del *colon* e *retto*, sebbene venga preferita la biopsia, la citologia è in grado di permettere da sola una diagnosi corretta. Non sono infatti segnalati in letteratura risultati falsi positivi e la sensibilità varia dal 50 al 75% per il lavaggio e sale all'85% per lo spazzolato. Gli strisci sono caratterizzati dalla presenza di aggregati di cellule che spesso mantengono la struttura ghiandolare, di forma cilindrica, con grossi nuclei allungati e ipercromatici e nucleoli ingranditi; frequente è la presenza di abbondante materiale emorragiconecrotico. L'indagine citologica può essere utilmente applicata al monitoraggio di membri di famiglie con poliposi intestinale familiare.

I carcinomi dell'*ano* e del *canale anale* possono essere diagnosticati citologicamente anche mediante strisci ottenuti attraverso esplorazione digitale.

Nell'ambito della patologia non neoplastica, la citologia endoscopica può permettere l'accertamento di infestazioni parassitarie, più frequentemente da *Giardia lamblia* nel duodeno (fig. 9, *a destra*) e da *Entamoeba histolytica* e *Schistosoma* nel colon.

3. *Bronchi*. – Il prelievo per spazzolamento endoscopico ha praticamente sostituito la tecnica del lavaggio bronchiale. La sensibilità del metodo per le neoplasie centrali è dell'80% e lo stesso valore può essere raggiunto per le lesioni periferiche se vengono associati il controllo fluoroscopico e la T.A.C. L'integrazione di questo metodo con l'esame dell'espettorato è indispensabile per ottenere la massima resa diagnostica. La citologia endoscopica risulta determinante per la conferma di malignità di lesioni stenosanti di istotipo variabile (fig. 10), che non consentono un campionamento bioptico, e nell'accertamento di lesioni iniziali. Quando queste non sono visibili, solo lo spazzolamento di aree sufficientemente ampie, eseguito alla cieca, è in grado di confermare la positività dell'espettorato, mentre nelle lesioni visibili la manovra consente una precisa localizzazione topografica.

La maggior parte delle lesioni iniziali diagnosticate attraverso la citologia sono costituite da carcinomi spinocellulari. Contrariamente a quanto si osserva nella cervice uterina, dal carcinoma *in situ* (CIS) del polmone esfoliano quasi esclusivamente cellule cheratinizzate. Sebbene non sia possibile una sicura distinzione citologica tra CIS e carcinoma invasivo, le cellule del primo sono più piccole, hanno elevato rapporto nucleocitoplasmatico e nuclei ipercromatici in cui a stento si riconoscono i nucleoli. Queste cellule si trovano spesso commiste a cellule pavimentose metaplastiche con atipie gravi, mentre assente è il fondo necrotico.

Un tipo di prelievo endoscopico ancora poco applicato è l'aspirazione con ago, che consente di indagare sia lesioni prossimali extrabronchiali e paratracheali sia lesioni periferiche.

Nell'ambito dell'accertamento di lesioni non neoplastiche i vari tipi di prelievo endoscopico si sono dimostrati utili nell'identificazione delle frequenti (33%) lesioni opportunistiche, in particolare l'infezione da *Pneumocystis carinii* e da *Criptococcus neoformans*, nei pazienti con AIDS.

Da alcuni anni viene sempre più largamente eseguito, in corso di fibrobroncoscopia, il lavaggio broncoalveolare (BAL), che permette di ottenere campioni rappresentativi dell'ambiente alveolare, adatti a studi citologici, microbiologici, biochimici e mineralogici. Lo studio citologico del BAL è applicato soprattutto nell'inquadramento diagnostico e nel *follow-up* delle interstiziopatie polmonari diffuse a etiologia sconosciuta (ad es., sarcoidosi, fibrosi idiopatica) o nota (ad es., alveoliti allergiche, pneumoconiosi), in quanto permette di valutare il tipo e l'entità dell'alveolite che è alla base di queste malattie. In casi particolari (ad es., polmoniti interstiziali in pazienti immunocompromessi) può permettere il riconoscimento diretto dell'agente etiologico. Salvo casi eccezionali, il BAL non è utilizzato per la diagnosi dei tumori polmonari (v. LAVAGGIO BRONCOALVEOLARE*).

Citologia endocavitaria uterina

Poiché la citologia cervicovaginale ha rivelato una sensibilità insufficiente per diagnosticare in modo affidabile l'adenocarcinoma dell'endometrio, e quest'ultimo ha dimo-

strato, negli anni più recenti, un aumento di incidenza, si è ritenuto opportuno procedere al campionamento diretto dell'endometrio.

Sono stati pertanto ideati numerosi strumenti semplici e poco costosi che consentissero un prelevamento indolore di materiale endocavitario rappresentativo. Le tecniche di prelievo possono essere suddivise in 3 gruppi: aspirazione endocavitaria, abrasione della cavità endometriale mediante spazzole o strumenti elicoidali e metodo di lavaggio con l'introduzione di liquido. Il materiale ottenuto è utilizzabile, a seconda dello strumento impiegato, sia per lo striscio citologico sia per essere trattato come un esame istologico, specie se consiste di materiale frustolato.

Nello striscio i lembi di cellule endometriali normali si dispongono spesso in monostrato, talora con ripiegature. Le cellule hanno dimensioni minori delle cellule endocervicali e i nuclei sono ricchi di eterocromatina e contengono micronucleoli. Sono riconoscibili anche lembi di ampiezza variabile che consentono lo studio delle singole cellule modificando opportunamente il piano focale del microscopio. Le cellule stromali sono meno coese di quelle epiteliali.

Le modificazioni cicliche sono riconoscibili dalla forma delle ghiandole e dai dettagli cellulari, tra cui le mitosi in fase proliferativa e le vacuolizzazioni in fase secretiva.

Sono identificabili anche aspetti che possono orientare verso le diagnosi di endometrio inattivo, endometrio anovulatorio ed endometrio iperplastico.

Sono inoltre riconoscibili processi infiammatori acuti e cronici, tra i quali meritano di essere ricordate le lesioni indotte da dispositivi anticoncezionali (IUD) (v. UTERO).

Le anomalie cellulari dell'iperplasia atipica dell'endometrio consistono nell'aumento del rapporto nucleocitoplasmatico, della dimensione del nucleolo e della cromasia del nucleo. La diagnosi differenziale tra questa forma e l'adenocarcinoma ben differenziato può presentare difficoltà che diminuiscono con l'aumento del grado di indifferenziazione.

Le cellule neoplastiche hanno nuclei ingranditi e polimorfi con nucleoli ipertrofici e multipli, cromatina scarsa con frequente chiarificazione e membrana irregolare. A seconda della quantità di materiale e della sua strutturazione, possono essere valutati anche eventuali aspetti architettonici indicativi di malignità, quali la presenza di papille. False negatività sono condizionate dal mancato campionamento di adenocarcinomi di piccole dimensioni e situati nei corni tubarici. Ove possibile è sempre consigliabile includere almeno parte del materiale per l'esame istologico. Le metodiche integrate consentono percentuali di accuratezza diagnostica superiori al 95%. La sola citologia consente una sensibilità del 90-95% e una specificità del 99% in rapporto a possibili false positività da iperplasia non neoplastica.

La diagnosi citologica di iperplasia è invece in difetto, consentendo il prelievo endocavitario una sensibilità nell'ordine del 30%. Le cause sono la scarsa quantità di materiale ottenibile e le minime differenze citologiche con le cellule endometriali in fase proliferativa o in condizioni anovulatorie. Sono talora identificabili leiomiosarcomi del corpo e proliferazioni trofoblastiche.

Citologia per aspirazione con ago sottile

A differenza della citologia da esfoliazione e da abrasione, la citologia per aspirazione con ago sottile (AAS), presupponendo un bersaglio, palpabile o non, non trova spazio nell'accertamento di neoplasie in fase iniziale e di lesioni preinvasive e costituisce sempre un accertamento di seconda istanza da adottare nei casi in cui la citologia più tradizionale non può essere applicata o ha fallito e non è adottabile a scopo di *screening*. Inoltre, la diagnosi ottenuta con AAS non ha significato orientativo, ma conclusivo, anche ai fini terapeutici. Sotto questo aspetto la citologia per AAS è molto vicina alla biopsia istologica e pertanto viene anche definita *agobiopsia* (v. BIOPSIA*).

Data la conclusività della diagnosi è importante che non solo l'efficienza e, in particolare per le neoplasie maligne, la sensibilità, siano elevate, ma che, soprattutto, il valore predittivo per i risultati positivi si discosti il meno possibile dal 100%. Di semplice esecuzione, indolore (tranne che per sedi particolari non richiede anestesia), economica, soprattutto se si considera che evita non solo biopsie incisionali ma talora anche toracolaparotomie esplorative, l'AAS può risultare anche sicura e dimostrare elevata resa diagnostica se vengono rispettate alcune regole fondamentali.

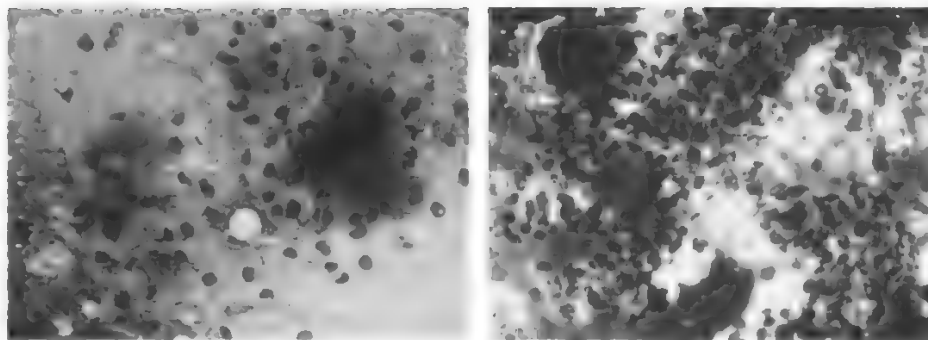
Il prelievo deve essere eseguito con aghi sottili di diametro non inferiore a 21 *gauge* (ovvero non maggiore di 0,7 mm) e, per le sedi profonde, sotto monitoraggio radiologico (T.A.C.) o ecografico che consenta il controllo della punta dell'ago. I prelievi inadeguati, più frequenti nei sistemi bifasici in cui è il clinico o il radiologo che esegue il prelievo e il patologo che lo interpreta, possono essere ridotti con la ripetizione non dilazionata dell'esame. L'interpretazione dei preparati deve essere affidata a patologi esperti che abbiano una buona conoscenza sia della morfologia normale sia delle varie affezioni patologiche, neoplastiche e non, degli organi e sedi in esame. Per un'interpretazione corretta è indispensabile che anche il patologo sia a conoscenza di tutti i dati relativi al paziente. Queste informazioni sono fondamentali per non incorrere in errori e per indirizzare nella diagnosi. La diagnosi per AAS rappresenta infatti la sintesi di competenze morfologiche e di conoscenze della storia naturale della malattia.

Ghiandole salivari

Attraverso l'AAS vengono indagate più frequentemente lesioni delle ghiandole salivari maggiori (parotide, sottomandibolare e sottolinguale) che delle ghiandole salivari minori. I limiti della metodica sono legati a un certo grado di aspecificità dei caratteri citomorfologici dei tumori e delle lesioni non neoplastiche. Sulla scorta dei soli dati citologici non è possibile, per es., la diagnosi differenziale tra carcinoma adenoidecistico e adenoma a cellule basali, tra carcinoma a cellule chiare ben differenziato e cellule acinose normali. Agoaspirati in corso di adenolinfomi cistici o carcinomi mucoepidermoidi ben differenziati possono suggerire la diagnosi erronea di cisti e, in caso di lesione linfoepiteliale della parotide, di processo infiammatorio. Anche i carcinomi che insorgono in adenomi polimorfi possono non essere contenuti nell'area campionata dall'AAS. Pur tenendo conto di questi limiti, rispecchiati dalla variabilità dei risultati di sensibilità e accuratezza di tipizzazione istologica, rispettivamente oscillanti dal 61 al 100% e dal 23 al 93%, l'AAS, in mani esperte, può dare utili informazioni preoperatorie nella maggior parte dei casi.

Per la parotide, l'AAS è in grado di escludere la pertinenza a quest'organo di noduli, non infrequenti nella stessa sede, costituiti, invece, da linfonodi iperplastici intra- o paraparotidei. Inoltre è facilmente diagnosticabile il frequente adenoma polimorfo (fig. 11, *a sinistra*). I quadri citologici sono caratteristici e costituiti da lembi di cellule epiteliali coese in monostrato e cellule mioepiteliali di aspetto stromale, frammiste a sostanza fondamentale mixoide.

Tra i tumori maligni, il carcinoma adenoidecistico (fig. 11, *a destra*) può essere diagnosticato con sicurezza quando presenta il quadro tipico, costituito da aggregati tondeggianti tridimensionali di piccole cellule ovoidali, mo-

Fig. 11. *A sinistra*: aspirazione con ago sottile (AAS) della ghiandola parotide: adenoma polimorfo. I lembi aspirati contengono cellule (mio) epiteliali senza atipie e materiale ialino denso. Colorazione May-Grünwald-Giemsa; 470×. *A destra*: AAS di carcinoma adenoidecistico della ghiandola parotide: abbondante cellularità monomorfa inglobante globi ialini. Colorazione May-Grünwald-Giemsa; 450×.

nomorfe, centrate da sferule di materiale anisto. Attraverso AAS sono sempre riconoscibili come maligni tutti i carcinomi ad alto grado di malignità, anche se è difficile predirne l'istotipo. Ai fini dell'intervento, quest'ultimo non è determinante, mentre lo è l'informazione relativa alla malignità. È comunque buona regola procedere all'escissione chirurgica e all'esame istologico di tutti quei noduli in cui, dopo l'esame clinicocitologico, permanga anche il minimo dubbio diagnostico.

Tiroide

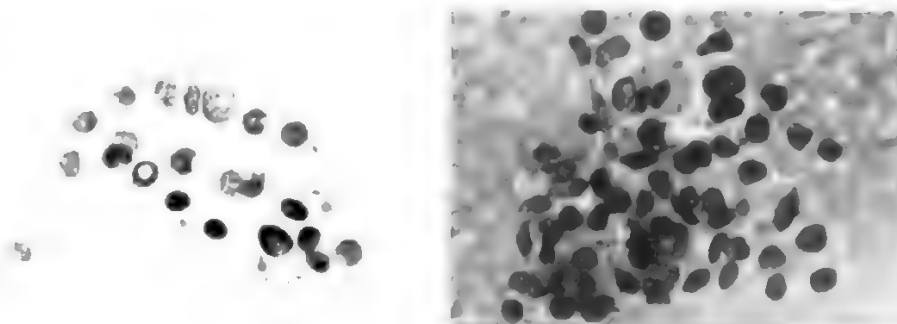
Nell'ambito dell'AAS la tiroide costituisce un'eccezione, in quanto le diagnosi non devono essere interpretate come conclusive, ma orientative per l'identificazione di lesioni, in genere a nodulo unico e scintigraficamente «freddo», che necessitano di ulteriore accertamento chirurgico. I caratteri citologici dei carcinomi differenziati, che costituiscono oltre i 2/3 della patologia neoplastica maligna della tiroide, non sempre consentono infatti la distinzione tra forme non neoplastiche, neoplastiche benigne e maligne. I tentativi di differenziare citologicamente le iperplasie nodulari dalle neoplasie follicolari e separare i tumori follicolari benigni dai maligni, compresa l'applicazione di metodiche più obiettive, come la citometria a flusso, non hanno dato risultati utili. Anche il carcinoma papillare, varietà follicolare, può presentare quadri citologici analoghi a quelli dell'adenoma e del carcinoma follicolare. La difficoltà a definire citologicamente queste lesioni è rispecchiata dalla variabilità dei valori di sensibilità e di valore predittivo per i risultati positivi, che variano entrambi dal 50 a oltre il 95%. Dato il significato di selezione di lesioni che necessitano di accertamento chirurgico, l'atteggiamento più conveniente è quello di non usare criteri restrittivi per mantenere alta la sensibilità, anche se ciò può andare a scapito del valore predittivo per i risultati positivi.

La validità dell'AAS nella definizione prechirurgica dei noduli tiroidei è documentata dall'aumento dal 10 al 50% del riscontro di lesioni maligne dopo la sua introduzione. Se le neoplasie follicolari non sono citologicamente classificabili, il carcinoma papillare presenta quadri citologici abbastanza caratteristici costituiti da aggregati papillari formati da cellule con citoplasma ampio, inclusioni citoplasmatiche nucleari (fig. 12, *a sinistra*) e, in alcuni casi, corpi psammomatosi. Carcinomi papillari cistici o associati a tiroidite possono fornire reperti citologici negativi.

A differenza dei carcinomi differenziati, risulta in genere agevole l'identificazione attraverso AAS della quota, percentualmente meno rilevante, costituita dai carcinomi indifferenziati e dal carcinoma midollare. I primi sono caratterizzati da cellule con marcate atipie nucleari, spesso plurinucleate e di forma allungata o bizzarra. Il secondo è costituito da cellule in lembi o isolate di forma rotondo-ovale con nuclei eccentrici e abbondante citoplasma contenente piccole granulazioni azzurrofile con il MGG (fig. 12, *a destra*) e corrispondenti a granuli neurosecretori reattivi con siero anticalcitonina. In alcuni casi può essere presente sostanza amiloide.

Carcinoma della mammella

Durante l'ultimo decennio si è diffuso l'impiego dell'AAS nell'accertamento del carcinoma della mammella (v.*). La metodica, già elaborata e introdotta con scarso successo negli U.S.A. nel 1930, è stata ampiamente applicata a partire dal 1950-60 nei Paesi scandinavi. Tra i maggiori ostacoli all'introduzione dell'AAS in sede mammaria vi era l'assenza quasi completa di informazioni circa il suo reale significato diagnostico. Per quanto riguarda i noduli palpabili, la sensibilità varia dal 65 al 99%, a seconda del numero di risultati falsi negativi, mentre il valore predittivo per i risultati positivi si aggira intorno al 100%, dato che, in mani esperte, i falsi positivi sono praticamente nulli. I criteri citologici per una diagnosi sicura di malignità sono la presenza di una cellularità abbondante, le evidenti atipie nucleari e la scarsa coesione cellulare. Questi 3 criteri de-

Fig. 12. *A sinistra*: AAS di carcinoma papillare della tiroide: lembo papillare costituito da cellule con numerose inclusioni citoplasmatiche intranucleari. Colorazione Papanicolaou; 900×. *A destra*: AAS di carcinoma midollare della tiroide: cellule con nuclei ovalari e citoplasmi contenenti granuli azzurrofili. Colorazione May-Grünwald-Giemsa; 950×.

vono essere sempre rispettati per non incorrere in errori, specie quando all'AAS segue, senza ulteriori controlli, l'intervento chirurgico. Ciò può implicare un aumento del numero dei casi in cui viene espressamente consigliato il controllo preoperatorio. Ai falsi negativi si può ovviare con la ripetizione dell'esame nei casi sospetti, con l'escissione di tutti quei noduli a rischio per caratteristiche clinicomammografiche e, soprattutto, con l'esecuzione dell'AAS da parte di persone esperte.

I dati disponibili dimostrano che la percentuale di falsi negativi da errore del patologo è minima e rappresentata da casi con scarse atipie citologiche, mentre, per lo più, si tratta di errori di campionamento. Per l'ottenimento dei migliori risultati la condizione ottimale è quella in cui una sola persona esperta provvede alla manovra di aspirazione e all'interpretazione dei preparati. Un ulteriore aumento dell'accuratezza diagnostica si ottiene con l'introduzione del dato mammografico.

L'applicazione della tripletta clinicomammografica-citologica, consente oggi una diagnosi di malignità nel 95% dei casi, percentuale che supera quella che ogni metodo può offrire singolarmente o in associazione con uno solo degli altri due. Per i carcinomi invasivi di diametro inferiore a 0,5 cm, la sensibilità scende attorno al 70%. Per quanto riguarda le lesioni identificate attraverso *screening* mammografico, in donne in cui la prevalenza successivamente accertata di carcinoma è del 30%, la sensibilità della metodica è del 50%, essendo i fattori che maggiormente influenzano questo valore l'abilità dell'aspiratore e il piccolo diametro della neoplasia. Inoltre, risulta doppia in queste pazienti, rispetto ai casi con lesioni palpabili, la percentuale di diagnosi citologiche non conclusive in cui si consiglia il controllo istologico per la frequenza elevata sia di istotipi con scarse atipie cellulari (carcinoma lobulare, carcinoma tubulare) sia di carcinomi cosiddetti occulti e corrispondenti a noduli non palpabili, in genere profondi e identificabili solo mammograficamente.

Per questi, l'introduzione di particolari apparecchiature che consentono la localizzazione stereotassica, ha permesso un notevole miglioramento del campionamento, specie per lesioni di diametro anche inferiore a 1 mm, consentendo diagnosi corrette nella quasi totalità dei casi.

La tipizzazione istologica su AAS non è determinante, ma deve essere evitato di definire carcinoma una lesione maligna non epiteliale poiché il provvedimento chirurgico in quest'ultimo caso non coinvolgerà i linfonodi ascellari. Il più frequente dei carcinomi mammari, con il 70% dei casi, è il *carcinoma duttale infiltrante*, le cui cellule non presentano caratteristiche peculiari pur potendo manifestare gradi variabili di anaplasia (fig. 13, *a sinistra*). Il secondo tipo di carcinoma per frequenza, circa il 10-15%, il *carcinoma lobulare infiltrante*, è caratterizzato citologicamente da cellule piccole, monomorfe, scarsamente atipiche e per lo più poco coese (fig. 13, *a destra*). Queste caratteristiche lo rendono meno facilmente identificabile come lesione maligna.

Tra i carcinomi con istotipo «favorevole», quadri citologici caratteristici sono dimostrati dal carcinoma gelatinoso e dal carcinoma midollare. Il primo è caratterizzato dalla presenza più o meno abbondante di muco frammisto alle cellule tumorali; il secondo, dalla presenza di linfociti e plasmacellule, tra i quali si riconoscono voluminose cellule tumorali anaplastiche.

Sul materiale da AAS non è possibile alcuna distinzione tra carcinoma invasivo e non. Contrariamente a quanto segnalato per altri organi, nessun miglioramento diagnostico è risultato per questo tipo di citologia dall'applicazione dell'analisi del contenuto di DNA. Di interesse è invece la recente dimostrazione dell'applicabilità su materiale ottenuto da AAS della ricerca immunocitochimica per i recettori nucleari per l'estrogeno e il progesterone, con risultati analoghi a quelli ottenibili con metodiche biochimiche. Un'utile ricaduta pratica prognostica e terapeutica vale sia per i casi con malattia avanzata non operabili sia per quelli in cui il materiale per l'indagine può essere ottenuto mediante AAS di sedi di metastasi.

Polmone

L'organo che più frequentemente viene sottoposto ad AAS è il polmone. Nell'accertamento di malignità questa indagine viene effettuata solo quando l'espettorato e la citologia endoscopica sono negativi. Altre indicazioni sono l'accertamento di neoplasie in pazienti a rischio per disturbi circolatori, neoplasie in stadio avanzato, metastasi a partenza non nota ed eventuali seconde neoplasie. In tutti i casi l'AAS è in grado di sostituire la toracotomia esplorativa.

La sensibilità per le lesioni primitive e metastatiche varia tra l'80 e il 96%. I risultati falsi positivi sono inferiori all'1%. L'elevata accuratezza diagnostica consente di applicare l'AAS come metodo di accertamento alternativo alla biopsia incisionale durante toracotomia esplorativa.

A differenza di quella di altri organi, l'AAS polmonare consente la diagnosi di lesioni non neoplastiche, quali la tbc, la sarcoidosi, alcune infezioni fungine e l'amartoma.

I prelievi sono eseguiti sotto controllo fluoroscopico per mezzo di intensificatore di immagine. Le complicanze sono relativamente rare e rappresentate da pneumotorace ed emottisi.

Sebbene la maggior parte dei dati dimostri un'accuratezza tra l'80 e il 90% nell'accertamento di istotipo, si possono verificare discordanze per i carcinomi poco differenziati. La più frequente è la diagnosi citologica di carcinoma spinocellulare corrispondente poi, all'istologia, ad adenocarcinoma o a carcinoma a piccole cellule, varietà intermedia.

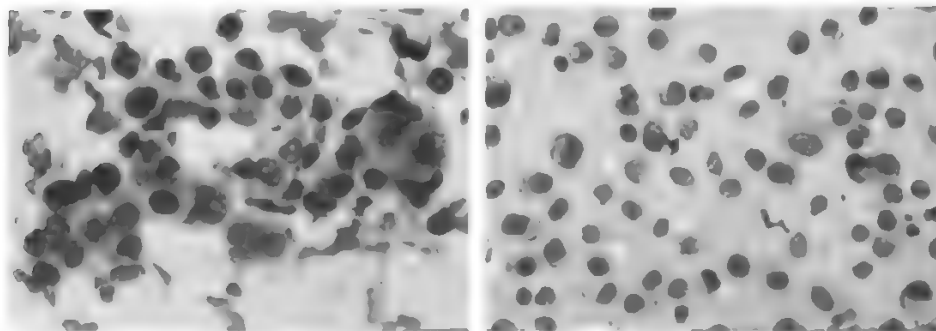
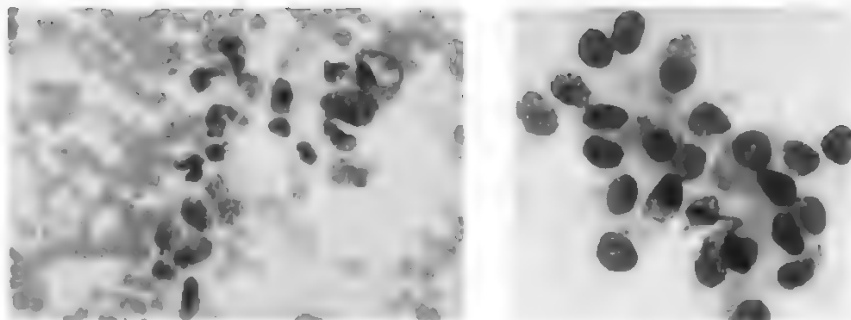



Fig. 13. *A sinistra*: AAS di carcinoma duttale infiltrante della mammella: lembi di cellule atipiche ipercromatiche con marcata anisocariosi. Colorazione Papanicolaou; 750×. *A destra*: AAS di carcinoma lobulare infiltrante della mammella: cellule isolate di aspetto similplasmocitico. Colorazione May-Grünwald-Giemsa; 750×.

Fig. 14. *A sinistra*: AAS di carcinoma a grandi cellule del polmone: aggregato di cellule macronucleolate. Colorazione Papanicolaou; 950×. *A destra*: AAS di carcinoma a grandi cellule del polmone: voluminosi nuclei ipercromatici con marcata anaplasia. Colorazione Papanicolaou; 950×.

Al momento attuale di rivalutazione critica della classificazione dei carcinomi del polmone, non è possibile decidere se l'interpretazione istologica sia più corretta di quella citologica. Le indagini ultrastrutturali e immunoistochimiche hanno dimostrato che sia i carcinomi a grandi cellule (fig. 14, *a sinistra* e *a destra*) sia i carcinomi poco differenziati, di tipo ghiandolare o spinocellulare, possono presentare differenziazione bi- o, talora, tridirezionale con evidenza anche di caratteri endocrini. Non sembra quindi più prioritaria la caratterizzazione istologica tradizionale quanto, anche ai fini del trattamento, la distinzione tra carcinomi «a piccole cellule» e «non a piccole cellule». A questo fine, la sensibilità dell'AAS risulta ancora più elevata, raggiungendo il 98%.

Per quanto riguarda le metastasi a primitività ignota, valgono per il polmone le usuali regole di somiglianza con la neoplasia primitiva.

Per i sarcomi, l'integrazione con i preparati per inclusione può risultare utile nell'identificazione dell'istotipo, essendo possibili indagini immunoistochimiche.

Nell'ambito delle localizzazioni secondarie va segnalata la prerogativa dell'AAS nel mettere in evidenza seconde (o terze) neoplasie in pazienti in cui, dal punto di vista clinico e radiologico, la lesione polmonare era ritenuta metastatica.

Fegato e pancreas

Il fegato e il pancreas sono i due organi addominali più frequentemente indagati attraverso l'AAS. Le indicazioni più comuni sono, per il fegato, la diagnosi differenziale tra neoplasie maligne primitive (soprattutto il carcinoma epatocellulare) e metastasi e per il pancreas tra pancreatite e carcinoma.

I vantaggi più ovvi offerti dal metodo sono, per entrambi gli organi, di evitare una laparotomia esplorativa e di ottenere rapidamente le informazioni per un trattamento non chirurgico nei casi non operabili. La sensibilità varia dall'85 al 95% per il fegato e dal 50 all'87% per il pancreas, mentre per entrambi sono eccezionali i risultati falsi positivi. Le complicanze sono rare e inferiori allo 0,1%.

Per il pancreas, l'AAS è preferibile alla biopsia incisionale durante la laparotomia, poiché consente l'esplorazione di aree multiple e riduce il rischio di complicazioni, quali le fistole e le pancreatiti. I prelievi vengono eseguiti sotto controllo ecografico, più rapido, economico e privo del pericolo di radiazioni e, meno frequentemente, tomografico quando si tratti di lesioni solide di diametro inferiore a 3 cm, in cui importa controllare la sede della punta dell'ago.

L'integrazione dei preparati per striscio e inclusione, ottenibili, questi ultimi, sia mediante l'ago Chiba, sia mediante l'ago tranciante di pari diametro, è fondamentale, specie per i carcinomi ben differenziati del *fegato*, che possono ricordare da vicino la struttura dell'organo normale, ivi compresa la presenza di bile (fig. 15, *a sinistra*). Quest'ultima caratteristica, utile nell'identificare in sede metastatica la primitività epatica, può risultare fuorviante nel riconoscimento dei tumori primitivi, dato che pigmento biliare è presente in molte malattie non neoplastiche associate a stasi biliare.

La valutazione della perdita della struttura reticolare normale, possibile attraverso l'impregnazione argentica sui preparati per inclusione, può agevolare la non facile distinzione tra iperplasia rigenerativa, displasia epatica e carcinoma epatocellulare ben differenziato. Negli epatocarcinomi poco differenziati la natura neoplastica è facilmente accertabile, ma può essere difficile l'identificazione dell'istotipo.

In presenza di metastasi epatica solitaria, l'applicazione dell'AAS risulta utile per escludere una lesione primitiva e

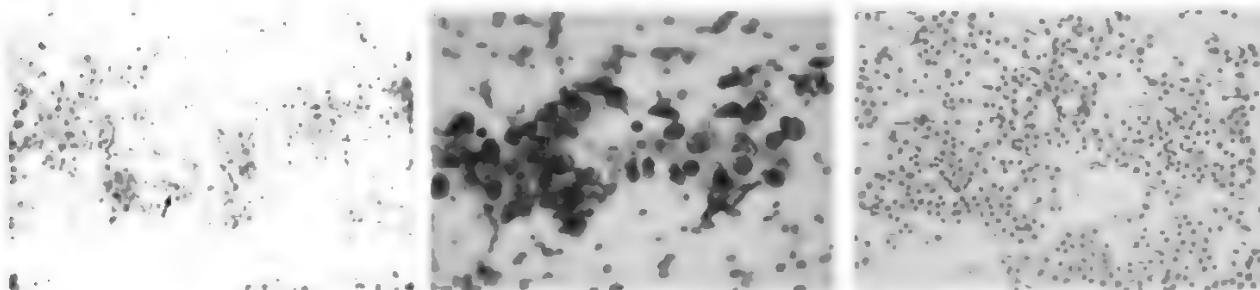



Fig. 15. *A sinistra*: AAS di carcinoma epatocellulare: lembo di cellule tumorali maligne macronucleolate (cfr. *freccia*) con grado elevato di differenziazione ed evidenza di produzione di bile. Colorazione Papanicolaou; 250×. *Al centro*: AAS di adenocarcinoma moderatamente differenziato del pancreas. Colorazione Papanicolaou; 750×. *A destra*: AAS di carcinoide del pancreas: tappeto di piccole cellule uniformi senza evidenti atipie. Colorazione Papanicolaou; 220×.

per suggerire la possibile primitività. In questi casi, circa il 50%, le informazioni attese possono essere fornite solo per quelle neoplasie che hanno caratteri morfologici sufficientemente distintivi, quali l'adenocarcinoma dell'intestino crasso, il carcinoma a piccole cellule del polmone, i carcinomi spinocellulari, il melanoma maligno e i carcinoidi.

Scarse informazioni è invece in grado di aggiungere l'AAS a quelle fornite dalle indagini radiologiche in caso di colangiocarcinoma che, seppur raro, costituisce il secondo tumore primitivo del fegato. La sua struttura ghiandolare, che non differisce da quella del carcinoma dei dotti biliari extraepatici e del pancreas, è simile, infatti, a quella di adenocarcinomi polmonari e gastrici e non permette la distinzione tra neoplasia primitiva e secondaria.

Entro certi limiti, la più frequente neoplasia primitiva del *pancreas esocrino*, il *carcinoma dei dotti*, è facilmente documentabile attraverso l'AAS solo in presenza di quadri radiologici univoci per una primitività pancreatica. Trattandosi solitamente di forme moderatamente o poco differenziate (fig. 15, *al centro*), i caratteri di malignità sono evidenti negli strisci, poiché le cellule, per lo più in lembi, hanno spesso ampie dimensioni, citoplasma chiaro, nuclei ipercromatici e voluminosi nucleoli. Più difficile è la diagnosi di *carcinoma duttale ben differenziato*, le cui cellule poco si discostano da quelle normali. In questo caso possono risultare utili i preparati per inclusione. La diagnosi di malignità va posta solo sulla scorta di evidenze inconfutabili poiché un certo grado di atipia e ipercromasia può essere presente in corso di pancreatiti.

Per il *pancreas endocrino*, i limiti dell'AAS nella diagnosi differenziale tra iperplasia, tumori benigni e maligni, ricalcano quelli dell'istologia. Sia per i tumori insulari che per quelli del sistema neuroendocrino diffuso, informazioni complete si potranno avere solo se il materiale aspirato è abbondante e i preparati sono allestiti in laboratori sufficientemente attrezzati. Mentre la diagnosi generica di «carcinoide» è agevole in presenza di piccole cellule monomorfe con citoplasma pallido e nucleo con cromatina dispersa e piccoli nucleoli (fig. 15, *a destra*), più complicata, lunga e costosa è la caratterizzazione funzionale, soprattutto in assenza di sindrome clinica. In questi casi, le cellule dovrebbero essere cimentate con sieri contro tutti gli ormoni e amine noti per giungere a una diagnosi morfologica e funzionale. Questa è essenziale per predire il comportamento biologico di queste neoplasie, essendo noto che i tumori endocrini con produzione entopica sono per lo più benigni, mentre quelli con produzione ectopica sono quasi sempre maligni.

Rene e surrene

Per il rene e il surrene le indicazioni alla citologia per aspirazione con ago sottile (AAS) e il tipo di informazioni che si ottengono variano in rapporto all'età e a seconda che si tratti di masse appartenenti in modo ancora riconoscibile, rispettivamente al rene o al surrene, ovvero di lesioni che per le dimensioni raggiunte, non sono più attribuibili ad alcuno dei due organi. In tutti i casi l'ecografia e la T.A.C. sono le più comuni guide al prelievo che viene eseguito, per lo più, per via anteriore. Per le lesioni del *rene nell'adulto* la principale indicazione all'AAS è la diagnosi differenziale tra cisti renali e lesioni neoplastiche ipo- o avascolari. Queste non hanno caratteri radiologici univoci e risultano essere, per lo più, carcinomi a cellule renali (CCR) differenziati (grado I) con le tipiche cellule chiare o granulari (fig. 16, *a sinistra*) e spesso papillari. Quadri radiologici indistinguibili dal CCR sono prodotti dal 50% degli oncocitomi e dai rari angiomiolipomi non associati a sindrome tuberosa. In questi casi, l'AAS può far escludere il CCR. L'importanza di una definizione diagnostica prechirurgica risiede nella diversa procedura chirurgica che, per il CCR, è la nefrectomia radicale, mentre per le altre due entità è la resezione parziale.

La presenza di una massa del *surrene nell'adulto* è spesso sinonimo di *metastasi* di neoplasia primitiva, in ordine decrescente di frequenza, del polmone, mammella, vie digerenti e cute (melanoma maligno). Queste localizzazioni secondarie possono essere più voluminose del tumore primitivo ed essere la prima manifestazione clinica della malattia. I caratteri citologici del materiale ottenuto sono quasi sempre correlabili con la morfologia del tumore primitivo.

Per quanto riguarda le masse che, nell'adulto, la radiologia non può definire se siano a partenza dal rene o dal surrene, due sono le situazioni in cui l'AAS è determinante: la distinzione tra CCR e carcinoma a cellule transizionali del bacinetto renale e tra CCR e feocromocitoma (fig. 16, *al centro*), che può essere maligno nel 10% dei casi. La prima diagnosi differenziale è relativamente semplice e riproducibile e l'informazione che ne deriva indica la via di aggressione chirurgica. Non immediata è invece la seconda diagnosi differenziale date le somiglianze citologiche, per cui diventa determinante la ricerca dell'argirofilia citoplasmatica, con il metodo di Grimelius, presente nel feocromocitoma e assente nel CCR.

Nell'*età infantile* la presentazione clinica dei due tumori più frequenti, a partenza, rispettivamente, renale e surrenalica, il tumore di Wilms e il neuroblastoma, è pressoché invariabilmente quella di una neoplasia in fase avanzata

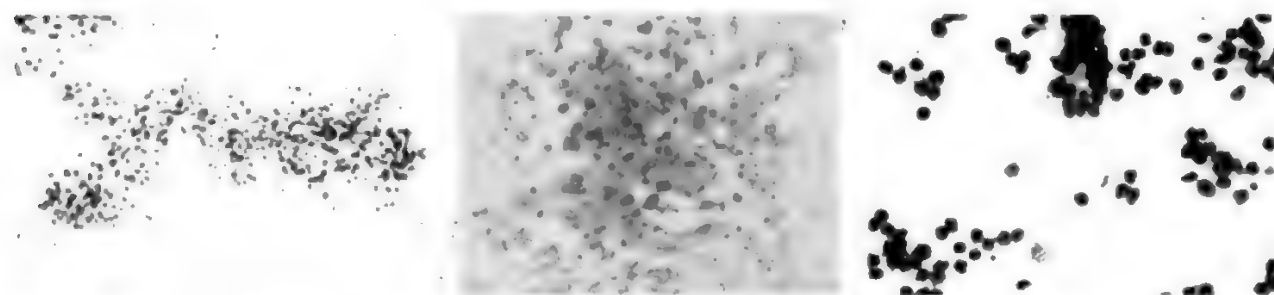



Fig. 16. *A sinistra*: AAS di carcinoma a cellule renali. Colorazione Papanicolaou; 370×. *Al centro*: AAS di feocromocitoma surrenalico: cellule con disposizione pseudosinciziale, marcata anisocariosi e frequente macronucleolazione. Colorazione Papanicolaou; 370×. *A destra*: AAS di tumore di Wilms: presenza di cellule blastematose ed epiteliali in formazione tubulare. Colorazione May-Grünwald-Giemsa; 600×.

caratterizzata da una massa addominale. Sebbene il tumore di Wilms, nella sua forma tipica, sia facilmente riconoscibile citologicamente per la presenza delle componenti cellulari, epiteliale, blastematosa e connettivale (fig. 16, *a destra*), in una percentuale discreta di casi il materiale da AAS è costituito solo da piccole cellule indifferenziate o elementi blastematosi. In questi casi la diagnosi differenziale con il neuroblastoma può essere difficile poiché anche quest'ultimo è costituito da piccole cellule poco differenziate, con nuclei ipercromatici e citoplasmi mal definiti, che solo occasionalmente presentano la caratteristica disposizione a rosetta. In questi casi diventa utile l'applicazione della microscopia elettronica e dell'immunoistochimica. Quest'ultima, attualmente di più frequente applicazione, viene eseguita su strisci non fissati e conservati a −20 °C. Data l'indisponibilità di marcatori immunocitochimici specifici per il tumore di Wilms poco differenziato, sarà determinante l'assenza di reattività con sieri antineurofilamenti, che sono componenti del citoscheletro delle cellule del neuroblastoma.

Prostata

Applicata per la prima volta nel 1930 al Memorial Hospital di New York, l'AAS della prostata è stata perfezionata e diffusa soprattutto in Europa. Il prelievo viene eseguito per via rettale con l'aiuto di una guida per l'ago sottile, ricurva e corredata di anello nel quale viene infilato il dito indice della mano sinistra che, durante l'esplorazione rettale, sceglie la sede più idonea per il prelievo. Le complicazioni sono molto rare. Avendo presente che la maggioranza dei tumori maligni prostatici nell'adulto sono adenocarcinomi, le principali indicazioni all'AAS sono la conferma di istotipo, possibilmente con precisazione del grado di differenziazione (fig. 17) e l'accertamento di piccole lesioni. La terapia, attualmente per lo più non chirurgica, è infatti diversificata per le forme bene e poco differenziate, indipendentemente dall'estensione del tumore. Tuttavia, mentre la diagnosi è agevole nelle forme poco differenziate (fig. 17, *a destra*), che presentano caratteri di anaplasia più o meno evidente, nelle forme ben differenziate (fig. 17, *a sinistra*) è meno immediata.

I valori di sensibilità variano dal 68 al 99%, con un valore medio per i falsi positivi del 2,7% e per i falsi negativi dell'8,5%, per lo più attinenti ad adenocarcinomi ben differenziati. Per questi ultimi sono stati ribaditi recentemente, sulla scorta di dati morfologici tradizionali e per mezzo di analisi semiautomatica di immagine e di citometria a flusso, come importanti criteri di riconoscimento e di distinzione da forme iperplastiche e infiammatorie: l'abbondanza di cellule, la scarsa coesione, la presenza di microacini, l'aumento del rapporto nucleocitoplasmatico, la anisocitosi e l'irregolarità di numero, forma e volume dei nucleoli. È buona norma comunque ricorrere a un'ulteriore conferma della diagnosi su microbiopsie, per es. mediante prelievo con ago di Vim-Silverman, prima di instaurare la terapia ormonale.

Un'altra applicazione dell'AAS in sede prostatica è il monitoraggio della risposta alla terapia. L'efficacia del trattamento ormonale negli adenocarcinomi ben differenziati è infatti caratterizzata citologicamente dalla comparsa di metaplasia pavimentosa dell'epitelio ghiandolare, dalla presenza di «cellule glicogeniche» con citoplasma ampio e schiumoso e nucleo picnotico eccentrico e dalla scomparsa delle cellule tumorali.

Tumori benigni e maligni delle parti molli

La considerevole somiglianza e sovrapposizione di alcuni caratteri morfologici delle lesioni reattive, delle lesioni proliferative e dei tumori benigni e maligni delle parti molli limita l'applicazione dell'AAS a quest'area della patologia e aveva fatto concludere che l'AAS non avesse spazio o quasi nella diagnosi e pianificazione del trattamento dei tumori connettivali. In realtà, qualora si tengano presenti le possibili fonti di errore e i limiti, l'AAS ha un suo ruolo, non solo nell'identificazione di recidive di sarcomi a istologia nota e nella distinzione tra metastasi e tumori primitivi, ma anche nell'accertamento di questi ultimi.

Le tre principali fonti di errore sono i processi reattivi, quali la fascite nodulare e la miosite ossificante, in cui predominano i miofibroblasti, le pseudoatipie cellulari legate a ipossia e che possono caratterizzare alcuni tumori benigni, e, infine, i sarcomi con cellularità similepiteliale, quali il sarcoma alveolare, che possono suggerire la diagnosi di metastasi. Per evitare tali errori è indispensabile, non solo conoscere i caratteri istologici e citologici delle lesioni in diagnosi differenziale, ma essere al corrente della sede, profondità e dimensioni della proliferazione, dell'età e sesso del paziente e dei precedenti anamnestici.

La fascite nodulare è la lesione pseudosarcomatosa più comune e impone la diagnosi differenziale con il fibrosarcoma, il rabdomiosarcoma e il liposarcoma mixoide.

Nella miosite ossificante, il polimorfismo nucleare delle fibrocellule muscolari striate e dei fibroblasti, la presenza di cellule giganti osteoclastosimili e di depositi di calcio possono suggerire la diagnosi erronea di osteosarcoma.

Il limite del metodo consiste nell'impossibilità di definire l'istotipo a causa del polimorfismo o dell'elevato grado di sdifferenziazione delle cellule tumorali, caratteristica comune, la prima ai sarcomi dell'adulto, la seconda a quelli infantili. Il più comune sarcoma polimorfo è l'istiocitoma fibroso maligno (fig. 18), spesso caratterizzato da cellule tumorali fusate di tipo fibroblastico e di tipo istiocitario mono- o plurinucleate, con vacuolizzazione e fagocitosi.

Fig. 17. *A sinistra*: AAS di adenocarcinoma ben differenziato della prostata con evidenza di complessi microghiandolari delimitati da cellule macronucleolate. Colorazione Papanicolaou; 900×. *A destra*: AAS di adenocarcinoma scarsamente differenziato della prostata: cellule anaplastiche a tappeto. Colorazione Papanicolaou; 750×.

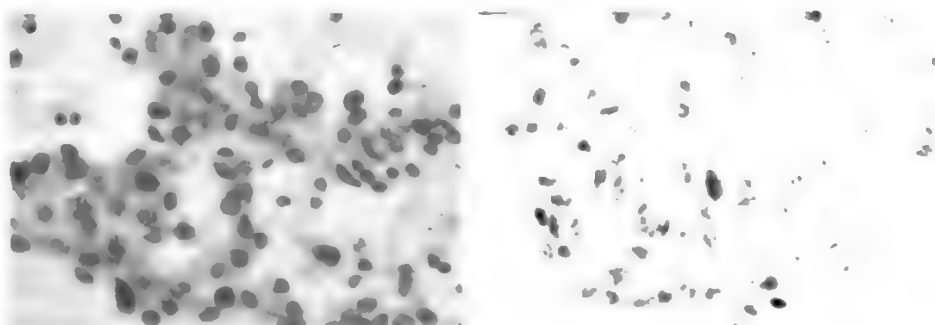
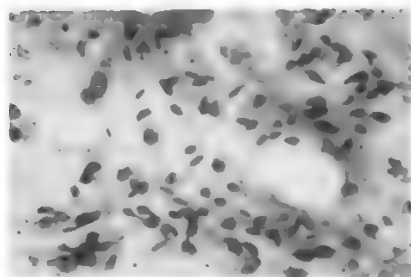



Fig. 18. AAS di istiocitoma fibroso maligno delle parti molli: cellule prevalentemente fusate, in parte plurinucleate con marcate atipie nucleari ed evidenza di fagocitosi. Colorazione Papanicolaou; 470×.

Quest'ultima caratteristica è l'unica che lo distingue dal liposarcoma e dal rabdomiosarcoma polimorfi quando in quest'ultimo non siano riscontrabili strie trasversali diagnostiche. Cellule polimorfe senza caratteri di specificità possono essere presenti anche in leiomiosarcomi e schwannomi maligni.

Attualmente, l'applicazione di metodiche immunoistochimiche e dell'ultrastruttura al materiale ottenuto con AAS e adeguatamente fissato è spesso in grado di consentire l'accertamento dell'istotipo. L'integrazione di queste due metodiche diventa praticamente indispensabile nell'accertamento di tumori maligni indifferenziati a piccole cellule dell'infanzia, quali il rabdomiosarcoma embrionale (fig. 19) e il neuroblastoma (fig. 20, *a sinistra*).

Mediastino

Il mediastino è un'area particolarmente difficile da indagare, sia per le caratteristiche anatomiche, sia per la varietà di patologia che può contenere. Anche in questa sede, l'AAS, con l'integrazione immunoistochimica, ha recentemente dimostrato una resa diagnostica elevata, consentendo informazioni non inferiori a quelle fornite dalla toracotomia e dalla mediastinoscopia. L'efficienza varia dal 72 all'85%, senza false positività, mentre le complicanze (emottisi e pneumotorace) possono essere contenute entro il 7% se vengono usati aghi sottili e il controllo con la T.A.C.

Le indicazioni più frequenti sono la conferma di malignità per lesioni non operabili e la distinzione tra neoplasie primitive e secondarie. Queste ultime costituiscono circa la metà dei casi e sono in buona parte derivate da carcinomi del polmone e della mammella. Tra le neoplasie primitive primeggiano linfomi maligni, timomi, neoplasie germinali (nel mediastino anteriore) e schwannomi (nel mediastino posteriore) (fig. 20, *a destra*).

Diagnosi conclusive possono essere espresse per il linfogranuloma maligno quando sono presenti quadri cellulari inequivocabili e per i linfomi non Hodgkin ad alto grado di malignità, a grandi cellule o linfoblastici, frequenti, rispettivamente, nei giovani adulti e nei bambini, quando il materiale ne consenta la conferma immunoistochimica.

Una struttura bifasica, linfoide ed epiteliale o linfoide e germinale, caratterizza, rispettivamente, il timoma e il seminoma. Malgrado la cellularità del secondo sia sufficientemente atipica e peculiare, la diagnosi differenziale è facilitata dalla reattività del timoma ai sieri anticheratine.

Più difficile, in assenza di marcatori nel siero, può essere la diagnosi tra neoplasia germinale non seminomatosa e carcinoma broncogeno a grandi cellule. Per lo schwannoma il caratteristico dolore prodotto dalla puntura può già orientare la diagnosi, che trova conferma morfologica nella presenza di formazioni organoidi con caratteristica disposizione a palizzata dei nuclei e corrispondenti ai corpi di Verocay.

Dati i risvolti terapeutici importanti e i problemi che possono insorgere per una ridefinizione diagnostica dopo terapia, è buona regola suggerire la toracotomia e l'ulteriore studio istologico ogni qualvolta si ritengano le evidenze citologiche non sufficientemente conclusive.

Retroperitoneo, pelvi, addome

Esiste, inoltre, l'accertamento mediante AAS di neoplasie scarsamente differenziate, più frequenti nell'infanzia e

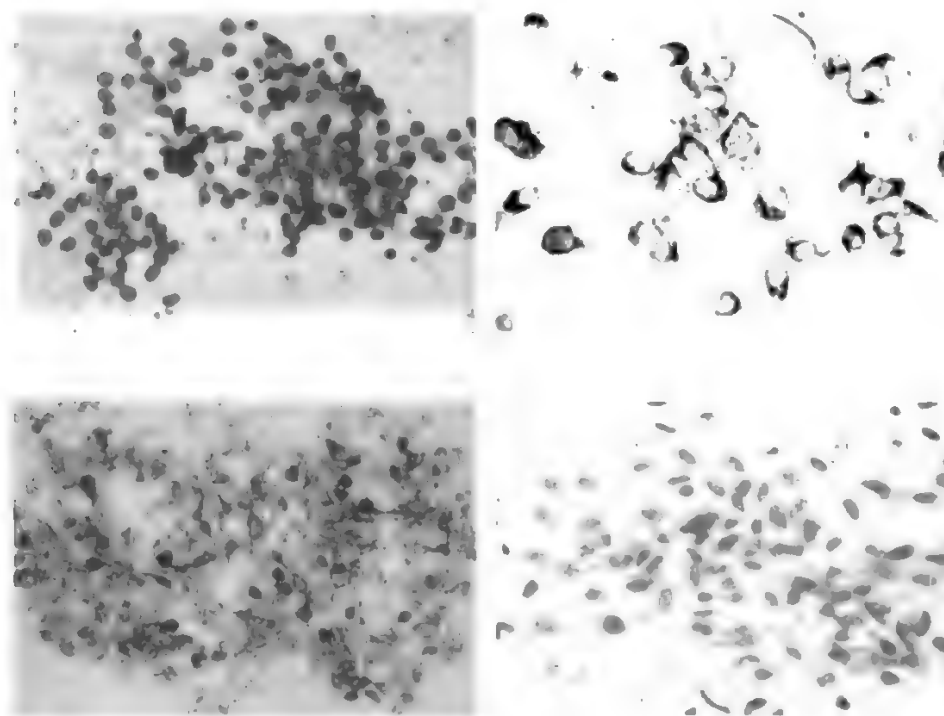
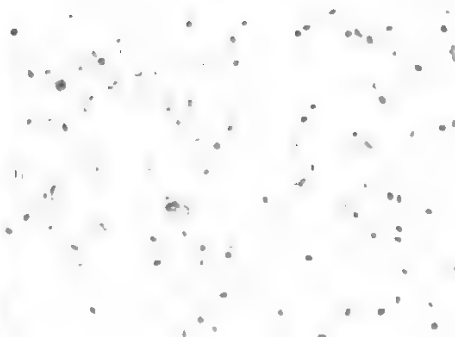
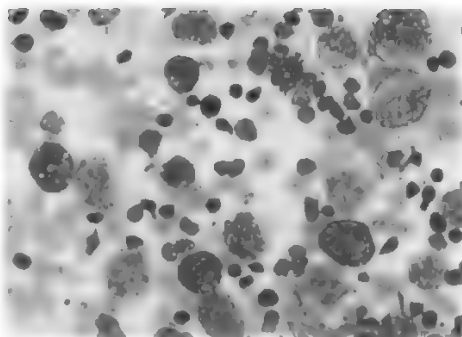



Fig. 19. *A sinistra*: AAS di rabdomiosarcoma embrionale: piccole cellule uniformi con citoplasmi sfrangiati. Colorazione May-Grünwald-Giemsa; 600×. *A destra*: stesso caso della figura precedente: intensa reattività citoplasmatica dei filamenti intermedi di desmina con anticorpo policlonale. 750×.

Fig. 20. *A sinistra*: AAS di neuroblastoma: la visualizzazione dei neurofilamenti con miscela di anticorpi monoclonali rivela i prolungamenti citoplasmatici delle cellule; 470×. *A destra*: AAS di schwannoma benigno: aggregato di cellule fusate monomorfe. Colorazione Papanicolaou; 750×.

Fig. 21. *A sinistra*: AAS di linfonodo con linfoma a grandi cellule anaplastiche. Le cellule atipiche presentano aspetto pseudoepiteliale. Colorazione May-Grünwald-Giemsa; 750×. *A destra*: AAS di linfonodo con linfogranuloma di Hodgkin. Scarsa cellularità linfoide e presenza di una cellula di Reed-Sternberg. Colorazione May-Grünwald-Giemsa; 370×.

spesso non attribuibili, alla presentazione, a un organo in particolare, ma che hanno sede più frequente nel retroperitoneo, pelvi e addome. La diagnosi di queste «neoplasie maligne a piccole cellule blu» è importante, data la frequente necessità di un trattamento riduttivo prima dell'intervento chirurgico. La diagnosi viene in genere posta con l'aiuto dell'esame ultrastrutturale e soprattutto con l'applicazione di antisieri, per lo più monoclonali.

I tumori che più frequentemente vengono diagnosticati con queste metodiche sono il tumore di Wilms, il neuroblastoma, il rabdomiosarcoma e alcuni linfomi maligni. I sieri antineurofilamenti sono utilmente applicati nella distinzione tra tumore di Wilms e neuroblastoma (fig. 20, *a sinistra*); le batterie di sieri anti-sottopopolazioni linfoidi, nella diagnosi di linfomi maligni; il siero antidesmina, per la conferma di rabdomiosarcoma embrionale (fig. 19, *a destra*) e alveolare.

Linfonodi

Mentre le stazioni linfonodali superficiali palpabili sono accessibili direttamente, quelle profonde richiedono una guida, che può essere scopica per le stazioni del mediastino raggiungibili per via percutanea, ecotomografica per le lesioni aderenti alla parete toracica, ed ecotomografica o tomografica assiale computerizzata per i linfonodi addominali che sono raggiungibili per via percutanea anteriore. Le complicazioni sono trascurabili e la procedura può essere effettuata ambulatorialmente in periodo prericovero.

Il materiale ottenuto è utilizzabile anche per indagini batterioscopiche e immunocitochimiche. Le lesioni diagnosticabili sono non neoplastiche, neoplastiche primitive o metastatiche. I quadri reattivi sono privi di specificità, mentre quelli infiammatori possono presentare caratteri sufficientemente distintivi per consentire un giudizio diagnostico più circostanziato. Ciò vale per le linfoadeniti batteriche purulente acute e croniche, per alcune linfoadeniti granulomatose specifiche (tbc, sarcoidosi, micosi, parassitosi e da corpo estraneo) e più raramente virali.

I *linfomi non-Hodgkin* a basso grado di malignità della linea B presentano cellularità sufficientemente caratteristica in casi di linfoma linfoplasmocitoide, plasmocitico e centrocitico, meno ben caratterizzabile in caso di linfoma linfocitico e indistinguibile da quadri normali o di iperplasia follicolare in caso di linfoma centroblastico-centrocitico follicolare.

L'immunofenotipizzazione è di ausilio, o conferma, per i plasmocitomi e gli immunocitomi (restrizione monotipica immunoglobulinica citoplasmatica), per i linfomi linfocitico e centrocitico (CD5+ nell'80% dei casi). I linfomi ad alto grado di malignità delle linee B e T sono quasi sempre identificabili come ovvie neoplasie maligne, ma possono talora imporre la diagnosi differenziale sia con carcinomi poco differenziati, sia con il melanoma maligno, entrambi metastatici.

Solitamente, l'immunoreattività degli antigeni panleucocitari e la negatività per i sieri anticheratine e antiproteina S-100 sono dirimenti, fatti salvi il plasmocitoma e i linfomi dedifferenziati con perdita degli antigeni. L'indagine immunocitochimica è indispensabile per la diagnosi di linfoma a grandi cellule anaplastiche (Ki−1+), data la considerevole somiglianza con una metastasi di carcinoma (fig. 21, *a sinistra*) e per la distinzione dei linfomi linfoblastici a cellule B da quelli a cellule T, che sono citologicamente indistinguibili, mentre i linfomi di Burkitt, immunoblastico e centroblastico, posseggono una propria citologia discretamente caratteristica.

Per il *linfogranuloma di Hodgkin* la diagnosi si basa esclusivamente sull'identificazione delle cellule di Reed-Sternberg (fig. 21, *a destra*), non essendo le cellule della predominanza linfocitica (*pop corn cells*), quelle lacunari della sclerosi nodulare e le cellule di Hodgkin sufficientemente diagnostiche. Anche la cellularità di accompagnamento è per lo più aspecifica. La sensibilità della metodica per la diagnosi dei linfomi Hodgkin e non-Hodgkin è nell'ordine del 70-80%.

L'identificazione di *cellule neoplastiche metastatiche* in sede linfonodale è più agevole; spesso è accertabile anche l'istotipo metastatizzato. Cellularità caratteristica è fornita dai carcinomi spinocellulari e dagli adenocarcinomi bene o moderatamente differenziati, dal carcinoma a piccole cellule e dai carcinomi a cellule chiare. Diagnosi di entità nosografica è possibile, in base alla cellularità e alla sede, nei casi di carcinoma midollare e papillare della tiroide, carcinoma indifferenziato di tipo rinofaringeo (linfoepitelioma) e melanoma maligno. Anche in questi casi, le colorazioni speciali per il glicogeno citoplasmatico (carcinoma a cellule renali), per la melanina, per i mucopolisaccaridi, e le reazioni immunoistochimiche sono di ausilio. Meno frequente è il ricorso all'indagine ultrastrutturale (per es., granuli di neurosecrezione). La sensibilità dell'AAS dei linfonodi è superiore al 95% nell'accertamento di diagnosi di malignità metastatiche. L'istotipo è accertabile nel 70% circa dei casi.

Mentre in caso di diagnosi di linfoma maligno Hodgkin e non-Hodgkin, l'escissione chirurgica per l'esame istologico è d'obbligo prima del trattamento, nel caso di metastasi tale necessità non si impone se non per motivi contingenti. L'AAS di tumefazioni linfonodali in portatori di neoplasie già trattate è considerata parte integrante del monitoraggio del paziente, sia per l'accertamento dell'estensione della malattia (stadiazione), sia per l'identificazione di seconde neoplasie primitive.

L'aspirazione della *milza* può fornire liquido se la lesione è cistica, materiale corpuscolato ricco in sangue se l'aspira-

zione è stata effettuata da una milza ingrandita *in toto*. Tra le malattie responsabili di splenomegalia si possono ricordare la leishmaniosi viscerale, la metaplasia mieloide, le malattie di Gaucher e Niemann-Pick, nonché i linfomi maligni: questi ultimi possono coinvolgere la milza con lesioni nodulari che richiedono, per l'esecuzione dell'agobiopsia, una centratura radiologica.

Citologia dello scheletro e del sistema nervoso centrale

La riproducibilità dei dati riportati in letteratura per le ossa e il S.N.C. è più limitata rispetto a tutte le altre perché si tratta di neoplasie relativamente rare, per lo più concentrate in centri specializzati. Sia per le ossa che per il S.N.C., infatti, l'agobiopsia e la citologia (per striscio) sono state introdotte dagli stessi chirurghi che originariamente eseguivano e interpretavano i prelievi.

1. *Lesioni scheletriche*. – Per le lesioni scheletriche, la citologia abrasiva può essere applicata in sede intraoperatoria in sostituzione o in associazione all'esame estemporaneo. In quest'ultimo caso, il materiale, ottenuto direttamente dalla lesione, può consentire una dettagliata analisi citologica e un orientamento diagnostico quando il prelievo bioptico, spesso frammentato, non è idoneo all'allestimento di preparati al criostato.

Le principali indicazioni all'AAS sono: *a*) la distinzione tra neoplasie e lesioni non neoplastiche, talora difficile sulla scorta dei dati radiologici (per es., sarcoma di Ewing e granuloma eosinofilo) e tra localizzazioni metastatiche e plasmocitoma; *b*) la conferma di osteosarcoma o istiocitoma fibroso maligno dell'osso, neoplasie che attualmente vengono trattate con chemioterapia infusionale primaria, prima, cioè, dell'escissione chirurgica; *c*) il monitoraggio della regressione postchemioterapica in queste due ultime neoplasie.

La sensibilità del metodo è attorno al 100%, mentre la tipizzazione istologica è possibile nel 66% dei casi. Non vi è accordo sulla migliore resa degli strisci rispetto all'inclusione. Si ritiene che l'integrazione dei due allestimenti consenta i migliori risultati, anche se, per la diagnosi di granuloma eosinofilo, plasmocitoma, metastasi di carcinoma e per differenziare il sarcoma di Ewing dall'osteosarcoma gli strisci sono in genere sufficienti.

L'*osteosarcoma* è caratterizzato da numerose cellule atipiche, che ricordano gli osteoblasti per l'aspetto similplasmocitico, con nucleo eccentrico e citoplasma ben disegnato, e che sono frammiste a cellule giganti maligne, osteoclasti reattivi e a osteoide ben riconoscibile per il colorito rosso-violaceo con il MGG. Talora le cellule prevalenti sono di tipo fusato. Le mitosi sono sempre numerose.

Il *sarcoma di Ewing* è caratterizzato da cellule piccole, rotonde, scarsamente coese, con citoplasma delicato, che, quando sia ben conservato, presenta microvacuolizzazioni (fig. 22).

I *tumori cartilaginei* sono caratterizzati da una matrice viscosa, condroide, caratteristicamente rosso-violetta al MGG, e constano di cellule rotonde con citoplasmi ben demarcati, talora poste in spazi lacunari. Questi tumori sono di difficile definizione quando siano ben differenziati; la diagnosi differenziale tra condroma e condrosarcoma di grado I si basa, infatti, più su evidenze radiologiche che citologiche. Questo è uno degli esempi che sottolineano la necessità che al patologo che osserva patologia ossea siano sempre noti i caratteri radiologici e clinici delle lesioni.

Fig. 22. AAS di sarcoma di Ewing scheletrico: aggregato di cellule con modesta anisocariosi, nucleoli multipli puntiformi e scarso citoplasma. Colorazione May-Grünwald-Giemsa; 750×.

2. *Sistema nervoso centrale*. – Le indicazioni all'AAS del S.N.C. comprendono: *a*) l'accertamento diagnostico di quelle neoplasie in cui la strategia terapeutica è strettamente correlata alla diagnosi istologica (per es., il germinoma, che è radiosensibile) e al *grading* (neoplasie di origine gliale); *b*) la diagnosi differenziale tra neoplasia e ascesso e tra neoplasia primitiva e metastasi; *c*) nelle lesioni già trattate, la diagnosi differenziale tra radionecrosi e recidiva.

La sensibilità del metodo varia dal 90 al 100%, con possibilità di precisazione di istotipo nella maggior parte dei casi. Difficoltà diagnostiche si possono incontrare nel riconoscimento di astrocitomi ben differenziati (fig. 23, *a sinistra*) e nella diagnosi differenziale tra metastasi e gliomi di grado III-IV (fig. 23, *a destra*). Pressoché assenti i falsi positivi.

I prelievi vengono eseguiti sotto controllo T.A.C. e monitoraggio stereotassico. La procedura può essere eseguita sia in corso di craniotomia sia tramite apposito accesso in anestesia locale. La morbilità, se viene usato il monitoraggio stereotassico e l'ago sottile, non supera il 3%.

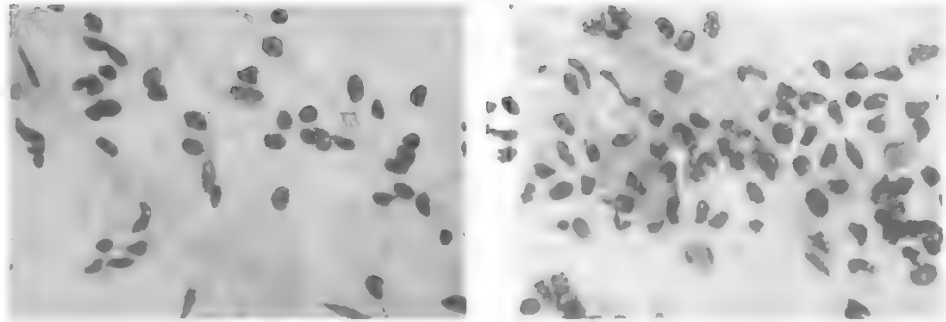
Caratteri morfologici indicativi di malignità sono la ricca cellularità, costituita da cellule con elevato rapporto nucleocitoplasmatico e atipie nucleari, la neogenesi vascolare e la necrosi. Meno affidabile è il polimorfismo cellulare, che può caratterizzare sia neoplasie ad alto grado di malignità, quali il glioblastoma, sia neoplasie a malignità incerta, quali lo xantoastrocitoma. La presenza di strutture cosiddette «primarie», corrispondenti a rosette e pseudorosette, e la presenza di cellularità bifasica possono essere d'aiuto per la tipizzazione. Nel primo caso potrà trattarsi di ependimoma, neuroblastoma o medulloblastoma; nel secondo, di germinoma. In ogni caso la diagnosi non potrà prescindere dall'integrazione dei dati morfologici con quelli clinicotopografici, data la tendenza di gran parte dei tumori del S.N.C. a presentare quadri diversi di malignità da area ad area, caratteristica che rende indispensabile l'esecuzione di più prelievi.

Orbita e bulbo oculare

La patologia dell'orbita e del bulbo oculare, sebbene concentrata in centri oftalmici, contempla uno spettro di lesioni che comprende entità comuni ad altre sedi e organi.

Dalle lesioni orbitarie palpabili il prelievo può essere effettuato con il solo controllo manuale e con il solo ago senza aspirazione. Dalle lesioni non palpabili il prelievo viene eseguito sotto controllo T.A.C. cercando di evitare il bulbo oculare e il nervo ottico, preferibilmente con aghi di diametro non inferiore a 23 *gauge* (non superiore a 0,6 mm).

Per il bulbo oculare la centratura della lesione viene in genere effettuata con controllo ecografico e ausilio di particolari tecniche oftalmologiche. La tecnica di aspirazione prevede alcune variazioni a seconda della sede della lesione. Per le lesioni dell'iride è consigliato l'uso di aghi corti e di 25 *gauge* di diametro (0,5 mm). L'anestesia re-

Fig. 23. *A sinistra*: AAS di astrocitoma temporoparietale di I grado: scarsa cellularità senza evidenti atipie. Colorazione May-Grünwald-Giemsa; 750×. *A destra*: AAS di astrocitoma temporale di III grado: elevata cellularità e frequenti atipie. Colorazione May-Grünwald-Giemsa; 750×.

trobulbare è indispensabile per i prelievi dall'orbita e dal globo oculare. Le complicanze sono nell'ordine del 10% e per lo più costituite da emorragie sottocongiuntivali a risoluzione spontanea.

Le principali indicazioni all'AAS sono la distinzione tra localizzazione secondaria e tumori primitivi e la definizione di istotipo. I valori di efficienza segnalati in letteratura per l'AAS orbitaria variano dal 92 al 95%, con precisazione di istotipo in oltre l'80%.

Nell'infanzia, l'*orbita* è la sede più frequente di metastasi di neuroblastoma e nell'adulto sia l'orbita che il bulbo oculare sono frequenti sedi di localizzazioni secondarie di carcinoma della mammella e del polmone in fase avanzata. Per quanto riguarda le neoplasie primitive orbitarie, meritano un cenno il meningioma e il raro astrocitoma del nervo ottico. Altre neoplasie di questa sede sono i carcinomi basocellulari e spinocellulari, i tumori delle ghiandole lacrimali, simili a quelli delle ghiandole salivari, il rabdomiosarcoma, il granuloma eosinofilo e i linfomi non Hodgkin. Per la diagnosi di questi ultimi è consigliabile molta cautela e, se possibile, conferma bioptica poiché l'orbita è sede frequente di pseudolinfomi, talora non facilmente distinguibili dal frequente linfoma linfoplasmocitico (immunocitoma). Il meningioma e il glioma presentano quadri citologici caratteristici: il primo per la presenza, tra cellule scarsamente coese, di forma allungata, con nuclei a cromatina dispersa e piccoli nucleoli, di formazioni tondeggianti «a cipolla» costituite dallo stesso tipo di cellula; il secondo, per la presenza di aggregati lassi di cellule con citoplasmi bipolari allungati e sottili e nuclei piccoli uniformi.

Per il *bulbo oculare* i più frequenti tumori primitivi sono il melanoma maligno nell'adulto e il retinoblastoma nel bambino. Delle 3 varianti citologiche descritte per i melanomi oculari, quelle epiteliomorfa e a cellule fusate A (fig. 24, *a sinistra*) sono sovrapponibili alle corrispondenti varianti dei melanomi cutanei, mentre la variante a cellule fusate B presenta caratteri intermedi tra le due. La diagnosi è in genere agevole in sede di lesione primitiva. Per quanto riguarda le riprese di malattia, vanno segnalati i lunghi periodi di remissione, fino a 30 anni, e il fegato come sede preferenziale di metastasi con la sindrome «occhio di vetro - grosso addome». La conferma citologica della diagnosi di retinoblastoma, in genere già clinicamente evidente per sede ed età, e ovvia nei casi di bilateralità (1/3 circa), è in genere agevole dati i quadri caratteristici costituiti da cellule monomorfe (fig. 24, *al centro*), con elevato rapporto nucleocitoplasmatico e disposte in lembi o in tipiche strutture a rosetta associate a frequente necrosi.

Cute

Poiché l'accertamento delle lesioni primitive della cute viene in genere eseguito attraverso biopsia escissionale, l'applicazione dell'AAS è spesso legata all'accertamento di recidive e di metastasi. Un cenno meritano, comunque, 3 situazioni, sostenute da proliferazioni con sviluppo prevalentemente dermico e sottocutaneo ed epidermide sovrastante indenne: il carcinoma a cellule di Merkel, le cosiddette «lesioni a cellule pavimentose atipiche» e le metastasi *in transit* di melanoma maligno.

Il primo è una neoplasia maligna di natura neuroendocrina, di recente identificazione, costituita da piccole cellule indifferenziate (fig. 24, *a destra*) con morfologia sovrapponibile a quella del carcinoma a piccole cellule del polmone. La diagnosi citologica di carcinoma a cellule di Merkel presuppone la sicura esclusione di una localizzazione secondaria da primitività polmonare.

La presenza in un aspirato di un nodulo situato più profondamente rispetto alla cute, di cellule cheratinizzate atipiche, sebbene altamente suggestiva di carcinoma spinocellulare ben differenziato (recidiva o metastasi) non è specifica poiché altre lesioni, quali l'ameloblastoma acantotico, la cisti branchiale, l'adenolinfoma, la cisti epidermoide e la

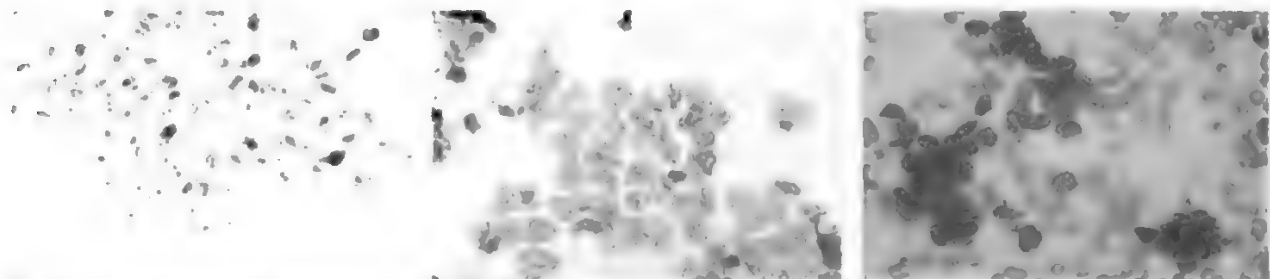



Fig. 24. *A sinistra*: AAS di melanoma maligno della coroide a cellule fusate. Colorazione Papanicolaou; 750×. *Al centro*: AAS di retinoblastoma: cellule monomorfe, fragili e con nucleo a struttura reticolata. Colorazione May-Grünwald-Giemsa; 900×. *A destra*: carcinoma neuroendocrino a cellule di Merkel della cute. Colorazione May-Grünwald-Giemsa; 820×.

cisti odontogena, possono presentare quadri citologici simili. In genere una valutazione accurata della cellularità di accompagnamento permette un orientamento diagnostico in base alla presenza nelle prime tre entità, rispettivamente, di cellule di tipo basale, cellule cilindriche e linfociti, oncociti e linfociti. La diagnosi differenziale tra cisti epidermoide e cisti odontogena potrà essere posta solo in base ai caratteri topografici e radiologici.

Noduli sottocutanei, situati tra lesione primitiva e stazione linfonodale regionale, sono di frequente riscontro in pazienti con melanoma maligno in fase avanzata. La morfologia delle cellule tumorali negli aspirati ripropone in questi casi quella del tumore primitivo, mentre variabile è la presenza di pigmento melanico.

Per quanto riguarda le localizzazioni secondarie alla cute di tumori non cutanei, le più frequenti neoplasie di origine sono, nel maschio, il polmone e la cavità orale, con il carcinoma spinocellulare; nella femmina, la mammella e le ovaie; in entrambi i sessi, il colon con l'adenocarcinoma e, nei bambini, il neuroblastoma.

Gonadi

Le gonadi costituiscono un'area controversa della diagnosi citologica. AA. scandinavi sostengono l'utilità dell'accertamento preoperatorio attraverso AAS dei tumori ovarici e testicolari e la non pericolosità della metodica. Negli U.S.A. l'atteggiamento è più critico per l'ovaio e di rifiuto per il testicolo. Le principali obiezioni all'applicazione dell'AAS alla patologia ovarica sono la possibilità di rottura della neoplasia, e conseguenti possibili impianti peritoneali, e l'impossibilità di definire citologicamente le lesioni a malignità potenziale. L'AAS trova quindi applicazione solo in casi di neoplasia avanzata in pazienti in cui è sconsigliabile l'intervento laparotomico e nelle recidive di carcinomi già accertati istologicamente.

Per la patologia testicolare è sostenibile la validità dell'AAS nell'accertamento di metastasi di seminomi e di tumori non seminomatosi, mentre non è possibile escludere la possibilità di diagnosi false positive in sede primitiva.

Bibliografia

Akhtar M., Ali A. *et al.*, *Cancer*, 1985, **55**, 1805.
Allegranza A., Broggi G., Franzini A., *Tumori cerebrali. Atlante di citoistopatologia*, Suppl., vol. 9, *Isto-Citopatologia*, 1987.
Axe S. R., Erozan Y. S., Ermatinger S. V., *Am. J. Clin. Pathol.*, 1986, **86**, 281.
Bigner S. H., Johnston W. W., *Acta Cytol.*, 1981, **25**, 335.
Bigner S. H., Johnston W. W., *Acta Cytol.*, 1981, **25**, 461.
Blomjous C. E. *et al.*, *J. Clin. Pathol.*, 1988, **41**, 21.
Canadian Task Force, *Cervical Cancer Screening Programs: Summary of the 1982 Report*, *Can. Med. Assoc. J.*, 1982, **127**, 581.
Canadian Task Force, *Cervical Cancer Screening Programs*. I. *Epidemiology and Natural History of Carcinoma of the Cervix*, *Can. Med. Assoc. J.*, 1976, **114**, 1003.
Chess Q., Hajdu S. I., *Acta Cytol.*, 1986, **30**, 1.
Cibas E. S., Corson J. M., Pinkus G. S., *Hum. Pathol.*, 1987, **18**, 67.
Crosby J. H., Hoeg K., Hager B., *Diagn. Cytopathol.*, 1985, **1**, 221.
Crystal R. G., Reynolds H. Y., Kalica A. R., *Chest*, 1986, **90**, 122.
Dewald G., Dines D. E. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1976, **295**, 1494.
Di Pietro S., Fariselli G. *et al.*, *Eur. J. Surg. Oncol.*, 1987, **13**, 335.
Dixon J. M., Anderson T. J. *et al.*, *Br. J. Surg.*, 1984, **71**, 593.
Duggan M. A., Pomponi C., Robboy S. J., *Diagn. Cytopathol.*, 1986, **2**, 181.
Ehya H., *Semin. Diagn. Pathol.*, 1986, **3**, 196.
Erozan Y. S., *Semin. Diagn. Pathol.*, 1986, **3**, 188.
Esposti P. L., *Scand. J. Urol. Nephrol.*, 1971, **5**, 199.
Fenoglio-Preiser C., Willman C. L., *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 1987, **111**, 601.
Frable W. J., Frable M. A., *Prog. Surg. Pathol.*, 1980, **1**, 105.
Friesen S. R., *N. Engl. J. Med.*, 1982, **306**, 580.
Geisinger K. R., Weidner N., *Semin. Diagn. Pathol.*, 1986, **3**, 219.
Golouh R., Us-Krasovec M., *Diagn. Cytopathol.*, 1985, **1**, 308.
Hajdu E. O., Kumari-Subaiya S., Philips G., *Semin. Diagn. Pathol.*, 1986, **3**, 166.
Hajdu S. I., Hajdu E. O., *Cytopathology of Sarcomas and Other Nonepithelial Malignant Tumors*, 1976, Saunders, Philadelphia.
Hajdu S. I., D'Ambrosio F. G. *et al.*, *Semin. Diagn. Pathol.*, 1986, **3**, 227.
Hammond S., Keyhani-Rofagha S., O'Toole R. V., *Acta Cytol.*, 1987, **31**, 276.
Highman W. J., Oliver R. T., *J. Clin. Pathol.*, 1987, **40**, 1324.
Japko L., *Diagn. Cytopathol.*, 1986, **2**, 233.
Johnston W. W., *Cancer*, 1985, **56**, 905.
Johnston W. W., *Pathol. Res. Pract.*, 1986, **181**, 1.
Kern W. H., Haber H., *Acta Cytol.*, 1986, **30**, 403.
Kindblom L. G., *Cancer*, 1983, **51**, 2264.
Kline T. S., Kannan V., *Diagn. Cytopathol.*, 1985, **1**, 13.
Koss L. G., Schreiber K. *et al.*, *J. Am. Coll. Obstet. Gynecol.*, 1981, **57**, 681.
Lamb J., Anderson T. J. *et al.*, *J. Clin. Pathol.*, 1987, **40**, 705.
Layfield L. J., Glasgow B. J. *et al.*, *Acta Cytol.*, 1987, **31**, 177.
Lever J. V., Trott P. A., Webb A. J., *J. Clin. Pathol.*, 1985, **38**, 1.
Linder J., Olsen G. A., Johnston W. W., *Am. J. Med.*, 1986, **81**, 1005.
Marchevsky A. M. *et al.*, *Acta Cytol.*, 1987, **31**, 131.
Matsuda M., Nagumo S. *et al.*, *Acta Cytol.*, 1986, **30**, 501.
Molinari R., Pilotti S., Rilke F., *Clinical Evaluation of Cytological Diagnosis of Nasopharyngeal Malignancies*, in de The G., Yto Y. eds., *Nasopharyngeal Carcinoma: Etiology and Control*, 1978, WHO, IARC, Lyon, p. 553.
Mullis K., Faloona F. *et al.*, *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.*, 1986, **LI**, 263.
Nguyen G. K., *Pathol. Annu.*, 1986, **21**, 321.
Nguyen G. K., *Pathol. Annu.*, 1987, **22**, I, 163.
Palermo V. G., *Diagn. Cytopathol.*, 1985, **1**, 5.
Pilotti S., Rilke F., Lombardi L., *Am. J. Surg. Pathol.*, 1982, **6**, 243.
Pilotti S., Rilke F. *et al.*, *Istocitopatologia*, 1983, **5**, 57.
Pilotti S., Rilke F. *et al.*, *Acta Cytol.*, 1982, **26**, 655.
Pilotti S., Rilke F. *et al.*, *Acta Cytol.*, 1982, **26**, 649.
Pilotti S., Rilke F. *et al.*, *Acta Cytol.*, 1984, **28**, 225.
Pilotti S., Rilke F., *Acta Cytol.*, 1988, **32**, 27.
Pilotti S., Rilke F., *Acta Cytol.*, 1988, **32**, 1.
Ramzy I., Rone R., Schantz D. H., *Am. J. Clin. Pathol.*, 1986, **85**, 319.
Rilke F., Pilotti S., *Verh. Dtsch. Ges Pathol.*, 1973, **57**, 373.
Rosenthal D. L., *Cytology of the Central Nervous System*, in Wied G. L. ed., *Monographs in Clinical Cytology*, vol. 8, 1984, Karger, Basel.
Schajowicz F., Hokama J., *Recent Results Cancer Res.*, 1976, **54**, 139.
Sears D., Hajdu S. I., *Acta Cytol.*, 1987, **31**, 85.
Silverman J. F., Timmons R. L. *et al.*, *Cancer*, 1986, **58**, 1117.
Stansfeld A. G., Diebold J. *et al.*, *Lancet*, 1988, **1**, 292; 603.
Sternberger L. A., Hardy P. H., *J. Histochem. Cytochem.*, 1970, **18**, 315.
Sterrett G. F., Whitaker D. *et al.*, *Acta Cytol.*, 1987, **31**, 185.
Stonesifer K. J., Xiang J. *et al.*, *Acta Cytol.*, 1987, **31**, 125.
Suen K. C., Quenville N. F., *J. Clin. Pathol.*, 1983, **36**, 1036.
Svane G., Silfverswärd C., *Acta Radiol. Diagn.*, 1983, **24**, 283.
Tribukait B., Gustafson H., Esposti P. L., *Cancer*, 1979, **43**, 1742.
van der Graaf Y., Vooijs G. P. *et al.*, *Acta Cytol.*, 1987, **31**, 434.
Walaas L., Angervall L. *et al.*, *Diagn. Cytopathol.*, 1986, **2**, 46.
Young J. A., in Curran R. C. ed., *Colour Atlas of Pulmonary Cytopathology*, 1985, Harvey Miller Publ., Oxford Univ. Press.
Zajdela A., de Maublanc M. A. *et al.*, *Diagn. Cytopathol.*, 1986, **2**, 17.
Zaman M. B., Hajdu S. I. *et al.*, *Semin. Diagn. Pathol.*, 1986, **3**, 176.

SILVANA PILOTTI E FRANCO RILKE

CITOFLUORIMETRIA: v. CITOMETRIA A FLUSSO*.

CITOGENETICA: v. GENETICA*, *citogenetica*.

CITOMEGALICA MALATTIA [v. vol. IV, col. 104]

Generalità

Per *malattia citomegalica* si intende un complesso di forme morbose provocate da ceppi speciespecifici di virus citomegalico (CMV, che fa parte degli *Herpesvirus* [v.; v.*]), ca-

ratterizzate dal reperto morfologico della trasformazione gigantesca delle cellule parenchimali degli organi colpiti, da manifestazioni cliniche generali e locali e da alterazioni sierologiche specifiche.

Epidemiologia

Il CMV è un virus a DNA diffuso in natura, specie tra i roditori. La bassa patogenicità del CMV è dimostrata dalla discreta frequenza di sieropositività anticorpale nelle popolazioni o gruppi sottoposti a controllo quando confrontata con la relativa rarità delle manifestazioni cliniche.

Il CMV, così come gli altri virus della famiglia degli herpesvirus, ha la caratteristica di persistere allo stato «latente» nell'organismo ospite una volta decorsa l'infezione primaria. La riattivazione della malattia, cioè il passaggio dall'infezione latente alle manifestazioni patologiche, è condizionato da numerosi fattori soprattutto immunologici, e, in minor misura, nutrizionali, o da eventi fortemente invalidanti come le ustioni estese e i politraumatismi. La frequenza di soggetti sieropositivi varia nei diversi paesi e in relazione alle condizioni socioeconomiche della popolazione studiata: si aggira intorno al 5,4% tra i londinesi adulti (Stern-Elek, 1965) e raggiunge punte del 72% negli U.S.A. (Krech *et al.*, 1971), mentre in Asia e in Africa la percentuale sarebbe ancora maggiore. Circa 1/3 dei neonati possiede alla nascita anticorpi per CMV di origine materna che scompaiono nell'arco dei 7 mesi successivi. La frequenza della sieropositività risale progressivamente sino all'età adulta.

La possibile escrezione del virus con le secrezioni vaginali e con lo sperma rende conto della trasmissione di CMV tramite il rapporto sessuale e dell'infezione del neonato che sia venuto a contatto alla nascita con le secrezioni cervicali materne infette.

Un'altra modalità di trasmissione è quella, ormai nota, da madre a figlio in corso di infezione primaria occorsa in gravidanza. La possibilità di infettare il feto è maggiore se l'infezione viene acquisita dalla madre negli ultimi mesi di gravidanza, anche se quadri clinici di maggiore gravità si possono riscontrare nei bambini infettati nel corso dei primi trimestri. Esiste anche la possibilità che il virus venga trasmesso al feto in corso di riattivazione dell'infezione materna; tuttavia quest'eventualità è piuttosto rara e non sembra essere correlata con l'espressione di quadri clinici di alcun rilievo.

Una delle vie di trasmissione di CMV al soggetto adulto è la via trasfusionale. Il rischio di acquisire il virus tramite le trasfusioni di sangue è direttamente proporzionale al numero delle trasfusioni e i migliori veicolatori di CMV tra tutti gli emoderivati sembrerebbero essere i concentrati di granulociti. Tale modalità di trasmissione è una di quelle considerate causa di infezione da CMV nel paziente sottoposto a trapianto d'organo o tessuto, anche se è stato ipotizzato che lo stesso organo trapiantato possa fungere da veicolo del virus. I trattamenti immunosoppressivi cui sono sottoposti tali pazienti al fine di evitare reazioni di rigetto, e la *Graft versus Host Disease*, hanno sicuramente un ruolo di notevole rilievo nel determinare un'alterazione del controllo da parte del sistema immunitario dell'ospite sull'infezione.

Forme anatomocliniche

La malattia congenita da inclusi citomegalici si manifesta, nella forma fulminante, con ittero, manifestazioni petecchiali, epatosplenomegalia e lesioni pluriorganiche, tra le quali le più note sono quelle a carico del S.N.C. (disabilità motoria, corioretinite, microcefalia, calcificazioni cerebrali e sordità neurosensoriale). Nei casi non venuti a morte reliquano esiti permanenti (microcefalia, ritardo dello sviluppo psicomotorio e sordità).

L'infezione congenita da CMV è un problema di grande importanza negli U.S.A. A partire dal 1971, ogni anno circa 3000-4000 bambini sono nati con m. c. sintomatica; molti di essi sono morti, e quasi tutti quelli sopravvissuti hanno riportato gravi danni (ritardo mentale, cecità, sordità). Oltre a questi, altri 30.000-40.000 bambini ogni anno appaiono asintomatici alla nascita, di cui circa il 15% (4500-6000) però presentano successivamente difetti gravi, come sordità e problemi neurologici. In altre parole, negli ultimi 18 anni, negli U.S.A. da 30.000 a 40.000 bambini sono morti o hanno richiesto assistenza in centri specializzati a seguito di infezione congenita da CMV, e un ulteriore numero di 45.000-60.000 sono rimasti sordi o con lesioni neurologiche (M. D. Yow, 1989).

Nella prima infanzia la m. c. si manifesta prevalentemente con sintomi di apparato o di organo o con intercorrenti malattie dell'apparato respiratorio o gastrointestinale. Si distinguono, in ordine decrescente di importanza, broncopolmoniti a focolai disseminati o interstiziali diffuse, epatiti, gastroenteriti, flogosi urogenitali. Sono state attribuite al CMV quadri, anche gravi, di mononucleosi infettiva, con linfoadenopatia, splenomegalia ed epatite in assenza di tonsillite e con sviluppo di anticorpi IgM specifici.

Nel soggetto adulto, come già detto, l'infezione decorre generalmente in forma asintomatica, anche se sono stati descritti quadri di polmonite, epatite, sindrome mononucleosica.

Più frequentemente associata a una sintomatologia clinica di rilievo è l'infezione primaria e la riacutizzazione dell'infezione latente in pazienti immunocompromessi o politrasfusi. Già dalla casistica cardiochirurgica delle operazioni «a cuore aperto» era stato documentato l'alto rischio di contrarre l'infezione durante questi interventi. La maggiore incidenza si è verificata nei soggetti sottoposti a chemioterapia per neoplasie, soprattutto leucemie, linfomi di Hodgkin e non-Hodgkin. Attualmente la m. c. si sviluppa con maggiore frequenza nei soggetti sottoposti a trapianto renale, nei trapiantati di cuore, di midollo osseo, di fegato. Il rapporto tra infezione citomegalica e rigetto è statisticamente accertato, ma è dubbio che dipenda da infezione primaria o da riattivazione o da un terzo fattore influenzante entrambi gli eventi (Hamilton, 1982). Infine, una vera esplosione si è verificata nell'ambito della sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS) (Drew, 1988).

I quadri clinici dell'infezione da CMV nel paziente immunocompromesso sono svariati, tuttavia il più tipico è quello della *sindrome mononucleosica*, indistinguibile dalla forma già descritta per il soggetto immunocompetente, anche se presenta, in genere, un'evoluzione più grave determinando la compromissione di diversi apparati. Essa è caratterizzata da febbre elevata, dolori muscolari, epatomegalia, alterazioni degli enzimi epatici e linfocitosi. Frequente è il rilievo di anemia e trombocitopenia. Circa il 25% dei pazienti che sviluppano un'infezione sintomatica da CMV, progressivamente peggiora e giunge a morte. Alla sintomatologia sopra citata fa seguito un interessamento sistemico di vari organi, tra cui il polmone e il fegato.

Oltre al quadro dell'infezione sistemica, frequente è l'osservazione di quadri isolati di *pneumopatia interstiziale* (spesso concomitante, nel paziente con AIDS, a una pneumopatia da *Pneumocystis carinii*) e di *epatite*, spesso a evoluzione fatale.

Tra le localizzazioni d'organo dell'infezione da CMV, uno dei quadri attualmente di frequente osservazione in pazienti con AIDS è la *corioretinite*. Essa può colpire uno o entrambi gli occhi ed è caratterizzata dalla comparsa di sintomi, quali la visione offuscata, la riduzione dell'acuità visiva, e gli scotomi. Il decorso di questa forma è lentamente progressivo verso la cecità.

Recentemente, sempre più frequenti sono le segnalazioni di infezione da CMV a livello gastroenterico: sono stati descritti quadri di colite ulcerativa, gastrite ed esofagite.

Diagnosi

La diagnosi di m. c. è facilitata dall'uso di moderni metodi sierologici, dall'utilizzazione degli anticorpi monoclonali ad alta specificità e dall'esame di materiale cellulare fresco

proveniente dal broncolavaggio (Paradis *et al.*, 1988), dalle urine, etc., grazie allo studio morfologico e alla ricerca del DNA virale mediante tecniche di ibridizzazione *in situ* (Hilborne *et al.*, 1987).

Terapia

La prevenzione e la terapia della m. c. sono ancora oggetto di tentativi su base sperimentale. Una prevenzione primaria consisterebbe nell'evitare immunosoppressioni chimiche in portatori di infezione latente nonché trapianti in o da soggetti in analoga situazione, ma realisticamente ci si può rendere conto della difficoltà di seguire questo tipo di profilassi.

L'immunizzazione attiva attraverso la vaccinazione deve tenere conto della differenza dei vari ceppi del CMV. In particolare non sono ancora soddisfacenti le applicazioni in campo umano, che si distingue da quello animale per la quantità di variabili da tenere in considerazione circa l'efficacia del virus attenuato (Elek *et al.*). La vaccinazione porta a immunizzazione sierologicamente accertata se fatta per via sottocutanea. Praticata prima di un trapianto, la vaccinazione sembra tuttavia proteggere scarsamente dall'eventuale sviluppo di infezioni da CMV.

L'immunizzazione passiva non ha dimostrato reale protezione se non in casi di trasmissione maternofetale e nella profilassi dell'infezione in pazienti sottoposti a trapianto di midollo osseo.

Infine, tentativi di terapia con interferone, *transfer factor*, aciclovir non hanno dimostrato alcuna efficacia sull'infezione mentre sembrerebbe aver ottenuto migliori risultati l'utilizzazione, per ora ancora limitata a una fase sperimentale, di un analogo nucleosidico dell'aciclovir qual è il ganciclovir. Recenti esperienze nel trattamento della polmonite da CMV, in soggetti sottoposti a trapianto di midollo osseo, hanno dimostrato buoni risultati associando il ganciclovir a immunoglobuline specifiche anti-CMV per via e. v. (Reed E. C. *et al.*, 1988; Emanuel D. *et al.*, 1988).

Bibliografia

D'Atena C. *et al.*, *Acta Pediatr. Latina*, 1979, **32**, 511.
Drew W. L., *J. Infect. Dis.*, 1988, **158**, 449.
Emanuel D. *et al.*, *Ann. Intern. Med.*, 1988, **109**, 777.
Gal A. A. *et al.*, *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 1987, **111**, 238.
Griffiths F. *et al.*, *Biochem. J.*, 1987, **241**, 313.
Hamilton J. D., in Melnick I. L. ed., *Monographs in Virology*, vol. 12, 1982, Karger, Basel.
Hilborne L. H. *et al.*, *Am. J. Clin. Path.*, 1987, **87**, 766.
Krech U. H. *et al.*, *Cytomegalovirus Infections of Man*, 1971, Karger, Basel, pp. 1-105.
Morgello S. *et al.*, *Hum. Pathol.*, 1987, **18**, 289.
Paradis I. L. *et al.*, *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1988, **138**, 697.
Plotkin S. A. *et al.*, *J. Infect. Dis.*, 1976, **134**, 470.
Reed E. C. *et al.*, *Ann. Intern. Med.*, 1988, **109**, 783.
Yow M. D., *J. Infect. Dis.*, 1989, **159**, 163.

MARIO ALBERTO DINA

CITOMETRIA A FLUSSO

F. *citométrie en flux*. - I. *flow cytometry*. - T. *Flow-Cytometrie*. - S. *citometria en flujo*.

SOMMARIO

Definizione e generalità

Per *citometria a flusso* si intende un metodo di analisi strumentale per lo studio di cellule che fluiscono all'interno di una corrente di liquido. La c. a f. fornisce un mezzo di ricerca per l'analisi dei diversi costituenti cellulari, permettendo di trarre informazioni sulla struttura e sulla vitalità delle cellule stesse. Inoltre questa metodica consente di analizzare rapidamente e accuratamente sospensioni cellulari monodisperse, fornendo così una tecnica d'elezione per lo studio delle cellule del sangue periferico, del midollo osseo e di quei tessuti che possono essere disaggregati in sospensioni di singole cellule.

Questa metodica si basa su due principi fondamentali: la diffusione della luce e l'emissione di fluorescenza (v.) (v. anche: COLORAZIONE; IMMUNOFLUORESCENZA) da parte di particelle investite da un sottile fascio di luce. L'emissione di fluorescenza per molte sostanze (ad es., Vit. A, porfirine, flavine, etc.) avviene naturalmente (*fluorescenza primaria* o *autofluorescenza*), mentre per altre è necessario un trattamento con fluorocromi (*fluorescenza secondaria*).

L'impiego della fluorescenza, già ampiamente utilizzata per analisi qualitative e quantitative di importanti biopolimeri, offre diversi vantaggi: 1) possibilità di individuazione selettiva di macromolecole indipendentemente dalle specie molecolari presenti; 2) quantificazione della specie molecolare in esame anche a concentrazioni estremamente basse grazie alla sensibilità associata con l'emissione della radiazione (contrariamente a quanto avviene nelle misure di assorbimento della luce) (v. FOTOMETRIA); 3) l'utilizzazione di basse intensità di eccitazione per ottenere un segnale fluorescente preserva la vitalità dei campioni durante l'analisi; 4) possibilità di misurare, con sonde specifiche o substrati fluorescenti, proprietà funzionali delle cellule quali attività enzimatiche, il pH e il potenziale di membrana, il flusso di ioni e di altre piccole molecole e la distribuzione di organelli intracellulari; 5) separazione di popolazioni cellulari eterogenee mediante sonde fluorescenti selettive per una specifica molecola; 6) possibilità di analizzare, mediante l'uso combinato di diversi fluorocromi, più di una specie molecolare nell'ambito dello stesso campione.

Tecnica

Il primo citometro a flusso multiparametrico, descritto da Kamentsky nel 1965, misurava l'assorbimento e la riflessione di una radiazione incidente su cellule non colorate, per determinare il contenuto di acidi nucleici e le dimensioni cellulari. Lo stesso anno Fulwyler descrisse il primo citometro a flusso capace di separare cellule. Mediante deflessione elettrostatica lo strumento era capace di separare cellule (1000 cellule/sec) basandosi su misure di volume secondo il principio di Coulter (1956).

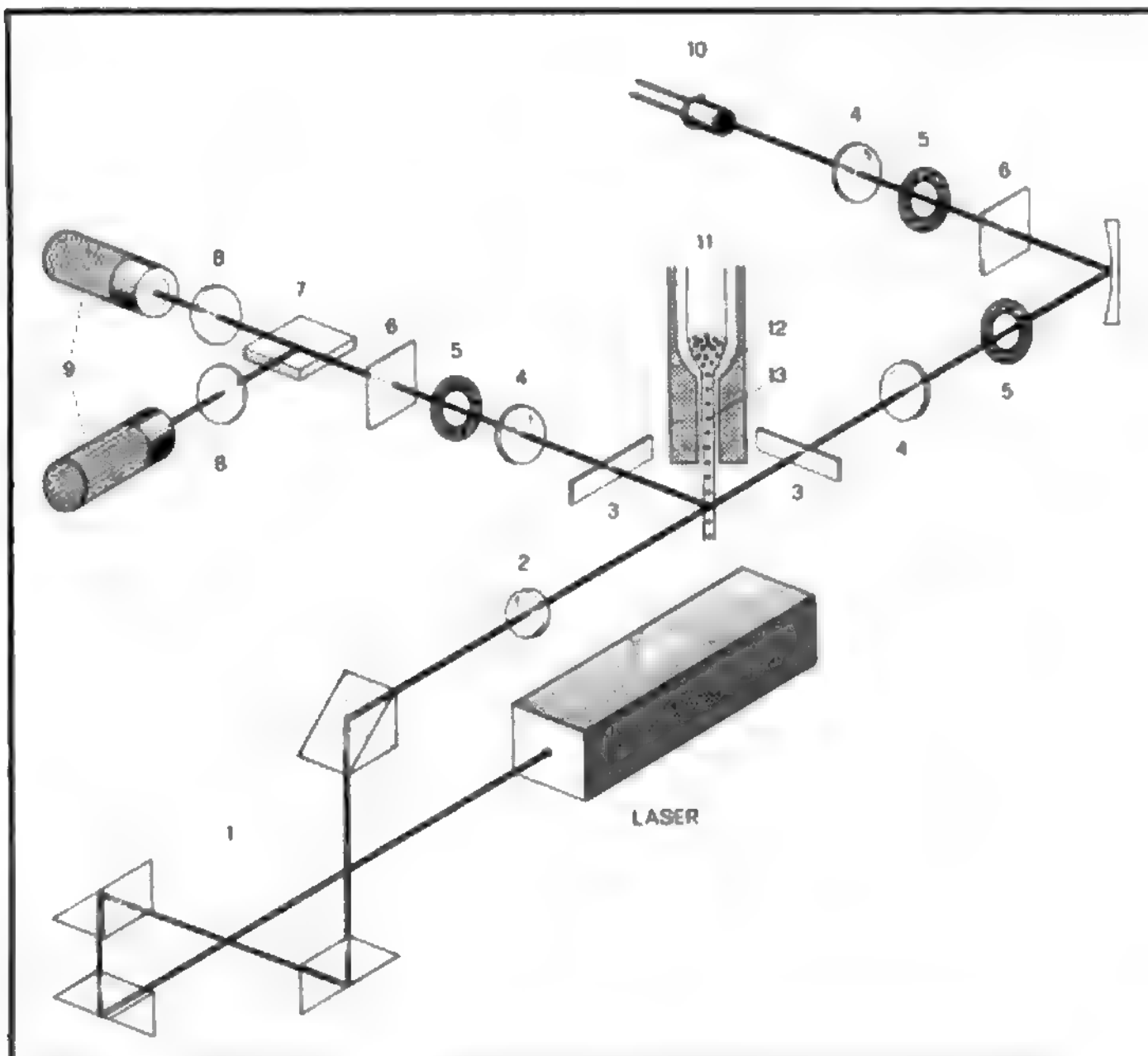
Van Dilla *et al.* nel 1969 svilupparono nuovi citometri a flusso utilizzando un laser a ioni argon e sfruttando il principio del flusso laminare (già descritto da Crosland-Taylor nel 1953) mediante il quale le cellule venivano convogliate al centro di una corrente di liquido. L'uso di un laser a una lunghezza d'onda monocromatica fornì la potenza necessaria per permettere l'emissione di fluorescenza. Sempre nello stesso anno altri ricercatori (Mullaney *et al.*; Hulett *et al.*; Dittrich e Gödhe), impiegando altri tipi di laser e approfondendo lo studio della diffusione della luce, migliorarono le potenzialità degli strumenti.

In generale un citometro a flusso, schematizzato in fig. 1, può essere definito come un sistema idropneumatico a focalizzazione idrodinamica, essenzialmente costituito da tre elementi basilari:

1) un sistema fluido per il trasporto delle particelle nella zona di misura;

2) un sistema ottico-elettronico per ottenere una o più misure di singole particelle;

3) un apparato elettronico per «processare» le misure fatte ed esprimerle in segnali digitali.

Fig. 1. Schema di un citometro a flusso. 1) Prismi direzionali del raggio laser; 2) fuoco del raggio laser; 3) barrette d'oscuramento; 4) lente; 5) iride; 6) filtro interferenziale, per attenuare l'intensità della radiazione; 7) lamina dicroica, per separare la radiazione in due raggi, selezionando due diverse lunghezze d'onda; 8) filtri selettivi, specifici per una data lunghezza d'onda; 9) fotomoltiplicatori o canali della fluorescenza; 10) fotodiodo o canale della luce diffusa; 11) cella di misura o camera a flusso; 12) camicia di liquido (*sheat fluid*); 13) campione.

Una sospensione cellulare monodispersa viene fatta fluire attraverso una camera a flusso in modo tale che singole particelle incontrino il fuoco di una sorgente luminosa ad alta intensità di eccitazione. Quando il raggio luminoso interseca la particella da analizzare si possono verificare due fenomeni: la luce viene diffusa in tutte le direzioni («scatter») oppure, se il campione è capace di emettere fluorescenza, si ha l'emissione di radiazioni fluorescenti. Ogni «flash» di luce diffusa o di fluorescenza emesso da una particella, dopo essere stato sequenzialmente filtrato, viene rilevato da fotomoltiplicatori e fotodiodi che misurano l'intensità della radiazione e convertono il segnale luminoso in segnale elettrico. Quest'ultimo è amplificato, digitalizzato e immagazzinato per la successiva analisi da un analizzatore multicanale.

I segnali di «scatter» vengono misurati sia nella stessa direzione del raggio incidente (FLS, *Forward Light Scatter*; in genere a una angolazione fra 2 e 18°) sia a una angolazione di 90° (90LS, *90° Light Scatter*), escludendo dalla misura la luce diretta mediante una barra d'oscuramento posta di fronte al rivelatore.

La misura del FLS consente di distinguere popolazioni cellulari di dimensioni diverse all'interno di uno stesso campione (ad es. sangue periferico, midollo osseo). Il 90LS rivela invece la complessità interna di una cellula: ad es. le cellule del sangue contenenti granuli citoplasmatici (neutrofili, monociti) producono un segnale di 90LS maggiore rispetto ai linfociti. Combinando misure di FLS e 90LS è pertanto possibile distinguere linfociti da monociti e neutrofili.

La misura più frequentemente usata per l'analisi specifica delle cellule è comunque quella della fluorescenza. Alcuni dei fluorocromi più comunemente utilizzati in c. a f., insieme alle molecole e alle caratteristiche cellulari da essi individuate, sono riportati in tab. I. Le lunghezze d'onda d'eccitazione di 488 e 514 nm si ottengono facilmente con un laser a ioni argon a bassa potenza, quella di 568 nm con un laser a ioni kripton, mentre la lunghezza d'onda d'eccitazione nell'ultravioletto richiede un laser a ioni argon a potenza elevata. L'esatta conoscenza dei diversi picchi di assorbimento ed emissione dei fluorocromi permette di combinare più coloranti per un'analisi multiparametrica di singole cellule.

Esistono diversi tipi di camera a flusso a seconda della sorgente luminosa che può essere una lampada ad arco a vapori di mercurio o un laser (Peters, 1979). Quest'ultimo è frequentemente usato in quanto la luce laser è molto stabile e facilmente focalizzabile su piccoli volumi.

Gli strumenti più recenti sono corredati da almeno quattro fotomoltiplicatori e due laser per poter contemporaneamente eseguire 3 o 4 misure diverse.

Rispetto ai vari sistemi statici che analizzano cellule su vetrino, i citometri a flusso offrono diversi vantaggi: ogni cellula è esposta al raggio di luce solo per pochi microsecondi, minimizzando in tal modo i problemi di decadimento della fluorescenza; i risultati forniti, riproducibili e obiettivi, hanno una elevata significatività statistica, dal momento che un gran numero di cellule può essere analizzato in pochissimo tempo (1000-1500 cellule/sec). Inoltre alcuni citometri a flusso specializzati hanno la capacità di separare fisicamente e sterilmente cellule vitali («sorting»; Shapiro, 1987).

La c. a f. trova comunque le sue limitazioni nei costi elevati, nella necessità di avere dei campioni cellulari monodispersi da analizzare, con la conseguente perdita di informazioni desumibili dall'architettura tessutale e nella impossibilità di visualizzare le par-

TAB. I. PRINCIPALI «SONDE» FLUORESCENTI USATE IN CITOMETRIA A FLUSSO

Parametro	Sonda	Lunghezza d'onda (nm)	
		Eccitazione	Emissione
DNA	IP	488	610
	BE	»	»
	AA	»	550, 650
	Mitramicina	458	500
	Cromomicina A3	»	»
	DAPI	351	480
	Hoechst 33258	»	»
RNA	AA	488	550, 650
Proteine	FITC	»	525
Antigeni di superficie	FITC	»	»
	XRITC	514	580
	PE	488, 514	575
Potenziale di membrana	Derivati della cianina	Dipendono dallo specifico colorante	
Calcio intracellulare	INDO I	351	395

AA = Arancio di Acridina; BE = Bromuro di Etidio; IP = Ioduro di Propidio; PE = *Phycoerythrin*; FITC = *Fluorescein Isothiocyanate*; DAPI = *4'-6-Diamidino-2-Phenyindole*; XRITC = *Rhodamine 101 Isothiocyanate*.

ticelle analizzate. Tuttavia è possibile compensare alcuni di questi svantaggi combinando le due metodiche strumentali: la c. a f. e la citometria statica (o analisi dell'immagine). Quest'ultima permette infatti di misurare macromolecole cellulari eseguendo contemporaneamente controlli visivi qualitativi del campione (Mary e Rigaut, 1986).

Una importante evoluzione della c. a f. si è avuta con la produzione di sonde fluorescenti sensibili e specifiche per macromolecole biologiche, rappresentate da anticorpi monoclonali direttamente coniugati con fluorocromi o usati in associazione con anticorpi secondari fluorescenti.

Esistono alcune serie di anticorpi monoclonali disponibili in commercio, come ad es. la serie OK e la serie Leu specifiche per le sottopopolazioni linfocitarie (v. sotto tab. III), o anticorpi che riconoscono antigeni legati alla proliferazione cellulare (Ki67, anti-DNA polimerasi; Gerdes *et al.*, 1984; Alama *et al.*, 1987) o diretti contro specifiche oncoproteine (p53, p21 c-*ras*, p62 c-*myc*; Evan *et al.*, 1985).

Inoltre è anche possibile individuare molecole della superficie cellulare mediante l'analisi di analoghi fluorescenti prodotti dalla coniugazione diretta di fluorofori (gruppi responsabili della fluorescenza di molecole in cui si trovano legati) con peptidi o subunità macromolecolari. Poche decine di fluorofori raggruppati permettono di evidenziare anche un unico recettore di superficie; i limiti di sensibilità possono essere ampliati con l'uso di fluorofori complessi quali le ficobiliproteine (ad es. ficoeritrina), che posseggono una elevata efficienza quantica.

Inizialmente i dati forniti dai citometri a flusso venivano memorizzati mediante analizzatori multicanali e successivamente si procedeva alla elaborazione quantitativa dell'istogramma registrato. L'attuale impiego di computer e di programmi appositamente preparati per le varie indagini citofluorimetriche permette una notevole rapidità operativa e una maggiore potenzialità di calcolo.

Applicazioni

La c. a f. è utilizzata in diverse aree della biomedicina, con applicazioni che spaziano dalla ricerca di base alla clinica (Ryan *et al.*, 1988; Coon *et al.*, 1987; Andreeff, 1986) (tab. II).

L'immunologia, l'ematologia e l'oncologia rappresentano le branche che maggiormente si sono avvalse di questa metodica negli ultimi anni.

L'uso della c. a f. ha consentito di approfondire le conoscenze relative allo stato di differenziazione delle cellule emolinfopoietiche. Ad es. utilizzando anticorpi diretti verso gli eritroblasti e gli eritrociti (ad es. anti-Ep. 1 e anti-Ep. 2) è possibile distinguere i diversi stadi del differenziamento eritropoietico permettendo di individuare anche gli elementi più indifferenziati orientati in senso eritroblastico.

Inoltre, essendo l'espressione fenotipica di alcuni antigeni correlata con particolari stati funzionali dei linfociti, l'uso di anticorpi in grado di identificare tali antigeni ha consentito una migliore comprensione delle relazioni esistenti fra le varie sottopopolazioni implicate nella risposta immunitaria. Poiché tali antigeni di superficie vengono selettivamente espressi da queste cellule nei loro diversi stadi di differenziazione e maturazione, è possibile, in genere, classificare le sottopopolazioni linfocitarie in funzione del grado di differenziazione (tab. III).

Si possono pertanto individuare alterazioni del sistema immune oltre che in stati patologici, anche in soggetti sani ma in diverse situazioni fisiologiche (anziani, bambini, atleti; Vitale *et al.*, 1987).

TAB. II. PRINCIPALI APPLICAZIONI IN CITOMETRIA A FLUSSO

Applicazioni	Parametri studiati
Immunofluorescenza	Antigeni
Citogenetica	DNA
Ploidia e struttura della cromatina	DNA
Proliferazione e vitalità cellulare	DNA, RNA
Funzionalità cellulare	Potenziale di membrana
	Calcio intracellulare

TAB. III. NOMENCLATURA DELLA WHO PER GLI ANTIGENI DI DIFFERENZIAMENTO DEI LEUCOCITI UMANI

Antigene	Anticorpo monoclonale	Cellule positive
CD1	Leu6[a], T6[b], OKT6[c]	Timociti, cellule del Langerhans
CD2	Leu5B[a], T11[b], OKT11[c]	Cellule con recettori per emazie di montone, T e NK
CD3	Leu4[a], T3[b], OKT3[c]	Cellule T
CD4	Leu3[a], T4[b], OKT4[c]	Cellule T *helper-inducer*, monociti
CD5	Leu1[a], T[b], T101	Cellule T, sottopopolazioni di cellule B, cellule CLL[e]
CD6	T12	Cellule T
CD7	Leu9[a], 3A1	Cellule T, T-ALL[f] e NK
CD8	Leu2[a], T8[b], OKT8[c]	Cellule T-*suppressor* citotossiche, sottopopolazioni NK
CD9	BA-2[d]	Antigene associato con la leucemia linfoide
CD10	CALLA[a], J5[b]	Polimorfonucleati, cellule della leucemia pre-B
CD11	CR3/Leu15[a], OKM1[c], MO1[b]	Monociti, polimorfonucleati, cellule NK, sottopopolazioni T (recettore per Cbi)
CD15	Leu M1[a]	Monociti, polimorfonucleati, cellule T attivate
CD16	Leu11[a]	Cellule NK, polimorfonucleati (cellule con il recettore per Fc)
CD19	Leu12[a], B4[b]	Cellule B, CLL e pre-B-ALL
CD20	Leu16[a], B1[b]	Cellule B
CD21	CR2[a], B2[b]	Cellule B e con il recettore per Cd
CD22	Leu14[a]	Cellule B, CLL e della *hairy-cell leukemia*
CD23	Blast-2	
CD24	BA-1[d]	Cellule B, CLL e pre-B-ALL
CD25	Recettore[a] IL-2[g]	Cellule T attivate o infettate con HTLV-I e HTLV-II[h]

a) Becton Dickinson, Mountain View, CA; b) Coulter Electronics, Inc., Hialeah, Fla; c) Ortho Diagnostic, Inc., Raritan, N. J.; d) Hybritech, San Diego, CA; e) CLL = *Chronic Lymphocytic Leukemia*; f) T-ALL = *T-Cell Acute Lymphocytic Leukemia*; g) IL-2 = Interleuchina 2; h)HTLV-I e HTLV-II = *Human T-Cell Leukemia Virus* tipo I e II.

Per una classificazione più dettagliata si fa riferimento al *Third International Work-shop* sugli antigeni di differenziamento dei leucociti umani (McMichael *et al.*, 1987).

In questo contesto l'uso della c. a f. rappresenta un metodo utile nella identificazione delle malattie linfoproliferative (in particolare i linfomi non-Hodgkin) e delle altre neoplasie del sistema emopoietico. Tali neoplasie sono caratterizzate da una serie di *markers* specifici (fig. 2; Foon *et al.*, 1982), normalmente presenti nelle cellule a diversi stadi del processo differenziativo, per cui è possibile, attraverso l'analisi di questi *markers*, individuare la corrispondente cellula normale trasformata dal processo neoplastico. Ciò ha consentito di classificare i diversi tipi di leucemie e di linfomi in base al fenotipo immunitario.

Una particolare applicazione basata sullo studio dei marcatori cellulari, è rappresentata dal rilevamento di una deficienza di cellule T *helper* in pazienti con AIDS (*Acquired Immunodeficiency Syndrome*) e ARC (*AIDS-Related Complex*) (Ryan, Fallon e Horan, 1988).

In questi disordini immunitari la proporzione di linfociti $CD4^+$ è diminuita rispetto alle cellule $CD8^+$. Il rapporto fra cellule $CD4^+$ e $CD8^+$ è comunque ridotto anche in individui a rischio per l'AIDS, ma sani e in pazienti con una varietà di altre infezioni virali (mononucleosi infettiva, citomegalovirus, *herpes simplex*). Comunque, in un appropriato contesto clinico, una elevata riduzione di cellule $CD4^+$ avvalora la diagnosi di AIDS e ARC. Studi recenti hanno dimostrato il valore predittivo del numero di cellule $CD4^+$ per la prognosi di pazienti sieropositivi (Polk *et al.*, 1986).

Oltre alla caratterizzazione e allo studio del differenziamento cellulare, la c. a f. ha fornito un valido supporto nell'identificazione di popolazioni eterogenee all'interno di un'unica neoplasia (Barlogie *et al.*, 1983; Mauro *et al.*, 1986).

Le cellule maligne mostrano differenze sia fenotipiche che genetiche rispetto alle cellule normali. Alcune di queste differenze possono venire utilizzate nella diagnosi di malignità e nel valutare la prognosi.

Il contenuto di DNA cellulare è probabilmente il parametro più misurato nelle applicazioni in oncologia clinica. Modificazioni del genoma cellulare producono variazioni misurabili nel contenuto di DNA, definite come aneuploidie in contrasto con il contenuto di DNA invariabilmente diploide di cellule normali. Il grado di aneuploidia è valutabile mediante il cosiddetto indice di DNA, dato dal rapporto fra l'intensità di fluorescenza del picco G1/G0 della popolazione aneuploide e quella corrispondente al picco G1/G0 della popolazione diploide.

Il contenuto di DNA rappresenta un «indice», oltre che dalla ploidia, anche dello stato proliferativo di una popolazione cellulare. È possibile infatti trarre informazioni riguardanti le percentuali delle cellule nelle varie fasi del ciclo di crescita, effettuando un'analisi automatica degli istogrammi del contenuto di DNA, mediante modelli ma-

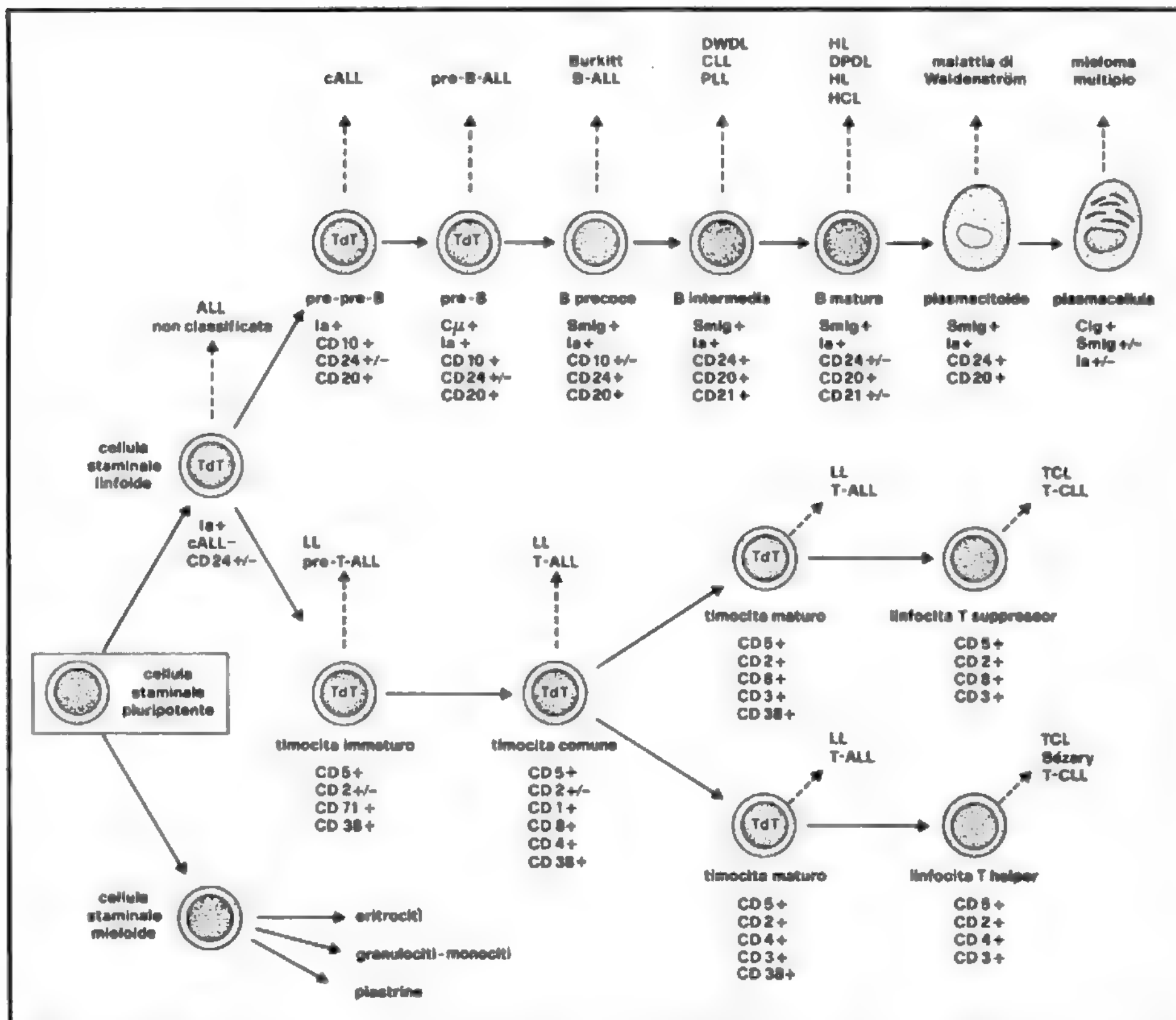



Fig. 2. Schema della differenziazione in senso linfoide mostrante i diversi stadi maturativi delle cellule normali e i corrispondenti quadri delle diverse forme linfoproliferative. ALL, *Acute Lymphoblastic Leukemia*; cALL, *common Acute Lymphoblastic Leukemia*; DWDL, *Diffuse Well Differentiated Lymphoma*; CLL, *Chronic Lymphocytic Leukemia*; PLL, *Prolymphocytic Leukemia*; NL, *Nodular Lymphoma*; DPDL, *Diffuse Poorly Differentiated Lymphoma*; HL, *Histiocytic Lymphoma*; HCL, *Hairy Cell Leukemia*; LL, *Lymphoblastic Lymphoma*; TCL, *T-Cell Lymphoma*; Cμ, catena pesante μ citoplasmatica; SmIg, immunoglobulina di superficie; CIg, immunoglobulina citoplasmatica; E, recettore per gli eritrociti di montone; TdT, deossinucleotidil-transferasi terminale.

tematici idonei. Un esempio di questo tipo di analisi è riportato in fig. 3.

La produzione di nuovi reagenti (ad es. anticorpi monoclonali) ha permesso di ottenere informazioni dirette relative all'attività proliferativa di popolazioni cellulari. Infatti, l'uso dell'anticorpo monoclonale diretto contro la BrdU (analogo non radioattivo della timidina) consente di valutare la percentuale di cellule in fase di sintesi (Gratzner, 1982). Questo tipo di valutazione oltre che in sistemi sperimentali può essere effettuato direttamente nell'uomo grazie alla non tossicità della BrdU.

Lo studio contemporaneo dell'indice di proliferazione e di altri parametri (DNA, RNA, antigeni tumore-associati) può essere di utilità sia per la valutazione dell'andamento della malattia sia a fini terapeutici. In questo ambito si colloca l'impiego della c. a f. che permette di analizzare contemporaneamente, sullo stesso campione, più molecole (analisi multiparametrica).

Nel caso sia possibile disporre di *markers* che individuino l'espressione di una proprietà esclusiva di una sottopopolazione cellulare all'interno di uno stesso tumore, è possibile separare mediante «sorting» il clone individuato portatore di quello specifico *marker*. Un esempio di ciò è rappresentato dalla presenza di cloni cellulari resistenti ai trattamenti farmacologici all'interno di una massa tumorale. L'utilizzo di un anticorpo diretto contro una glicoproteina di superficie (P170), espressa da cellule resistenti, permette di individuare le sottopopolazioni cellulari all'interno dello stesso tumore potenzialmente resistenti a trattamenti antineoplastici.

Una delle più recenti applicazioni della c. a f. è rappresentata dall'*analisi citogenetica*. Rispetto ai metodi tradizio-

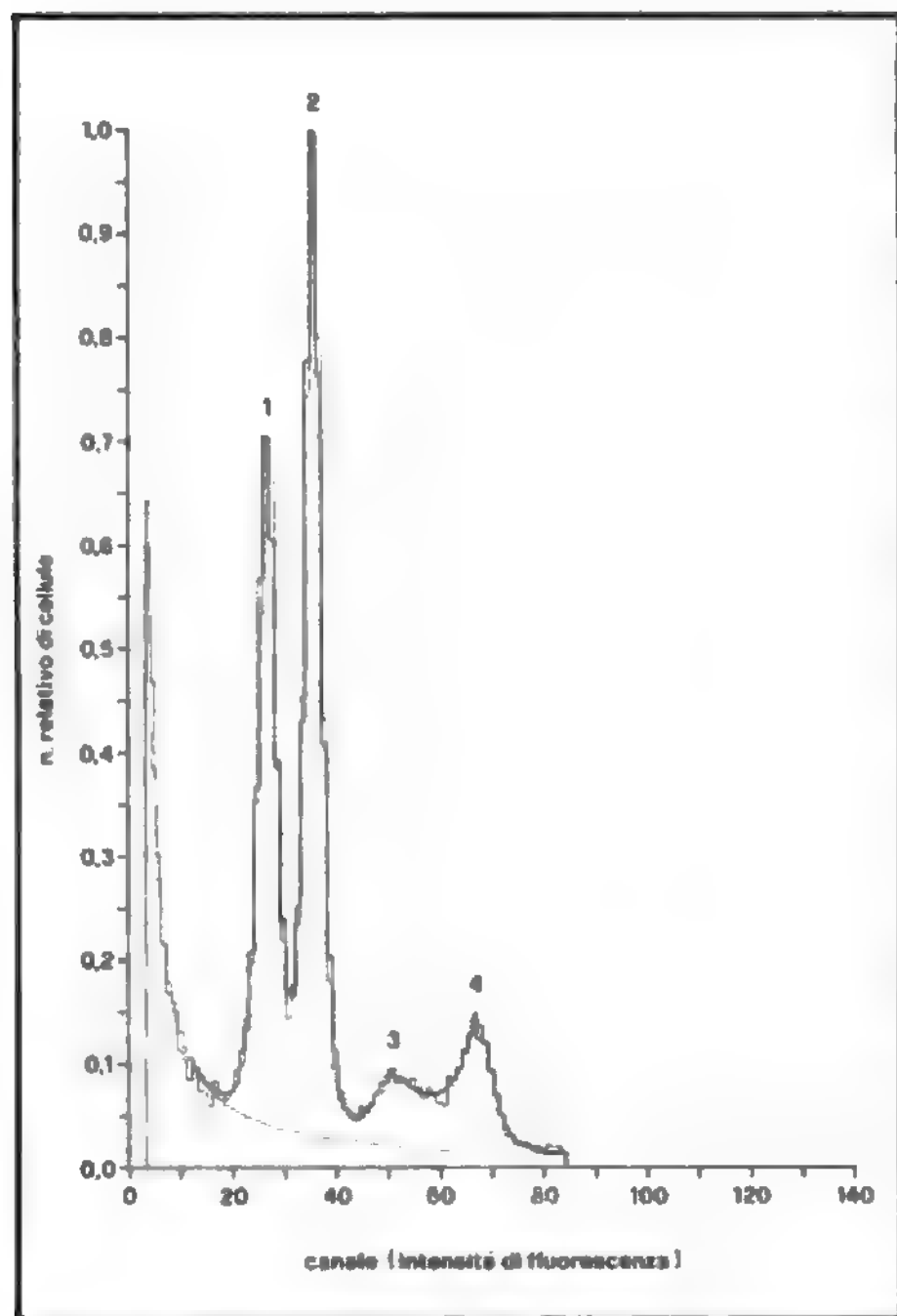



Fig. 3. Rappresentazione grafica dell'elaborazione matematica di un istogramma della distribuzione del contenuto di DNA di un campione tumorale umano (metastasi epatica). Sull'asse delle ascisse è riportata l'intensità di fluorescenza in unità arbitrarie (canali). Sull'asse delle ordinate è riportato il numero di cellule relativo. *In rosso* sono rappresentati i dati sperimentali, mentre *in verde* è indicato il «fitting» ottenuto mediante un'analisi automatizzata dei dati sperimentali effettuata mediante calcolatore (F. Lampariello e G. Del Bino, 1988). Tale analisi permette di operare una sottrazione del fondo (*in azzurro*), causato dalla presenza di detriti nella sospensione cellulare dovuti alla preparazione. In questa distribuzione si evidenzia la presenza di due popolazioni cellulari con un diverso contenuto di DNA. I picchi 1 e 3 rappresentano le cellule rispettivamente nelle fasi G1/G0 e G2/M della popolazione diploide; i picchi 2 e 4 rappresentano invece le cellule rispettivamente nelle fasi G1/G0 e G2/M della popolazione aneuploide.

nali per lo studio dei cromosomi, i vantaggi di questa tecnica includono la velocità di analisi e la possibilità di separare singoli cromosomi anormali per eseguirne un'analisi più approfondita.

Studi relativamente recenti (Langlois *et al.*, 1983), utilizzando strumenti corredati di due raggi laser e coppie di coloranti quali la cromomicina A3 e l'Hoechst 33258, hanno permesso di identificare tutti i cromosomi umani, a eccezione dei gruppi 9-12, per i quali è necessario applicare una particolare tecnica (*slit scan flow cytometry*; Cambier *et al.*, 1979) che misura il profilo dell'intensità della fluorescenza di ciascun cromosoma. È così possibile documentare la presenza di aberrazioni sia omogenee (come modificazioni dei numeri dei cromosomi, delezioni, traslocazioni, etc.) sia eterogenee, dovute prevalentemente alla esposizione ad agenti genotossici o clastogenici. L'impiego di anticorpi diretti contro i cinetocori dei cromosomi o contro gli istoni, e di sonde di DNA ricombinante specifiche per i cromosomi, può notevolmente migliorare le capacità applicative della c. a f. in citogenetica.

L'*ibridizzazione in situ* costituisce un'altra recente applicazione della c. a f. (Trask *et al.*, 1985). Tale metodica, introdotta circa 20 anni fa con l'impiego di sonde radiomarcate, si basa sulla capacità delle sonde di acidi nucleici di legarsi (o ibridizzarsi) con le sequenze complementari presenti nei tessuti o nelle cellule in sospensione.

L'ibridizzazione *in situ* ha permesso di compiere notevoli sviluppi nell'ambito di diversi campi della ricerca di base e applicata. Soltanto da pochi anni i traccianti radioattivi finora impiegati in questa metodica sono stati sostituiti da fluorocromi, con il grande vantaggio di identificare istantaneamente sequenze specifiche sia del DNA sia dell'RNA. L'elevato grado di sensibilità di questa tecnica (pari a 1-5 kb) consente di mettere in evidenza sequenze poco ripetitive o uniche del DNA.

La c. a f. viene impiegata anche nello studio della *spermatogenesi* (Hacker-Klom *et al.*, 1986). In particolare le sospensioni cellulari che si ottengono dalle biopsie testicolari risultano composte, in condizioni normali, da cellule tetraploidi (circa il 10%), da cellule diploidi (15%), da spermatidi rotondi o in fase di allungamento (61%) e da spermatidi allungati (14%). Questi rapporti possono modificarsi durante la spermatogenesi e in caso di neoplasie testicolari.

È anche possibile, mediante c. a f., analizzare lo stato funzionale degli spermatozoi (vitalità, funzione mitocondriale, stato di condensazione della cromatina). Queste indagini risultano utili in varie condizioni morbose, come il carcinoma testicolare, la sterilità, ovvero per analizzare gli effetti della chemioterapia.

Solo recentemente invece la c. a f. è stata applicata anche allo studio e alla caratterizzazione dei *microrganismi* (batteri, virus, parassiti intracellulari; Van Dilla *et al.*, 1983). Probabilmente la piccola taglia e di conseguenza lo scarso contenuto di DNA delle cellule procariotiche comporta notevoli difficoltà per una corretta valutazione citofluorimetrica. Un problema significativo per quanto riguarda i campioni clinici è rappresentato dalla scarsa presenza di batteri rispetto ad altre piccole particelle o a detriti. Il grande vantaggio di utilizzare la c. a f. in sostituzione dei tradizionali test microbiologici risiede nel fatto che per tale metodica sono necessari solo diverse migliaia di microrganismi contro i milioni o bilioni richiesti dai test routinari. Notevole importanza riveste anche il fatto che l'identificazione di batteri mediante c. a f. è possibile senza dover allestire colture cellulari a lungo termine. Mediante la c. a f. è possibile porre diagnosi di infezione e caratterizzare anche la sensibilità dei microrganismi patogeni agli antibiotici.

L'uso inoltre di specifici anticorpi diretti ad es. contro i bacilli della lebbra ha reso possibile determinare l'antigenicità dei batteri, permettendo anche di identificare le cellule infettate.

Bibliografia

Alama A. *et al.*, *Int. J. Biol. Markers*, 1987, **2**, 25.
Andreeff M., *Clinical Cytometry*, in *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1986, **468**, 1-408.
Barlogie B. *et al.*, *Cancer Res.*, 1983, **43**, 3982.
Cambier J. L. *et al.*, *J. Histochem. Cytochem.*, 1979, **27**, 321.
Coon J. S. *et al.*, *Lab. Invest.*, 1987, **57**, 453.
Coulter W. H., *Proc. Natl. Electron. Conf.*, 1956, **12**, 1034.
Crosland-Taylor P. J., *Nature*, 1953, **171**, 37.
Dittrich W., Gödhe W., *Z. Naturforsch.*, 1969, **246**, 360.
Evan G. I. *et al.*, *Mol. Cell Biol.*, 1985, **5**, 3610.
Foon K. A., Schroff R. W., Gale R. P., *Blood*, 1982, **60**, 1.
Fulwyler M. J., *Science*, 1965, **150**, 910.

Gerdes J. *et al.*, *J. Immunol.*, 1984, **133**, 1710.
Gratzner H., *Science*, 1982, **218**, 474.
Hacker-Klom U. *et al.*, *Andrologia*, 1986, **18**, 304.
Hulett H. R. *et al.*, *Science*, 1969, **166**, 747.
Kamentsky L. A. *et al.*, *Science*, 1965, **150**, 630.
Lampariello F., Del Bino G., *8th IFAC Symp. on Identification and System Parameter Estimation, Beijing, China, Aug. 27-31*, 1988, p. 1767.
Langlois R. *et al.*, *Science*, 1983, **220**, 620.
Mary J. Y., Rigaut J. P. eds., *Quantitative Image Analysis in Cancer Cytology and Histology*, 1968, Elsevier, Amsterdam.
Mauro F. *et al.*, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1986, **12**, 625.
McMichael A. J. *et al.* eds., *Leucocyte Typing III*, in *Proceedings of the Third International Work-shop on Human Leucocyte Differentiation Antigens*, 1987, Oxford Univ. Press, Oxford.
Peters D. C., *J. Histochem. Cytochem.*, 1979, **27**, 241.
Polk B. F. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1986, **316**, 61.
Ryan D. H. *et al.*, *Clin. Chim. Acta*, 1988, **171**, 125.
Shapiro H. M., *Practical Flow Cytometry*, 1988, Alan R. Liss, New York.
Trask B. *et al.*, *Science*, 1985, **230**, 1401.
Van Dilla M. A. *et al.*, *Science*, 1968, **163**, 1213.
Van Dilla M. A. *et al.*, *Science*, 1983, **220**, 620.
Vitale M. *et al.*, *Med. Sci. Res.*, 1987, **15**, 567.

GABRIELLA ZUPI, IGEA D'AGNANO E LAURA CONTI

CITROBACTER GENERE

Il genere *Citrobacter* fa parte degli enterobatteri con i quali condivide, oltre che l'habitat intestinale, molte caratteristiche genetiche (basi del DNA guanina + citosina: G+C=50-52 mol%) e, conseguentemente, fenotipiche quali morfologia, proprietà tintoriali, strutturali e di composizione della parete, antigeniche (possesso dell'*Enteric Common Antigen* [ECA]), metaboliche (facoltativamente aerobi-anaerobi) e biochimiche. Sotto quest'ultimo aspetto i *Citrobacter* sono costituenti, tra gli enterobatteri, del gruppo dei cosiddetti «colonbatteri» o «coliformi», caratterizzato dalla capacità di attaccare il lattoso rapidamente o piuttosto lentamente, in quanto dotati di β-galattosidasi, almeno come enzima di adattamento (rilevabile rapidamente con il cosiddetto ONPG-test [2-nitrofenil-β-D-galattopiranoside]).

Questi microrganismi, definiti in passato come «colonbatteri intermedi», rappresentano tuttora, insieme ad altri «coliformi», quell'utilissima spia di possibile contaminazione fecale (di acque, latte, derrate, etc.), di generale riferimento nelle varie disposizioni legislative, espressa etichettalmente sotto la sigla di «coliformi totali», mentre gli stipiti di *Escherichia coli* vengono più propriamente a costituire il reperto di «coliformi fecali».

La vicinanza del g. *C.* con il genere *Escherichia* è del resto documentata sia da acquisizioni di vecchia data sulla presenza di antigeni comuni, sia dalla terminologia usata, in vari tempi, per definire tali microrganismi: fin dagli anni '40, infatti, i batteri oggi afferenti al g. *C.* costituivano il cosiddetto *Ballerup-Bethesda group*, noto per avere strette correlazioni sierologiche, oltre che con il genere *Salmonella* anche con *Escherichia*. I membri di quel gruppo corrispondono oggi a una precisa specie del g. *C.*, il *C. freundii* che, in passato, era stato appunto denominato *Escherichia freundii* (e *Colobactrum freundii*) relativamente ai «rapidi lattosofermentanti», e con il termine di *Paracolobactrum intermedium* in riferimento ai «tardofermentanti».

Le specie del g. *C.* omologate e riportate nella edizione 1984 del *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology* sono attualmente 3, e cioè: *C. freundii* (Braak 1928), *C. diversus* (Burkey 1928; sinonimi: *C. koseri* e *Levinea malonatica*) e *C. amalonaticus* (Young Kenton, Hobbs e Moody, 1971).

Le 3 specie, costituite da membri solitamente acapsulati e mobili, e caratterizzate tutte dalla produzione di gas nel corso della fermentazione di glicoso, possono essere facilmente differenziate in base ad alcune proprietà biochimiche: ad es., la produzione di H_2S è tipica di *C. freundii*, che è del resto il solo negativo alla prova dell'indolo e nell'attacco di salicina, mentre *C. diversus* è l'unico dotato della capacità di utilizzare il malonato e di attaccare l'adonite; *C. amalonaticus* è poi quello che costantemente idrolizza la esculina (insieme ad alcuni stipiti di *C. diversus*).

Dal punto di vista sierologico in *C. freundii* sono oggi riconosciuti 42 diversi antigeni somatici e 90 antigeni ciliari monofasici, spesso correlati con quelli di altri enterobatteri; alcuni sierotipi 0 (05 e 029) posseggono anche un antigene microcapsulare identico a quello Vi di *S. typhi*. In *C. diversus* sono stati individuati fino a 17 gruppi sierologici 0 e 7 antigeni H e in *C. amalonaticus* sono stati designati 13 gruppi 0.

I membri delle 3 specie di *Citrobacter* vengono comunemente riscontrati, oltre che nell'intestino umano e di moltissimi animali, anche nel suolo, nelle acque, nei liquami e in vari prodotti alimentari. Essi sono anche riconosciuti come patogeni opportunisti, responsabili di infezioni umane e, sotto questo aspetto, sono isolati con una discreta frequenza da campioni di urine, di espettorato, essudato da ferite infette e anche dal sangue; sono altresì riscontrabili nella gola e nel naso.

Se è soprattutto da riportare a una base opportunistica la patologia umana da *Citrobacter* delle 3 specie in riferimento ai non rari casi di setticemia (soprattutto da *C. freundii*), di infezioni delle vie urinarie e dei tessuti molli in sede di ferite, una configurazione diversa può essere riconosciuta alla sindrome meningitica dei neonati sostenuta, per lo più, da *C. diversus*. Questa evolve in maniera particolarmente grave, con elevata letalità e frequenti postumi, per lo più da ascessi cerebrali, nei sopravviventi. La meningite neonatale è stata in vari casi descritta anche sotto forma di episodi ospedalieri nei quali le indagini epidemiologiche condotte utilizzando marcatori diversi (profilo plasmidico, biotipo, sierotipo, etc.) hanno dimostrato correlazione con la presenza di qualche piccolo paziente in stato di portatore e con la trasmissione manuportata da personale di assistenza.

Altre localizzazioni dell'infezione da *Citrobacter* sono segnalate a livello genitourinario, biliare e del midollo osseo, come conseguenza di interventi o strumentazioni chirurgiche (ad es., soppressione del midollo osseo in leucemici).

Sono oggi disponibili casistiche relativamente cospicue sulla frequenza delle infezioni da *Citrobacter*, come quella inglese relativa al periodo 1975-1986, nel quale sono stati riscontrati ben 968 casi di batteriemia, soprattutto in persone anziane, con un picco di 151 nel 1985 e una letalità del 16%. Nello stesso periodo risultano registrati 28 casi di meningite, di cui 20 in neonati (22 ceppi identificati: 16 come *C. diversus*, 6 come *C. freundii*), con 10 decessi.

Anche in U.S.A. una casistica del CDC di Atlanta riporta 74 casi di meningite neonatale da *Citrobacter* nel periodo 1960-1980; a questi sono da aggiungere vari altri casi negli anni successivi, tra i quali 4 descritti da Lin *et al.* in un episodio ospedaliero verificatosi nel 1987 a Baltimora e altri 2, in differenti ospedali sempre del Maryland, dallo stesso gruppo di ricercatori.

Il cefotassim, cefalosporina di III generazione, è l'antibiotico di scelta nelle meningiti da *Citrobacter*.

Bibliografia

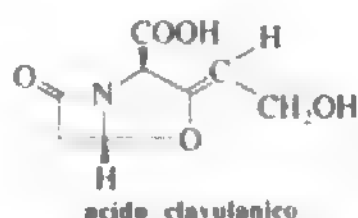
Graham D. R. *et al.*, *J. Infect. Dis.*, 1981, **144**, 203.
Lin F. Y. C. *et al.*, *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1987, **6**, 50.
Morris J. G., Lin F. Y. G. *et al.*, *J. Infect. Dis.*, 1986, **154**, 409.
Public Health Laboratory Service, London, *Communicable Disease Reports*, 1987.
Sakazaki R., Genus IV: *Citrobacter*, in *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*, 1984, vol. I, Williams & Wilkins, Baltimore.

GIUSEPPE ARMANI

CLAVULANICO ACIDO

F. *acide clavulanique*. - I. *clavulanic acid*. - T. *Clavulansaüre*. - S. *acido clavulánico*.

L'ac. clavulanico è una betalattamina prodotta dallo *Streptomyces clavuligerus*. Strutturalmente, si differenzia dalle penicilline per la presenza, nel nucleo ossazolidinico, di un O al posto del S, per l'assenza della catena laterale acilaminica e per la sostituzione di un gruppo β-idrossietilidene nel medesimo nucleo.

acido clavulanico

L'ac. c. ha ben scarse capacità antibiotiche, ma possiede la peculiare proprietà di inibire a concentrazioni molto basse (inferiori a 0,1 μg/ml nella maggior parte dei casi) sia le β-lattamasi extracromosomiche prodotte da molti gram-negativi (*Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Salmonella*, *Shighella*, *Serratia*, *Haemophilus*, *Neisseria*), sia quelle cromosomiche prodotte dallo stafilococco. Meno attivo appare nell'inibire le β-lattamasi cromosomiche del *E. coli* e le cefalosporinasi della *Pseudomonas* e dell'*Enterobacter*. Sebbene, in alcuni casi, l'inibizione enzimatica sia reversibile, il meccanismo prevalente consiste in un'acetilazione dell'enzima con conseguente sua inattivazione irreversibile.

L'ac. c. è ben assorbito per via orale, ma può essere somministrato anche parenteralmente. Raggiunto il circolo, si lega solo per il 20% alle proteine plasmatiche. Si distribuisce principalmente nel compartimento extracellulare e raggiunge alte concentrazioni urinarie, sebbene sia escreto per via renale solo per il 25-40% immodificato. Concentrazioni adeguate sono raggiunte anche nella bile, nei liquidi pleurico, peritoneale e dell'orecchio medio.

A causa dell'inibizione delle β-lattamasi, l'ac. c. è in grado di proteggere gli antibiotici β-lattamici dall'inattivazione operata da tali enzimi. Su tale base, l'ac. c. viene somministrato oralmente in associazione con l'amoxicillina (Augmentin®; Clavulin®), o parenteralmente con la ticarcillina (Timenten®). Indicazioni principali di queste associazioni sono le infezioni sostenute da ceppi di stafilococchi, *Haemophilus influenzae*, *E. coli* e gonococchi, produttori di β-lattamasi.

Recentemente, il sulbactam, analogo dell'ac. c. sia per struttura che per proprietà, è entrato in sperimentazione clinica.

Bibliografia

AMA Drug Evaluations, 1986, 6 ed., American Medical Association, Chicago.

PAOLO NENCINI

CLISMA OPACO: V. DIGERENTE APPARATO*, *radiologia*.

CLODRONATO E ETIDRONATO: V. DIFOSFONATI*.

CLOFAZIMINA

F. *clofazimine*. - I. *clofazimine*. - T. *Klofazimine*. - S. *clofazimina*.

La clofazimina è un colorante fenazinico dotato di attività antimicobatterica.

Il meccanismo d'azione della c. contro i micobatteri non è completamente noto, ma sembra doversi attribuire a un suo legame col DNA batterico, e quindi all'inibizione della sua trascrizione. Risulta attiva *in vitro* nei confronti di numerosi micobatteri quali, ad es.: *Mycobacterium leprae*; *M. tuberculosis*; *M. marinum*; *M. avium intracellulare*. Il farmaco eserciterebbe anche, con modalità poco conosciute, un'azione antinfiammatoria e immunosoppressiva, che contribuirebbe in parte alla sua azione terapeutica nei confronti delle manifestazioni cliniche della lebbra.

La c. è assorbita in modo incompleto dal tratto gastrointestinale e l'entità del suo assorbimento è influenzata dalla formulazione, dalla dose impiegata e dalla presenza di cibo nello stomaco (che ne favorisce l'assorbimento). Il farmaco ha una lunghissima emivita, tende ad accumularsi nell'organismo e si distribuisce ampiamente ai vari organi e tessuti. Non passa la barriera ematoencefalica. La sua eliminazione avviene prevalentemente per via biliare dopo parziale metabolizzazione.

La c. è un farmaco di scelta, in combinazione con la rifampicina, nel trattamento della lebbra causata da micobatteri resistenti al dapsone. Essa viene inoltre utilizzata nelle forme di lebbra complicate da eritema nodoso e nelle forme multibacillari (in associazione con dapsone e rifampicina).

La c. è impiegata, sia pure con successo limitato, nel trattamento delle infezioni polmonari ed extrapolmonari da *M. avium intracellulare* (in associazioni varie, includenti rifabutina, isoniazide, etambutolo) in pazienti affetti da AIDS.

La c. può essere anche impiegata nel trattamento del *pyoderma gangraenosum*, resistente al dapsone e ai corticosteroidi.

Sperimentale va invece considerato il suo impiego in molte dermatosi, nel lupus eritematoso, nelle malattie infiammatorie croniche intestinali e in alcune affezioni granulomatose.

Il farmaco è in genere ben tollerato, purché il dosaggio sia contenuto entro i 100 mg/*die*. L'effetto collaterale più frequente è legato al suo accumulo nei vari tessuti con conseguente colorazione rosso-brunastra degli stessi. Gli effetti indesiderati più seri riguardano l'apparato gastrointestinale e sono caratterizzati da nausea, vomito e diarrea con, talora, sintomi di subocclusione intestinale. La dose impiegata è generalmente di 50-100 mg/*die*, anche se brevi periodi di trattamento con dosi più elevate (300 mg/*die*) vengono attuati per controllare le reazioni infiammatorie della lebbra.

Bibliografia

Antimycobacterial Agents, in *AMA Drug Evaluations*, 1986, 6 ed., American Medical Association, Saunders, Philadelphia, p. 1550.
Clofazimine, in *Drug Information*, 1988, American Hospital Formulary Service, American Society of Hospital Pharmacists, p. 442.

ALBANO DEL FAVERO

CLONE E CLONAZIONE

F. *clone*. - I. *clone*. - T. *Klone*. - S. *clona*; F. *clonation*. - I. *cloning*. - T. *Klonation*. - S. *clonación*.

SOMMARIO

CLONE E CLONAZIONE

Definizione e introduzione

Il termine *clone* si riferisce a un insieme di individui derivati da un unico capostipite e aventi tutti la stessa composizione genetica. L'omogeneità genetica è assicurata dal modo di replicazione con cui si è formato un clone, che può essere, nei diversi casi, autofecondazione, riproduzione agamica e partenogenetica. Di conseguenza, la tecnica con cui si ottiene un clone — definita *clonazione* o *clonaggio* — dipende dal sistema nel quale si vuole isolare il clone.

Nel caso di batteri e di altri organismi unicellulari (lieviti, muffe, cellule in coltura) è spesso sufficiente seminare su una piastra di Petri una sospensione diluita di cellule per ottenere, dopo alcune ore o alcuni giorni, delle colonie visibili a occhio nudo sulla superficie del terreno di coltura solido, o ancorate a supporti solidi, quali palline di vetro o il fondo stesso della piastra. Ciascuna colonia, ognuna derivata da una singola cellula, eventualmente ripurificata e nuovamente propagata, è, appunto, un clone.

Nel caso di cellule di organismi superiori che crescano in sospensione è possibile isolare, mediante micromanipolazione, singole cellule da cui originare colture clonali. Popolazioni clonali possono anche prodursi spontaneamente nei tumori, allorquando l'evento iniziale avviene a carico di una sola cellula di un tessuto.

Per gli organismi pluricellulari vegetali, cloni particolari (i cosiddetti *mericloni*) possono essere ottenuti dalla rigenerazione di numerose piantine a partire da tessuti meristematici coltivati *in vitro*; la tecnica, detta *micropropagazione*, è oggi largamente usata per produrre commercialmente piante ortoflorofrutticole, dalle orchidee alla gerbera, dalle fragole ai portainnesti.

Nel caso di organismi multicellulari animali, la rigenerazione a partire da frammenti di tessuto o cellule singole è limitata agli organismi più primitivi. Negli Anfibi, tuttavia, si può ottenere, trapiantando nuclei somatici in uova enucleate, lo sviluppo di embrioni e larve (girini). Tutti i girini eventualmente ottenuti per trapianto di nuclei somatici presi da uno stesso individuo avrebbero un patrimonio genetico identico e costituirebbero quindi un clone.

L'ottenimento di cloni è uno strumento indispensabile per lo studio della variabilità genetica e di altri fenomeni connessi all'ereditarietà.

In ingegneria genetica (v.*), tuttavia, il termine *clonazione* o *clonaggio* è utilizzato principalmente per indicare la clonazione molecolare, e cioè l'isolamento di un frammento di DNA da qualsivoglia specie e la sua propagazione in un organismo ospite (che può essere diverso da quello di partenza) al fine di ottenere un complesso di molecole di DNA, tutte uguali fra loro e al frammento di DNA originario.

La ricerca e l'ottenimento di un clone di tal genere può essere desiderabile per molti motivi. In generale, la disponibilità di un clone di DNA consente lo studio dettagliato dell'informazione genetica in esso contenuta. Ciò, a sua volta, permette la comprensione di fenomeni di notevole interesse biologico, riguardanti non soltanto la struttura di determinate proteine, ma anche la regolazione genica, la differenziazione, i meccanismi evolutivi, la patogenicità di virus, batteri e altri parassiti, l'insorgenza di tumori, la genetica di malattie ereditarie, fenomeni di interazione simbiotica fra organismi di diversa specie e altri ancora.

Sul piano applicativo, cloni riguardanti marcatori genetici particolari vengono già adoperati, e lo saranno sempre di più, per scopi diagnostici o medicolegali (riconoscimento di paternità, individuazione di rei di stupro o di altri delitti) (v. IDENTIFICAZIONE*). Cloni di DNA possono essere usati in applicazioni tassonomiche di agronomia, microbiologia e biologia marina.

I risultati più interessanti si sono ottenuti (e altri ne sono prevedibili nel prossimo futuro) in seguito al trasferimento di geni fra organismi diversi. Ciò ha infatti consentito la espressione di un gene in un ambiente biologico estraneo. Per es., è stato possibile ottenere la produzione di interferone, insulina, ormone della crescita, etc., a opera di batteri trasformati col gene relativo, sia esso proveniente dall'uomo o da altre specie di mammifero, consentendo così la produzione a basso costo di sostanze di elevato valore (v. BIOTECNOLOGIE*).

È inoltre possibile creare piante resistenti a diserbanti, a insetti parassiti o a condizioni molto sfavorevoli per la loro

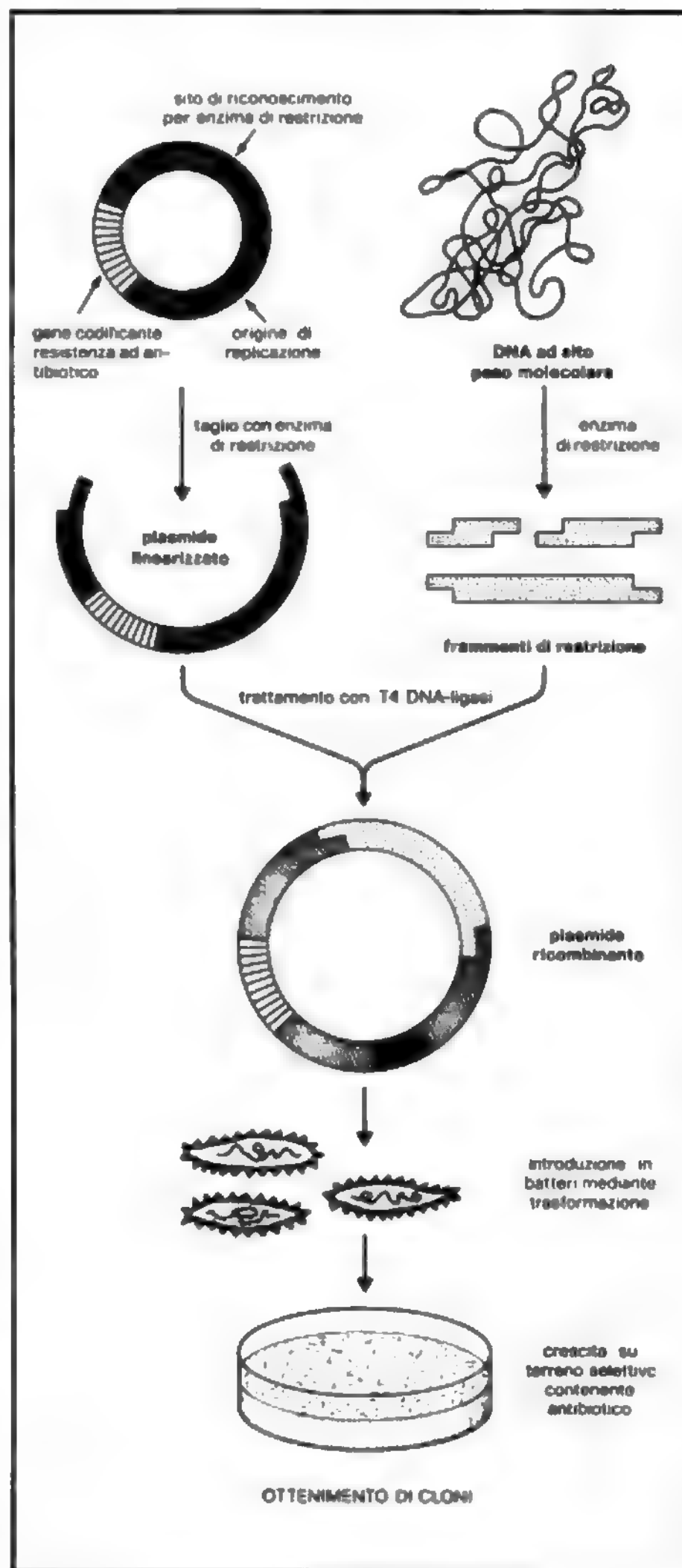



Fig. 1. Clonaggio in un plasmide dei frammenti di DNA ottenuti mediante digestione con enzima di restrizione.

crescita, mediante introduzione di un gene clonato. Analogamente, grande interesse suscita la possibilità di operare la cosiddetta terapia genica, trasferire, cioè, geni umani «sani» in pazienti affetti da malattie genetiche.

In termini schematici, il problema da risolvere per ottenere un clone è riassumibile come segue: un frammento di DNA, contenente un gene (ad es., derivato da un mammifero) e incapace di replicarsi autonomamente in un'altra specie (ad es., un batterio) viene legato covalentemente *in vitro* a un altro frammento di DNA capace di autoreplicarsi nell'ospite prescelto e introdotto, mediante un processo detto di *trasformazione*, nel recipiente. Solitamente, ai due frammenti di DNA suddetti viene anche attaccato un terzo frammento di DNA capace di esprimere una funzione (cioè un fenotipo) che possa conferire un vantaggio di crescita alla cellula ospite. Tale funzione — generalmente una resistenza a un antibiotico — permetterà di distinguere le cellule dell'ospite che hanno ricevuto il DNA eterologo in seguito al processo di trasformazione. Una popolazione omogenea originata da una singola cellula trasformata costituirà un clone in senso genetico e ciascun clone cellulare sarà portatore di un clone molecolare (fig. 1). I cloni molecolari saranno in genere diversi l'uno dall'altro se il DNA di partenza non era omogeneo (in altre parole, se non era stato già clonato in precedenza) dato che diversi frammenti potranno trasformare le diverse cellule che, successivamente, daranno luogo alle colonie trasformate.

Da questa breve illustrazione, risulta evidente che i passi necessari al clonaggio richiedono: *a*) la scelta di un frammento di DNA, contenente un'origine di replicazione, capace di replicare autonomamente se stesso e qualunque sequenza di DNA a esso legata covalentemente (il cosiddetto *vettore*); *b*) la scelta di un ospite appropriato che abbia come caratteristica quella di permettere la replicazione dell'origine di replicazione summenzionata; *c*) la scelta di un marcatore genetico che permetta una rapida e quantitativa selezione dei cloni d'interesse; *d*) la disponibilità di metodi che permettano di legare covalentemente il frammento di DNA da clonare al frammento contenente l'origine di replicazione e il marcatore genetico, nonché l'introduzione di tale costruzione nell'apposito recipiente; *e*) la disponibilità di un metodo, diretto o indiretto, che consenta l'identificazione — fra i tanti — del frammento di DNA che si desidera clonare.

Scelta dell'ospite e del vettore

Come si può immaginare, la scelta dell'ospite e quella del vettore sono strettamente collegate. Le proprietà dell'ospite più notevoli sono la sua capacità di essere trasformato, la sua capacità di ritenere, replicare e, in taluni casi, di esprimere il DNA clonato, la possibilità di ottenere all'occorrenza grandi quantità di cellule in coltura e la mancanza di potenziale patogeno. L'ospite più comunemente utilizzato, è il batterio enterico *Escherichia coli* K-12, originariamente derivato da una popolazione di batteri dell'intestino umano, ma ormai non più in grado di replicarsi se non in laboratorio. Questo ceppo batterico può ospitare e permettere la propagazione di molte origini di replicazione presenti su plasmidi e batteriofagi capaci di infettarlo.

Attualmente si cerca di sviluppare sistemi ospiti-vettori basati su batteri o organismi diversi da *Escherichia coli* e di particolare utilità in applicazioni industriali e agronomiche. Qui ci riferiremo al sistema, ormai ben affermato, costituito da *E. coli* e dai suoi plasmidi e fagi.

I plasmidi sono molecole di DNA circolare capaci di replicarsi con molta efficienza e in modo autonomo rispetto al cromosoma batterico. L'origine di replicazione di alcuni di questi plasmidi è stata utilizzata per la costruzione di diverse generazioni di vettori sempre più raffinati e specializzati. La scelta dell'origine di replicazione da utilizzare si è basata sulla valutazione dell'efficienza di replicazione (cioè sul numero di copie del plasmide per cellula batterica) e sulla stabilità del plasmide (cioè sulla capacità del batterio di ritenere la molecola del plasmide anche in assenza di selezione). Molti plasmidi naturali, inoltre, contengono geni che conferiscono resistenze ad antibiotici ai quali *Escherichia coli* K-12 è generalmente sensibile, quali, ad es., la penicillina e i suoi derivati, oppure il cloramfenicolo, la kanamicina, la streptomicina e la tetraciclina. Questi geni per la resistenza ad antibiotici risiedono su plasmidi detti, appunto, *di tipo R*, solitamente a basso numero di copie e poco stabili in assenza di selezione.

Allo scopo di costruire un vettore capace di migliori prestazioni, sono stati costruiti, mediante tecniche di ingegneria genetica, plasmidi artificiali contenenti origini di replicazione di plasmidi naturali multicopie e uno o più geni di resistenza ad antibiotici derivanti da plasmidi di tipo R. Attraverso una serie di tecniche, che esamineremo in seguito, è poi possibile legare a questi vettori i frammenti di DNA che si vogliono clonare. La «capienza» di questi vettori, cioè la grandezza massima del frammento che si vuole clonare, è teoricamente illimitata, anche se poi, in realtà, vi sono delle restrizioni di fatto che limitano tale capienza a frammenti di lunghezza non superiore a circa 15.000 coppie di basi (15 kilobasi [kb]). Le restrizioni in questione dipendono principalmente dal fatto che l'efficienza con cui un batterio come *E. coli* K-12 viene trasformato da un DNA circolare è inversamente proporzionale alle dimensioni del DNA trasformante e che tale efficienza è virtualmente nulla per plasmidi al di sopra di una certa grandezza. Sono state sviluppate molte variazioni del protocollo originale di trasformazione al fine di aumentare la cosiddetta *competenza* delle cellule recipienti, ma nessuna di esse contiene il superamento delle limitazioni suindicate.

Per permettere il clonaggio ad alta efficienza di frammenti di DNA fino a oltre 20 kb, sono stati sviluppati vettori derivati da batteriofagi, in particolare dal ben noto fago lambda. Questo fago è in grado sia di inserirsi nel cromosoma batterico e di replicarsi di conserva con esso, sia di replicarsi autonomamente. Quando il fago si replica autonomamente esso è in grado di lisare la cellula ospite e di dar luogo, su di un terreno semisolido contenente uno strato omogeneo di batterio ospite, ad aree di lisi contenenti una popolazione clonale derivata da un unico fago infettante originario (e dunque equivalente, in linea di principio, a una colonia batterica). Il fago lambda possiede un cromosoma costituito da una molecola di DNA di 50 kb. La mappa genetica lineare del fago mostra che nella porzione centrale del genoma del fago sono localizzati esclusivamente geni non indispensabili per la replicazione autonoma del fago e per la produzione di particelle fagiche. Questa porzione del genoma fagico codifica, infatti, solo funzioni necessarie alla fase lisogenica (cioè allo stadio vitale che il fago trascorre come profago integrato nel cromosoma batterico) e può essere rimossa, *in vitro*, senza nocumento per la replicazione autonoma del fago e per la produzione di particelle fagiche complete, purché al suo posto venga introdotto un qualsiasi DNA di grandezza comparabile che consenta di raggiungere la dimensione di circa 50 kb. È pertanto possibile costruire DNA fagici che contengano nelle regioni a destra e a sinistra (le «braccia» del fago) le funzioni irrinunciabili per la produzione di particelle fagiche e al centro un segmento di DNA eterologo la cui dimensione può variare entro ristretti ambiti che dipendono dalla particolare architettura del vettore di lambda impiegato e che possono andare fino a un massimo di 20-

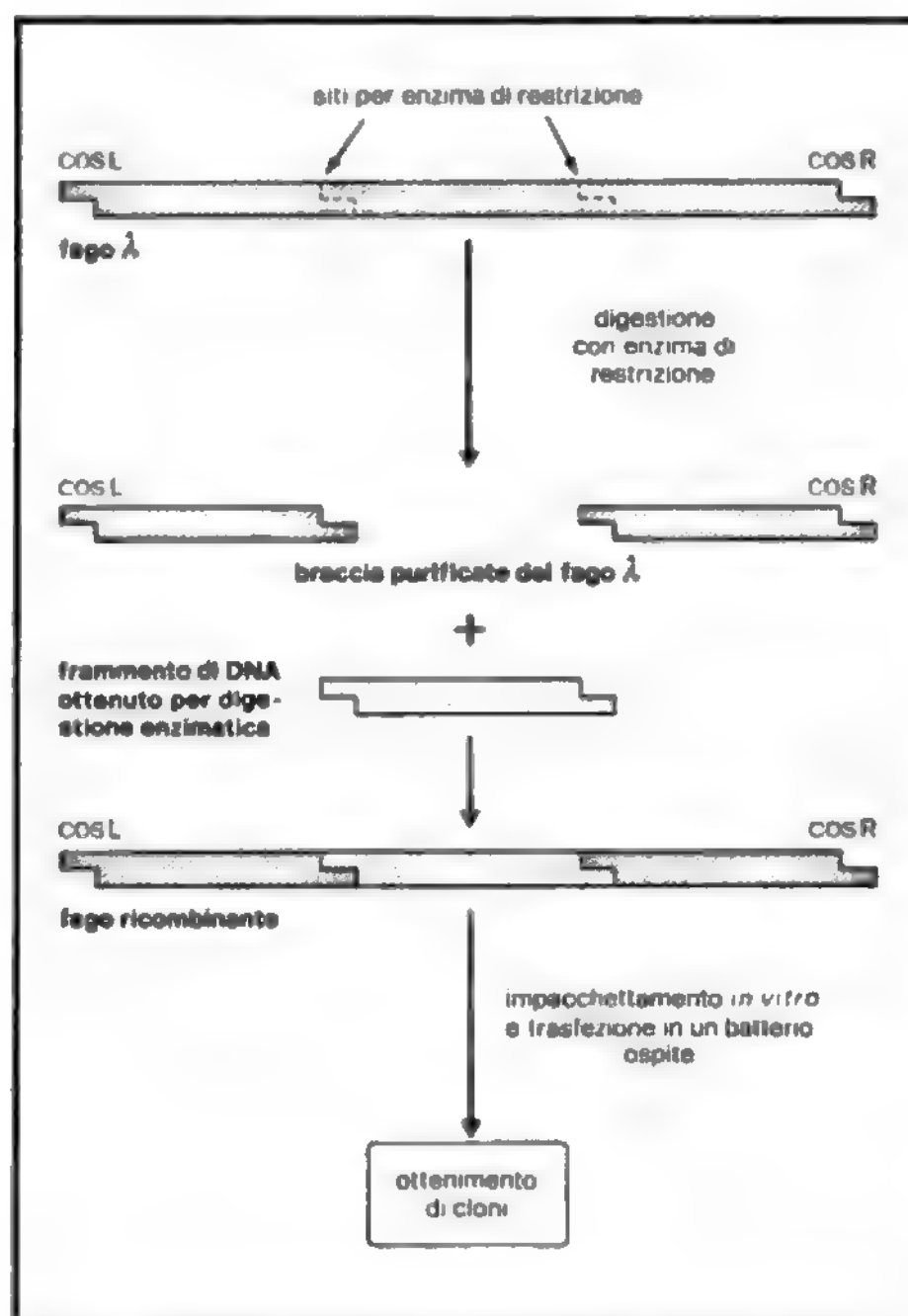



Fig. 2. Clonaggio di frammenti di restrizione in vettori derivati dal batteriofago.

25 kb (fig. 2). Poiché la lunghezza complessiva del vettore più l'inserto (DNA ricombinante) è di 45-50 kb complessivamente, è evidente che l'introduzione di questo DNA in un ospite, mediante trasformazione, soffrirebbe delle stesse limitazioni che restringono l'uso dei vettori basati sui plasmidi. Fortunatamente è possibile, usando opportuni estratti cellulari derivati da batteri infettati con fagi lambda difettivi, ricostruire *in vitro* particelle fagiche perfettamente funzionanti, mescolando il DNA costruito *in vitro* con le componenti del capside contenute negli estratti batterici. Le particelle fagiche ricostruite sono in grado di introdurre, mediante il processo di *trasfezione*, il DNA ricombinante nel batterio recipiente con un'efficienza significativamente superiore a quella ottenibile mediante trasformazione.

Un ulteriore avanzamento della capienza massima di un vettore si è avuto in conseguenza dell'osservazione che per l'impacchettamento del DNA fagico nel capside è sufficiente la presenza su tale DNA di una sequenza detta *cos* che serve da substrato ai fattori presenti nella miscela di impacchettamento *in vitro*. Pertanto, qualunque DNA di dimensioni non superiori a 50 kb e non inferiori a 40 kb, circa, e contenente la sequenza *cos* potrà essere impacchettato *in vitro* e iniettato in un apposito batterio recipiente. Se questo DNA contiene anche un'origine autonoma di replicazione e un marcatore genetico selezionabile, esso potrà essere introdotto in un batterio con una frequenza di gran lunga superiore a quella ottenibile mediante trasformazione con un equivalente plasmide circolare di 50 kb.

Un vettore contenente un'origine di replicazione, una resistenza ad antibiotico e la sequenza *cos* viene denominato *cosmide* e può consentire il clonaggio di un frammento di DNA eterologo lungo fino a 40-45 kb.

La scelta finale del tipo di vettore da adoperare dipenderà dalla complessità del DNA donatore e dalla dimensione del frammento che si vuole clonare.

È bene tener presente che quando si vorrà introdurre un particolare gene in un organismo diverso da *E. coli* K-12, sarà necessario utilizzare origini di replicazioni provenienti dall'organismo appropriato, in quanto le origini di replicazioni di *E. coli* saranno inattive in quel recipiente. Così, ad es., l'introduzione in batteri quali *Agrobacterium tumefaciens* o *Bacillus subtilis* richiederà l'uso di vettori derivati dai plasmidi naturali di queste specie. Poiché la manipolazione di *E. coli* K-12 è ormai molto più semplice e standardizzata che per qualunque altra specie di cellula, è invalso l'uso di costruire vettori cosiddetti *shuttle* (navetta) capaci di replicarsi sia in *E. coli* che nell'altro organismo, in quanto dotati sia dell'una che dell'altra origine di replicazione. In questo modo sarà possibile costruire il clone nelle condizioni più favorevoli e analizzarne le funzioni (come si vedrà in seguito) nelle condizioni più fisiologiche. Sono ormai disponibili vettori navetta che permettono il trasferimento di frammenti di DNA da *Escherichia coli* ad *Agrobacterium tumefaciens*, e da questo a piante come la *Nicotiana tabacum* o altre piante di interesse economico; altri vettori navetta permettono il trasferimento da batteri a lieviti e ad altri funghi microscopici, oppure da batteri a cellule animali. L'uso di vettori navetta è altresì facilitato dalla disponibilità sul vettore di marcatori selezionabili nel secondo ospite, che, in molti casi, non è sensibile agli stessi antibiotici che inibiscono la crescita di *E. coli*.

Tecniche per la costruzione di DNA ricombinanti

Il clonaggio di un DNA eterologo in un vettore opportuno richiede: 1) la possibilità di rompere il vettore circolare in un unico punto specifico (o in due punti, trattandosi di un vettore fagico), senza per questo danneggiare l'origine di replicazione autonoma o il gene necessario a impartire un fenotipo selezionabile; 2) la possibilità di dotare le estremità della molecola lineare, risultante dalla rottura del vettore, di *termini coesivi* (cioè di code di DNA a singola elica con sequenze specificate); 3) la disponibilità di un segmento di DNA da clonare le cui estremità siano costituite da sequenze di DNA a singola elica complementari a quelle presenti alle estremità del vettore prescelto; 4) la disponibilità di un'attività enzimatica che saldi covalentemente le estremità coesive del vettore e del frammento.

La rottura mirata del vettore avviene mediante la digestione con *enzimi di restrizione*. Questi enzimi riconoscono sequenze particolari sulla molecola di DNA a doppia elica, sequenze costituite per lo più da 4 o 6 coppie di basi, e tagliano il DNA su entrambe le eliche in corrispondenza della sequenza caratteristica riconosciuta dall'enzima di restrizione adoperato. Sono stati caratterizzati e purificati molti enzimi di restrizione con sequenze bersaglio diverse ed è possibile, scegliendo opportunamente l'enzima o modificando opportunamente il vettore, costruire vettori che contengono solo un sito per un certo enzima di restrizione. Questo sito potrà quindi essere adoperato per linearizzare il vettore prima di procedere al clonaggio. Alcuni enzimi di restrizione producono direttamente frammenti di DNA lineare con estremità coesive: pertanto, al fine di clonare un frammento di DNA sarà sufficiente digerire il DNA da clonare con lo stesso enzima adoperato per linearizzare il vettore per generare termini complementari a quelli del

vettore. Per quei casi in cui l'enzima di restrizione non genera estremità a singola elica, è possibile dotare il segmento di DNA a doppia elica di una sequenza terminale a singola elica, trattando tale DNA con la *terminaltransferasi*, un enzima in grado di aggiungere code costituite da uno o più nucleotidi diversi all'estremità 3' di una molecola di DNA. Sarà quindi possibile aggiungere code del deossinucleotide C (citosina) a entrambe le estremità di un frammento di DNA da clonare e code complementari di G (guanina) al vettore per ottenere la coesione fra il frammento e il vettore.

L'interazione fra le estremità complementari non genera di per sé un legame covalente. Per ottenere tale legame è necessario trattare la miscela dei due DNA con un enzima, la cosiddetta *DNA-ligasi*, generalmente purificata da batteri infettati con il fago T4, che salda le interruzioni nella molecola a doppia elica ottenuta mescolando il vettore con il DNA da clonare. La DNA-ligasi è in grado, a frequenza molto inferiore, anche di legare covalentemente due DNA privi di estremità coesive, ma dotati di terminali smussati. A ogni buon conto, il DNA ricombinante può essere a questo punto introdotto nel batterio recipiente mediante trasformazione o trasfezione, a seconda del vettore utilizzato. Il batterio contenente il DNA ricombinante (o il fago ricombinante, a seconda dei casi) può essere propagato e utilizzato per purificare quantità dell'ordine di microgrammi o più di DNA ricombinante da utilizzare per scopi di ricerca o per fini applicativi.

La maggior parte dei vettori è dotata anche di sistemi che consentono di distinguere le molecole di vettore che si sono rinchiuse su se stesse da quelle, invece, che adesso contengono un frammento estraneo. Nel caso di vettori derivati dal fago lambda e dai cosmidi, i vettori che non contengono un frammento clonato si escludono automaticamente dalla selezione in quanto la miscela che ne permette l'impacchettamento richiede in maniera tassativa che il DNA da impacchettare non superi le dimensioni suindicate. Nel caso di vettori derivati da plasmidi, si può fare in modo che il sito di restrizione adoperato per linearizzare il vettore si venga a trovare in una regione di DNA codificante per una resistenza ad antibiotico diversa da quella utilizzata per selezionare la presenza del vettore nel corso della trasformazione. In tal caso, l'introduzione di un frammento clonato interromperà il gene per la resistenza garantendo un metodo rapido per il vaglio dei cloni ricombinanti. È bene sottolineare che questi metodi permettono di verificare l'avvenuta ricombinazione *in vitro*, ma non permettono di identificare il DNA clonato, evento che richiede procedure molto diverse e specifiche, come vedremo in seguito.

Costruzione di banche di DNA genomico e di cDNA

Un'operazione di clonazione deve consentire la separazione di un frammento di materiale genetico dalle migliaia o milioni di geni che compongono il genoma di un determinato organismo, permettendo, quindi, la purificazione in quantità tali da consentire l'analisi strutturale, oltre a eventuali manipolazioni *in vitro*. La disponibilità di un gene clonato permette di analizzarne le regioni regolative, di alterarne i segnali di controllo in modo da poterlo esprimere anche in tessuti o in organismi in cui non potrebbe esprimersi e di trasferirlo, almeno in prospettiva, da un organismo all'altro per modificarne il patrimonio genetico o per fini di terapia genica. Inoltre, l'ottenimento di sequenze relative a geni di mammiferi, in particolare dell'uomo, consente raffinate analisi genetiche e diagnosi di malattie ereditarie mediante sonde molecolari.

Il DNA da clonare può essere, sia DNA genomico purificato direttamente dai nuclei dell'organismo in esame, sia DNA (cDNA: *copy DNA*) ottenuto per trascrizione inversa dell'RNA messaggero (mRNA) presente nel citoplasma di una cellula.

Mentre il clonaggio del DNA genomico dà luogo a *banche genomiche* (dette anche *librerie* o *genoteche*) contenenti sequenze di tutti i geni presenti in un dato organismo, le banche di cDNA rappresentano esclusivamente i geni espressi nella linea cellulare o tessuto da cui è stato derivato l'mRNA. Inoltre, negli organismi superiori, i geni strutturali delle proteine sono strutture modulari costituite di segmenti contigui dai confini ben definiti detti *esoni* e *introni*; gli esoni rappresentano la parte che, alla fine del processo di trascrizione e di *splicing* (in italiano: *calettatura*), si ritrova nell'mRNA maturo e che codifica per la sequenza aminoacidica relativa al gene in questione. Pertanto, un cDNA ricopiato da un messaggero conterrà solo le sequenze geniche relative agli esoni del gene. Poiché in un gene eucariotico le sequenze esoniche rappresentano solo una frazione, a volte anche molto limitata, del gene intero, ne consegue che clonare il cDNA può essere l'unico modo per ottenere l'intera sequenza codificante, giacché può accadere che il frammento di DNA genomico contenente l'intero gene sia più grande della massima capacità dei sistemi di vettori finora disponibili.

Le genoteche di cDNA prodotte a partire da RNA messaggeri sono usate soprattutto per eucarioti superiori.

L'mRNA rappresenta, fra i tanti geni di un genoma complesso soltanto quei geni espressi in un particolare tessuto da cui gli mRNA sono stati estratti. Di conseguenza, il clonaggio del cDNA attraverso l'mRNA permette un arricchimento delle sequenze codificanti le funzioni espresse differenzialmente e diminuisce quindi il numero totale di specie molecolari da clonare e da analizzare. Inoltre, i geni «interrotti» (cioè suddivisi in introni ed esoni), normalmente di dimensioni tali da non poter essere clonati direttamente, sono caratteristici degli eucarioti superiori, mentre i geni dei procarioti e la maggior parte di quelli di eucarioti semplici sono geni non interrotti e sono pertanto più convenientemente clonabili a partire dal DNA genomico.

Produzione, clonaggio e identificazione del cDNA

Il clonaggio di cDNA (fig. 3) si basa sull'uso delle proprietà della cosiddetta *trascrittasi inversa*, un enzima capace di polimerizzare una catena di DNA su di uno stampo costituito da RNA a elica singola. Tale enzima richiede come innesco la presenza di una zona a doppia elica dalla quale far procedere la polimerizzazione dell'elica complementare all'RNA usato come stampo. Nel caso dell'mRNA purificato da cellule eucariotiche superiori, che posseggono all'estremità 3' una coda omopolimerica di poli-A, l'innesco viene costituito da un oligonucleotide oligo-dT che, complementando la catena di poli-A già presente, fornisce l'innesco a doppia elica richiesto dall'enzima. La catena nascente del nuovo DNA sintetizzato si allunga in direzione 5'-3'. Al termine del processo si ottiene un acido nucleico a doppia elica RNA-DNA. L'RNA può essere digerito mediante trattamento alcalino e il risultante DNA complementare (cDNA) a elica singola può essere copiato mediante l'uso della DNA-polimerasi, un enzima che produce polimeri di DNA su stampi di DNA. Anche in questo caso sarebbe richiesto un innesco a doppia elica; per un caso fortuito, la maggior parte degli mRNA possiede nella regione 5' delle zone di sequenze ripetute che, nel cDNA, possono quindi associarsi dando luogo a una struttura, a forma di forcina per capelli, parzialmente a doppia elica, che fornisce l'innesco richiesto. Il cDNA a doppia elica così

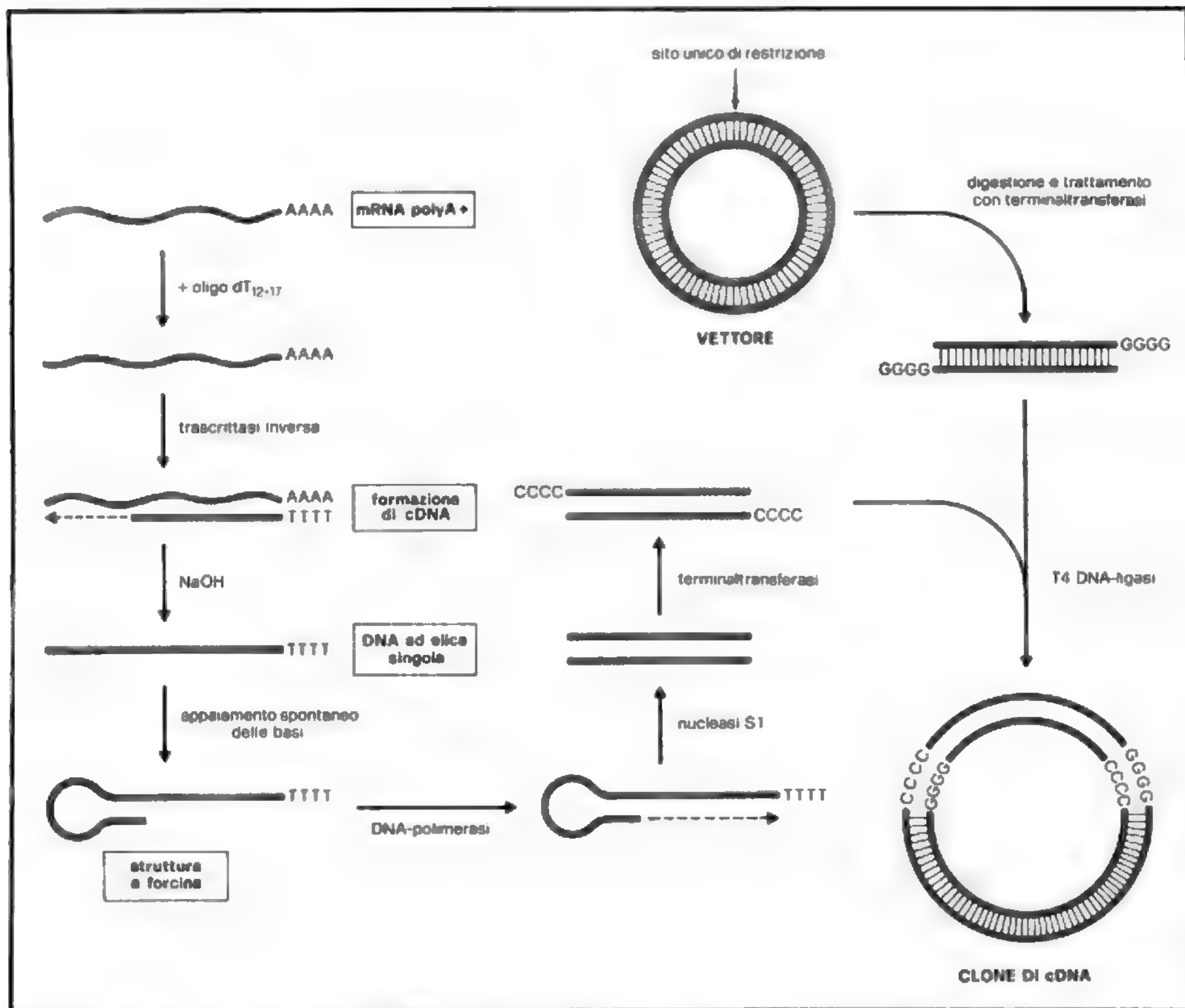



Fig. 3. Produzione e clonaggio di DNA complementare (cDNA) ad un RNA messaggero poliadenilato (mRNA poly A+).

ottenuto contiene ancora delle sequenze a elica singola a entrambe le estremità: tali estremità devono essere eliminate per dare luogo a termini smussati, digerendo il DNA con un enzima che digerisce specificamente le eliche singole, la cosiddetta *nucleasi S1*. Il frammento di DNA così generato può essere clonato in un vettore adeguato, generalmente un plasmide, previa l'aggiunta di omopolimeri con la terminaltransferasi, come descritto in precedenza. Lo sfruttamento della struttura a forcina per la polimerizzazione della seconda elica del cDNA implica obbligatoriamente la perdita delle sequenze nella regione 5' del messaggero. Ciò, insieme ad altre particolarità dell'azione enzimatica della trascrittasi inversa, fa sì che i cDNA ottenuti mediante questo metodo siano più corti del dovuto. Negli ultimi anni sono stati sviluppati protocolli sperimentali che, mediante speciali accorgimenti, permettono di ottenere anche cDNA completi. Tali cDNA, se integrati in un cosiddetto vettore di espressione recante appositi segnali per regolare la trascrizione e la traduzione del cDNA nella cellula ospite, possono essere espressi, permettendo la produzione di proteine di interesse industriale o farmacologico in microrganismi facilmente ottenibili in grosse quantità.

Quando si clona il cDNA derivato da una miscela così complessa di mRNA quale quella presente nel citoplasma di una cellula eucariotica, si ottiene una banca in cui ciascun cDNA sarà rappresentato a una frequenza corrispondente all'abbondanza del suo corrispettivo mRNA nell'mRNA citoplasmatico totale. La strategia per l'isolamento di uno specifico cDNA dipende, quindi, dall'abbondanza relativa del suo mRNA.

Nel caso di mRNA abbondanti, quali la globina o l'ovalbumina che in certi tessuti possono rappresentare fino all'80-90% dell'mRNA totale, si può facilmente ipotizzare che quasi tutti i cloni ottenuti conterranno sequenze del messaggero in questione. Nel caso, invece, di mRNA meno abbondanti è necessario valutare il numero totale di cloni da ottenere al fine di garantire la presenza (con una probabilità pari ad almeno il 99%) di almeno un clone relativo al cDNA di interesse. Un mRNA raro può essere presente in una decina di copie per cellula.

È stato calcolato che cellule come i fibroblasti contengono circa 12.000 specie di messaggero diverse di cui circa il 30% a bassa abbondanza. Ciò corrisponde a circa 11.000 specie di mRNA diverso. Il messaggero per un dato gene espresso a bassa frequenza sarà rappresentato almeno una volta ogni 37.000 [n = 1/(11.000/0,30)]. In seguito a variazioni dovute al campionamento e al clonaggio preferenziale di certe sequenze rispetto ad altre, il numero minimo di cloni da ottenere allo scopo di avere almeno un clone che contenga la sequenza X, sarà maggiore di quanto calcolato sulla base della semplice abbondanza relativa del messaggero. Tale numero può essere ricavato dalla formula empirica:

$$N = \ln(1 - P)/\ln(1 - n)$$

dove N è il numero totale di cloni necessari affinché un dato clone sia presente con una probabilità P (generalmente del 99%) nella banca di cDNA. Nel caso dei fibroblasti, dato P = 0,99 e n = 1/37.000, il numero di cloni richiesto sarà pari a 170.000. Per dirla in altri termini, date queste condizioni, una banca di cDNA contenente 170.000 cloni sarà rappresentativa (con una probabilità del 99%) di tutti gli RNA messaggeri espressi dalla cellula e quindi anche del cDNA X che ci interessa.

Le attuali tecniche di produzione e clonaggio di cDNA consentono abbastanza facilmente la preparazione di banche della grandezza suddetta. Il limite maggiore, invece, all'individuazione di uno specifico clone di interesse risiede nelle tecniche di identificazione del cDNA.

In generale, il cDNA ricercato codifica una proteina nota. Se almeno parte della sequenza di questa proteina è conosciuta con sicurezza, è possibile tradurre il codice aminoacidico in quello a 4 basi del DNA e ricavare la sequenza nucleotidica corrispondente; poiché è possibile, mediante metodi chimici ormai standardizzati, sintetizzare in laboratorio oligonucleotidi di 15-30 nucleotidi a sequenza prefissata, si può in questo modo ottenere una sonda relativa al cDNA in questione. Questa sonda può essere marcata con un tracciante radioattivo (in genere il fosforo-32) e adoperata per identificare il clone richiesto, mediante ibridazione DNA-DNA *in situ*. Quest'ultima procedura è nota come *colony hybridization* e permette di analizzare rapidamente grandi popolazioni eterogenee di cloni. Nella *colony hybridization*, i cloni della banca di cDNA vengono piastrati su piastre di Petri contenenti terreno di coltura solido, a una densità tale che la superficie della piastra sia affollata di colonie senza esserne completamente ricoperta. A formazione delle colonie avvenuta, si appoggia sulla superficie della colonia un filtro di membrana da ibridazione (di nitrocellulosa o di nylon) delle stesse dimensioni della piastra adoperata: ciò permetterà di trasferire quasi completamente le colonie dall'agar alla membrana. Le piastre vengono reincubate per ricostituire le colonie a partire dalle poche cellule rimaste, mentre i filtri vengono adoperati per il processo di ibridazione *in situ*. In breve, le colonie vengono lisate *in situ* mediante aggiunta di enzimi litici, quali il lisozima, e poi mediante aggiunta di un detergente; ciò viene realizzato senza disturbare le colonie, imbevendo i filtri da ibridare con le diverse soluzioni richieste per capillarità, dopo averli appoggiati sulla superficie delle soluzioni con la faccia recante le colonie verso l'alto. Il procedimento suddetto serve per esporre il DNA contenuto nelle cellule (e quindi anche il vettore recante il cDNA clonato) alle successive manipolazioni che consistono in un passaggio di denaturazione mediante alcali per formare eliche singole disponibili per l'ibridazione con la sonda, anch'essa a elica singola, e in un passaggio di neutralizzazione per eliminare l'eccesso di alcali.

Al termine di questi processi, il DNA viene fissato definitivamente alla membrana per mezzo di trattamenti che dipendono dal tipo di membrana prescelto ed esposto alla sonda marcata nelle condizioni di forza ionica e temperatura necessarie per permettere la formazione di doppie eliche, ossia la rinaturazione del DNA. Dopo l'ibridazione, l'eccesso di sonda radioattiva viene eliminato mediante lavaggio. Le colonie che hanno ritenuto selettivamente la sonda, e che quindi contengono il cDNA corrispondente alla proteina in questione, vengono individuate mediante autoradiografia.

Non sempre è però possibile ottenere informazioni sulla sequenza della proteina: in questi casi è indispensabile avere almeno un anticorpo mono- o policlonale diretto contro la proteina di cui si vuole isolare il corrispondente cDNA.

In questo caso è possibile isolare il DNA di un clone e adoperarlo per ripescare (sfruttando il principio della complementarietà) l'mRNA corrispondente dalla miscela complessa dell'mRNA totale. L'mRNA così isolato viene a sua volta tradotto in proteina in un sistema acellulare di traduzione proteica *in vitro*; il prodotto di tale operazione viene a sua volta identificato mediante elettroforesi su gel di poliacrilamide dopo immunoprecipitazione con l'anticorpo specifico. È evidente che il procedimento descritto è estremamente lento, costoso e faticoso e inapplicabile a tutti i cloni di una banca di cDNA delle dimensioni discusse in precedenza.

Esistono sistemi di campionatura che permettono di ridurre il tempo richiesto per il riconoscimento di uno specifico clone, basati, inizialmente, non sul riconoscimento di un singolo clone, ma sul riconoscimento di un gruppo di cloni comprendente il clone d'interesse. Anche in questo modo, comunque, è possibile analizzare in tempi realistici solo banche di dimensioni molto inferiori a quelle previste per la rappresentazione completa di tutti gli RNA messaggeri espressi da una cellula. Al fine di risolvere queste difficoltà, è possibile tentare la costruzione di banche più piccole, mirate all'ottenimento di uno specifico clone. Ad es., è possibile separare per taglia, su gradiente di saccaroso, tutta la popolazione di RNA messaggeri citoplasmatici di una cellula e analizzare ogni frazione del gradiente mediante traduzione *in vitro* come accennato in precedenza. La miscela di RNA messaggeri (molto meno complessa della miscela di mRNA totali) presenti nella frazione che contiene l'mRNA che, nel sistema *in vitro*, dà luogo alla proteina in questione, potrà essere quindi clonata fornendo una banca di dimensioni più maneggevoli per il tipo di analisi qui considerato. La disponibilità di banche di dimensioni relativamente molto ridotte e di metodi rapidi di sequenziamento fa sì che sia ormai possibile identificare un clone particolare direttamente per sequenza.

Un sistema alternativo ai sistemi suddetti può essere applicato allorquando i cDNA vengono clonati in *vettori di espressione*. In questo caso, i cloni batterici della banca non solo conterranno il DNA ricombinante, ma saranno anche in grado di esprimere la relativa proteina. Utilizzando una procedura non molto dissimile da quella impiegata per la *colony hybridization*, è possibile sondare le colonie con un anticorpo marcato allo scopo di individuare quelle che producono il determinante antigenico in questione. Questo sistema ha il vantaggio di poter essere applicato a una banca di grandi dimensioni.

Costruzione di genoteche di DNA cromosomale

Il clonaggio del DNA genomico richiede delle strategie in parte diverse da quelle impiegate per il clonaggio del cDNA. Innanzitutto, bisogna distinguere fra il caso di organismi procariotici o di organismi eucariotici semplici, in cui i geni non sono organizzati in introni ed esoni, e il caso di orga-

nismi eucariotici più complessi, in cui i geni sono per lo più organizzati in zone tradotte e in zone non tradotte e, a volte, di dimensioni molto notevoli (fino a 150-200 kb). Nel primo caso, le dimensioni del genoma e quelle dei geni sono molto più ridotte, e di conseguenza, sia il numero di cloni di una genoteca necessari a rappresentare tutto il genoma in esame, sia la dimensione minima dei frammenti capaci di contenere un gene intero sono molto più piccoli.

Basti considerare che il genoma di un procariote quale *E. coli* è composto di circa 2×10^6 coppie di basi, mentre quello dell'uomo contiene intorno a 3×10^9 coppie di basi (cioè circa 1500 volte di più). Anche in questo caso è possibile calcolare il numero di cloni necessari a una rappresentazione quasi totale del genoma mediante la formula empirica:

$$N = \ln(1 - P)/\ln(1 - f)$$

dove N è il numero totale di cloni necessario a rappresentare tutto il genoma con la probabilità P (generalmente posta a un valore > 90%); il valore f è dato dal rapporto fra la grandezza media dei frammenti da clonare e le dimensioni totali del genoma. Ad es., è possibile isolare una certa sequenza di 17 kb da una banca del genoma umano, con una probabilità del 99% (P = 0,99), se la banca contiene in totale circa 800.000 cloni. Il numero di cloni della banca diminuisce, naturalmente, se è possibile clonare frammenti più grandi di 17 kb o se il genoma in questione è meno complesso.

Allo scopo di ottenere una genoteca di mammifero, la scelta del vettore è limitata all'uso di derivati del fago lambda o ai cosmidi, i soli vettori che consentono il clonaggio di frammenti dai 20 kb in su. È inoltre da ricordare che solo mediante l'impacchettamento *in vitro* di questi DNA ricombinanti è possibile ottenere frequenze di trasferimento nelle cellule ospiti maggiori di quelle ottenibili per trasformazione.

Il problema che si presenta in queste operazioni di costruzione di banche genomiche consiste nella preparazione di frammenti di DNA di grandezza adeguata (intorno a 20 o intorno a 40 kb). Innanzitutto, bisogna considerare le difficoltà intrinseche alla purificazione del DNA genomico stesso. Questo è infatti costituito di molecole ad alto peso molecolare, e di conseguenza particolarmente sensibili a sollecitazioni di tipo meccanico, con tendenza a frammentarsi a caso. Ciò è tanto più rilevante quanto più la cellula è rivestita di strutture molto resistenti, come nel caso dei funghi, delle piante e dei batteri, che dispongono di una parete cellulare esterna alla membrana. Va, inoltre, considerata la possibilità che il DNA possa essere danneggiato durante le manipolazioni inerenti alla purificazione, dalla azione di nucleasi già presenti nell'estratto cellulare o introdotte accidentalmente. L'entità della presenza di queste DNAasi dipende dal tessuto o dalla cellula scelta per estrarre il DNA. Ad es., è noto che cellule in coltura contengono minori quantità di nucleasi che non cellule derivate direttamente da tessuti.

Una volta ottenuto il DNA, possibilmente sotto forma di molecole lineari di peso molecolare superiore alle 100 kb, è necessario tagliarlo in frammenti di grandezza utile per il clonaggio nel vettore. Questa operazione può essere svolta sia con mezzi meccanici che con trattamento enzimatico.

Ad es., il DNA può essere trattato con ultrasuoni (sonicazione) a un'intensità tale da ottenere frammenti di grandezza voluta (≈ 20 kb per il clonaggio in vettori derivati dal fago lambda). Questi frammenti saranno generati in un modo del tutto casuale e quindi vi saranno diversi frammenti parzialmente sovrapponibili che rappresentano l'intorno di uno stesso gene, di modo che ve ne sarà almeno uno che conterrà l'intero gene, ammesso che quest'ultimo sia più piccolo di 20 kb. Una simile degradazione casuale può essere ottenuta anche mediante degradazione con enzimi che scindono aspecificamente il DNA: ad es., la DNAasi I pancreatica. Come è noto, la DNAasi I agisce come un'endonucleasi che non richiede particolari sequenze bersaglio. È possibile aggiungere al DNA da digerire tracce di enzima tali da introdurre una rottura nella doppia elica una volta ogni tante kilobasi; la distanza fra questi tagli, e quindi la grandezza dei frammenti risultanti può essere fissata, determinando le quantità ottimali di DNAasi da adoperare in relazione alla quantità di DNA da trattare.

I frammenti ottenuti mediante degradazione casuale del DNA non sono dotati di una coda coesiva; tale coda coesiva può però essere fornita dall'azione della terminaltransferasi, che, come abbiamo già visto, produce, in presenza di un dato nucleotide, code omopolimeriche al 3' di catene di DNA. Code di omopolimeri complementari possono essere allo stesso modo aggiunte alle estremità del vettore nel sito dove si vuole effettuare il clonaggio. Alternativamente, i frammenti di DNA genomico possono essere condensati, mediante azione della DNA-ligasi, a oligonucleotidi, costituiti da un numero ridotto di basi, contenenti la sequenza palindromica di riconoscimento per un dato enzima di restrizione (i cosiddetti *linkers*). I frammenti di DNA genomico e il vettore possono poi essere digeriti con quel particolare enzima di restrizione in modo che tutte le estremità partecipanti alla reazione di ligasi siano coesive.

Il metodo basato sull'uso dei *linkers* ha un limite molto grave nel fatto che è molto probabile che alcuni dei frammenti di DNA genomico da clonare contengano uno o più siti di restrizione per l'enzima scelto e siano di conseguenza ridotti di peso molecolare. Questo problema può essere risolto utilizzando l'azione degli *enzimi di modificazione*, cioè di enzimi che modificano i siti di riconoscimento di un enzima di restrizione rendendoli inaccessibili all'enzima stesso. In questo caso, dopo aver prodotto frammenti di DNA genomico di lunghezza adeguata attraverso una delle tecniche di frammentazione a caso precedentemente descritte, il DNA viene trattato con l'enzima di modificazione corrispondente all'enzima di restrizione i cui siti di riconoscimento sono presenti sui *linkers*. Questa manipolazione abolisce la possibilità che l'enzima di restrizione tagli all'interno dei frammenti da clonare. Dopo il trattamento con l'enzima di modificazione, il DNA genomico viene saldato ai *linkers*, garantendo (in seguito a digestione con l'enzima di restrizione) la presenza di termini coesivi.

In teoria, l'uso diretto di enzimi di restrizione per produrre direttamente frammenti di DNA con termini coesivi sarebbe più vantaggioso dei metodi descritti in precedenza. Bisogna però considerare che per un enzima di restrizione che riconosce sequenze bersaglio composte di 6 nucleotidi, la distanza sul genoma fra un sito e l'altro è mediamente di 4 kb. Ovviamente questo è un valore medio e, di fatto, si possono trovare sia frammenti molto più piccoli sia frammenti più grandi.

La digestione con un enzima di restrizione, quindi, produce per lo più frammenti di lunghezza inadeguata. Inoltre, come ulteriore complicazione, i siti per un enzima di restrizione potrebbero essere all'interno di un gene strutturale, dunque tali da precludere categoricamente la possibilità di ottenere il gene intero in un unico clone. A questo tipo di problemi si può ovviare utilizzando, per la digestione del DNA genomico, un enzima di restrizione che riconosca sequenze di 4 basi. La distanza media fra siti per uno di questi enzimi è intorno alle 0,25 kb. È possibile allora trovare un rapporto fra concentrazione di enzima e concentrazione del DNA tale che la digestione risulti parziale e che l'enzima riconosca, a caso, un sito ogni dato numero di

kilobasi (per esempio ogni 20 kb). Questo trattamento consente di ottenere frammenti, generati casualmente, della grandezza desiderata e, secondo l'enzima adoperato, dotati di termini coesivi.

Come ulteriore affinamento della procedura, è possibile digerire il vettore con un enzima di restrizione per il quale siano presenti un unico sito di restrizione a 6 basi e il DNA genomico con un secondo enzima di restrizione che riconosca una sequenza a 4 basi contenuta nella sequenza dell'enzima adoperato per tagliare il vettore, assicurando quindi la presenza degli stessi termini coesivi sia per il vettore che per i frammenti. Ad es., utilizzando il vettore *EMBL3* derivato dal fago lambda, è possibile digerire il vettore con l'enzima *Bam HI* (sequenza riconosciuta -G/GATCC-) e il DNA da clonare con l'enzima *Sau3A I* o *Mbo I* (sequenza riconosciuta -/GATC-).

Le tecniche suddescritte permettono di preparare genoteche rappresentative di un intero genoma. Come nel caso delle banche di cDNA, la preparazione della banca non esaurisce le manipolazioni necessarie a identificare un clone specifico. In alcuni casi questo riconoscimento può avvenire osservando un fenotipo associato al DNA clonato. Ad es., nell'analisi di cloni derivati dal DNA genomico di batteri, è possibile identificare i cloni che recano certi geni strutturali mediante complementazione di difetti genetici; oppure è talvolta possibile riscontrare particolari vantaggi di crescita in presenza di sostanze inibitrici. A ogni modo, questa procedura è raramente applicabile, sia per le dimensioni della banca adoperata, sia perché il DNA clonato non può esprimersi nella cellula ospite in quanto appartenente a una specie diversa. Di fatto, l'identificazione di un gene particolare dipende dalla disponibilità di un clone di cDNA già precedentemente identificato o dalla possibilità di sintetizzare un oligonucleotide specifico, da utilizzare come sonda. Il vaglio di una banca di cloni genomici può avvenire per *colony hybridization*, come già descritto per le genoteche di cDNA, se la banca è stata prodotta in un cosmide, o con una variante di questo metodo, nella quale sui filtri si trasferiscono aree di lisi da batteriofago, anziché colonie di batteri (*plaque hybridization*), se la banca è stata preparata in un vettore fagico.

Una volta riconosciuto il clone codificante un determinato gene, è possibile esplorare la zona di genoma circostante alla ricerca di altri geni utilizzando come sonda un subclone derivato da una delle estremità del clone rinvenuto. Tale metodo è noto come *chromosome walking* e consente di raggiungere marcatori genetici di cui si conosca solo la localizzazione cromosomale (come nel caso di molti *loci* genetici responsabili di malattie a carattere ereditario, la cui posizione è nota grazie all'associazione genetica con marcatori adiacenti.

Bibliografia

Boncinelli E., Simeone A., *Principi di ingegneria genetica*, 1984, Momento Medico, Salerno.
Maniatis T., Fritsch E. F., Sambrook J., *Molecular Cloning*, 1982, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, New York.
Prentis S., *Biotecnologia*, 1984, Zanichelli, Bologna.
Winnacker E. L., *From Genes to Clones*, 1987, VCH, Weinheim.

MARIO TERZI E JOHN GUARDIOLA

CLOSTRIDIUM GENERE [v. vol. IV, col. 236]

Classificazione

Nel vol. 2 della edizione 1986 del *Bergey's Manual of Systematic Batteriology*, i clostridi risultano descritti nella Sezione 13, che riunisce in un gruppo «di convenienza» tutti i microrganismi «grampositivi formanti endospore». Questa collocazione è evidentemente arbitraria essendo sostanzialmente fondata su caratteri, quali la anaerobiosi, la grampositività e la sporogenesi, che possono a volte non essere rispettati per difetti genetici o per inidoneità delle condizioni colturali. Per questo motivo, mentre non stupisce la scoperta di strette somiglianze fenotipiche con altri microrganismi anaerobi come i *Bacteroides*, da varie parti si prevede una futura suddivisione del genere *Clostridium* in più generi separati, anche per le indicazioni derivanti dai moderni criteri genetici di classificazione.

Fin d'ora, sulla base del contenuto G + C (guanina + citosina) del DNA, si può infatti suddividere il gruppo dei clostridi in 2 generi: uno che riunisce le specie con 22-34 mol% di tali basi, l'altro quelle con 40-55 mol%.

Attualmente le specie omologate nel g. *C.* sono circa 90 e vengono qui di seguito elencate in ordine alfabetico, secondo la denominazione ufficiale: *C. absonum*, *C. aceticum*, *C. acetobutylicum*, *C. acidurici*, *C. aminovalericum*, *C. arcticum*, *C. aurantibutyricum*, *C. baratii*, *C. barkeri*, *C. beijerinckii*, *C. bifermentans*, *C. botulinum*, *C. butyricum*, *C. cadaveris*, *C. carnis*, *C. celatum*, *C. cellobioparum*, *C. chauvoei*, *C. clostridioforme*, *C. coccoides*, *C. cochlearium*, *C. cocleatum*, *C. colinum*, *C. difficile*, *C. durum*, *C. fallax*, *C. felsineum*, *C. formicaceticum*, *C. ghonii*, *C. glycolicum*, *C. haemolyticum*, *C. hastiforme*, *C. histolyticum*, *C. indolis*, *C. innocuum*, *C. irregulare*, *C. kluyveri*, *C. leptum*, *C. limosum*, *C. lituseburense*, *C. malenominatum*, *C. mangenotii*, *C. nexile*, *C. novyi*, *C. oceanicum*, *C. oroticum*, *C. papyrosolvens*, *C. paraputrificum*, *C. pasteurianum*, *C. perfringens*, *C. polysaccharolyticum*, *C. propionicum*, *C. puniceum*, *C. purinilyticum*, *C. putrefaciens*, *C. putrificum*, *C. quercicolum*, *C. ramosum*, *C. rectum*, *C. roseum*, *C. saccharolyticum*, *C. sardiniense*, *C. sartagoforme*, *C. scatologenes*, *C. septicum*, *C. sordellii*, *C. sphenoides*, *C. spiroforme*, *C. sporogenes*, *C. sporosphaeroides*, *C. sticklandii*, *C. subterminale*, *C. symbiosum*, *C. tertium*, *C. tetani*, *C. thermaceticum*, *C. thermautotrophicum*, *C. thermocellum*, *C. thermohydrosulfuricum*, *C. thermosaccharolyticum*, *C. thermosulfurigenes*, *C. tyrobutyricum*, *C. villosum*.

Alle specie suddette possono essere aggiunte, in quanto «validamente pubblicate» tra il 1984 e il 1985 e citate nel *Bergey's Manual*, *C. stercorarium*, *C. lortetii*, *C. bryantii*, *C. cellulolyticum*, *C. cellulovorans*, *C. magnum*, *C. populeti*.

Per quanto riguarda i clostridi di maggior interesse medico, resta sostanzialmente valido l'elenco riportato in col. 237 del vol. IV di questa Enciclopedia, eccezion fatta per *C. aerofoetidum* non più riconosciuto. La denominazione di *C. welchii* è stata abbandonata in favore del sinonimo *C. perfringens*; un posto importante è da riservare a *C. difficile*, microrganismo emergente in patologia umana.

Nuove acquisizioni sulla patologia da alcuni clostridi

Le novità più significative derivate dagli studi di anni recenti riguardano principalmente la patologia da *Clostridium botulinum*, da *C. perfringens* e da *C. difficile*.

In riferimento a *C. botulinum*, è sempre più evidente dalle casistiche raccolte che, contrariamente a quanto ritenuto in passato, esso può riuscire a riprodursi anche nei tessuti dell'ospite e a elaborare *in vivo* la potentissima tossina, rendendosi così responsabile di due sindromi ben differenziate rispetto alla classica forma di avvelenamento da tossina preformata in determinati alimenti. La rara forma di *botulismo da ferita*, sulla cui esistenza già si discuteva in passato, è oggi pienamente confermata, così come la *sindrome del botulismo infantile* di cui sono riportati più di 400 casi in letteratura. Questa si verifica in neonati di pochi mesi per ingestione di spore pervenute in bocca con bevande (latte, acqua dolcificata con miele, etc.) o con le stesse mani del bambino; per germinazione delle spore a livello intestinale, si ha colonizzazione del *C. botulinum* facilitata dall'insufficiente competizione microbica. Si ri-

tiene che a questa patogenesi siano da riportare alcuni casi di morte improvvisa nell'infanzia.

È infine da riferire che in letteratura è reperibile qualche descrizione in soggetti adulti, di forma analoga di tossinogenesi *in vivo* da *C. botulinum* a livello enterico, che viene associata a dismicrobismo intestinale da varie cause.

Per quanto concerne *Clostridium perfringens*, che è il più frequentemente coinvolto nel determinismo della gangrena gassosa, seguito nell'ordine da *C. novyi*, *C. septicum*, *C. histolyticum*, *C. bifermentans*, etc., ne è stato sempre meglio definito il ruolo anche come agente di tossinfezione alimentare. Studi recenti hanno infatti documentato che *C. perfringens* (sia a spore termoresistenti che a spore termosensibili) di tipo A elabora nell'intestino, in corso di sporulazione, un'enterotossina responsabile della sindrome diarroica, come dimostrato da esperienze su volontari e su animali di laboratorio. I cibi più frequentemente implicati sono quelli a base di carne, nei quali l'inadeguata cottura o un successivo riscaldamento abbia determinato l'attivazione delle spore per la germinazione, che può attuarsi in poche ore prima del consumo.

Più recentemente ancora è stato interpretato il meccanismo dell'enterite necrotizzante da *C. perfringens* di tipo C, nella quale è in causa una tossina denominata β, del p. m. di circa 28.000, inattivabile a opera della tripsina. È stato così possibile trovare la spiegazione degli episodi collettivi in popolazioni che, dopo prolungata ipoalimentazione soprattutto di ordine proteico, abbiano avuto possibilità di abbondanti assunzioni carnee in condizioni di scarsa secrezione pancreatica o di inibizione della stessa (ad es., dieta a base di patate). Il coincidere di questi fattori fu alla base degli eventi osservati in Germania subito dopo la fine della II guerra mondiale (*Darmbrand* o *malattia di Amburgo*) e di quelli che ricorrono nelle popolazioni aborigene della Nuova Guinea nei tradizionali banchetti con carne di maiale (*pig-bel*), in occasione di festività tribali.

Clostridium difficile, così definito da Hall e O'Toole che per primi riuscirono a isolarlo, con notevoli difficoltà, nel 1935, fu riconosciuto come agente di infezione umana solo a partire dagli anni '60; successivamente, la messa a punto di terreni a particolare composizione e selettivi ha reso possibile la sua ricerca routinaria nei laboratori attrezzati per microrganismi anaerobi esigenti, oltre che la valutazione della sua importanza epidemiologica.

Esso risulta tra i componenti della flora vaginale e soprattutto di quella intestinale dell'uomo, con frequenza variabile dall'1-4% negli adulti a circa il 15% nei bambini. Raramente è stato isolato da casi di peritonite, da processi suppurativi perirettali, nonché dal sangue, ma la sua qualificazione come patogeno emergente risulta connessa con l'etiologia della *colite pseudomembranosa*. È, questa, una sindrome spesso associata ad antibioticoterapia che abbia determinato alterazione della normale flora enterica e massiva crescita di *C. difficile*, sottratto al freno concorrenziale. Sono in causa stipiti particolari che producono vari fattori, tra cui uno a effetto citotossico e un'enterotossina che promuove l'accumulo di fluido nell'intestino con meccanismo non-adenilciclasico; tali tossine possono essere direttamente evidenziate nelle deiezioni, ai fini diagnostici. In generale questi ceppi, endogeni o pervenuti nell'ospite dall'ambiente circostante, sono resistenti agli antibiotici aminoglicosidici, alle cefalosporine, tetracicline, ampicillina, clindamicina, etc., mentre risultano sensibili alla vancomicina (v.), farmaco di elezione per via orale nel trattamento della malattia (v. ENTERITI ED ENTEROCOLITI*).

La sindrome è stata descritta sotto forma sia di casi isolati che di episodi collettivi, per lo più ospedalieri (McFarland *et al.*, 1989), e può decorrere in forma lieve, caratterizzata da febbre, nausea, dolori addominali e diarrea, o in forma grave, con disidratazione e shock talora mortale.

Bibliografia

Aureli P., Hatheway C. L. *et al.*, *Ann. Ist. Super. Sanità*, 1986, **22**, 855.
Caroli G., Armani G. *et al.*, *Ann. Sclavo*, 1977, **19**, 494.
Cato E. P., George W. L., Finegold S. M., *Genus Clostridium*, in *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*, 1986, Vol. 2, Williams & Wilkins, Baltimore, p. 1141.
Gerding D. N., *Ann. Intern. Med.*, 1989, **110**, 255.
McFarland L. V. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1989, **320**, 204.
Morris G. J., Hatheway C. L., *J. Infect. Dis.*, 1980, **142**, 302.
Nicoletti G., Nicolosi V. M., *Dizionario di batteriologia umana*, 1985, Centro Documentazione Scientifica Menarini, Firenze.
Tabaqchali S., Heard S. R., *Ann. Ist. Super. Sanità*, 1986, **22**, 945.

GIUSEPPE CAROLI E GIUSEPPE ARMANI

COAGULANTI [v. vol. IV, col. 244]

Introduzione

Per *coagulanti* si intendono, come è noto, tutte quelle sostanze che, con meccanismi diversi, potenziano l'attività coagulante del sangue. Come pure è ben noto, le emorragie sono spesso l'espressione di un'insufficienza emocoagulativa, derivante, a sua volta, da difetti congeniti o acquisiti di una o più componenti della coagulazione del sangue (v. COAGULAZIONE DEL SANGUE*).

I composti ad attività coagulante appartengono a 3 grandi gruppi: gli *emoderivati*, contenenti specifici costituenti della coagulazione; i *farmaci* che, in modo specifico o aspecifico, potenziano la capacità coagulante del sangue; alcuni prodotti che svolgono un'*azione locale*, cioè esclusivamente nelle sedi di applicazione.

Ciascun c. ha una sua precisa indicazione e può essere opportunamente impiegato soltanto dopo un accurato studio del sistema emostatico (v. SANGUE, *studio del sistema emostatico* [XIII, 1951]).

Emoderivati

Le sindromi emorragiche da difetti emocoagulativi congeniti o acquisiti debbono essere trattate con i relativi emoderivati (tab. I).

1. *Sangue umano totale*. – La somministrazione di sangue intero è indicata esclusivamente nelle gravi sindromi emorragiche, per ricostituire rapidamente il patrimonio cellulare e plasmatico perso con l'emorragia. La quantità di sangue somministrato non permette quasi mai di ottenere un reale effetto emostatico, in quanto non si somministrano dosi adeguate di componenti eventualmente carenti. Al contrario, la massiva somministrazione di sangue intero conservato può provocare lo sviluppo di una piastrinopenia transitoria o una ridotta concentrazione plasmatica di calcio ionizzabile da eccessiva somministrazione di citrato.

2. *Plasma fresco congelato*. – Il plasma, ottenuto per centrifugazione dal sangue e posto immediatamente almeno a −30 °C, costituisce un emoderivato di facile preparazione e reperibilità, utile in diversi disordini emorragici. Innanzi tutto esso costituisce l'unica fonte attualmente disponibile dei fattori V, XI e XII; esso inoltre contiene tutti gli altri fattori della coagulazione a concentrazioni lievemente inferiori a quelle riscontrabili nella popolazione normale. Il suo uso risulta così particolarmente utile nei difetti acquisiti della coagulazione, come in corso di epatopatie croniche o di coagulazione intravascolare disseminata (v.*). Inoltre, nelle forme più gravi di difetti congeniti (v. EMOFILIA*), in mancanza e in attesa di avere disponibile l'emoderivato specifico, la somministrazione di plasma può essere di immediato e notevole ausilio.

TAB. I. EMODERIVATI DEI FATTORI DELLA COAGULAZIONE

Fattori	Emivita	Livelli emostaticamente efficaci	Emoderivati
I	3-6 giorni	50-100 mg/dl	Plasma; fibrinogeno
II	2-5 giorni	20-30 %	Emoderivati del complesso protrombinico
V	15-24 h	10-15 %	Plasma
VII	100-300 min	5-10 %	Emoderivato specifico
VIII	12 h	25-30 %	Crioprecipitato; concentrati di fattore VIII
IX	18-24 h	20-25 %	Emoderivati del complesso protrombinico
X	36-48 h	10-20 %	Emoderivati del complesso protrombinico
XI	30 h	30 %	Plasma
XII	48-52 h	—	
XIII	11-12 giorni	1-5 %	Plasma; emoderivato specifico

3. *Fibrinogeno*. – Esistono in commercio preparazioni liofilizzate di fibrinogeno (v.) contenenti 1 g di proteina. La loro indicazione è costituita dalle afibrinogenemie e ipodisfibrinogenemie congenite e specialmente dalle più frequenti ipofibrinogenemie acquisite, come in corso di coagulazione intravascolare disseminata (v.*) o di sindromi iperfibrinolitiche (v. FIBRINOLISI*).

4. *Crioprecipitato*. – Il crioprecipitato (v.) viene preparato per immediato congelamento del plasma a – 80 °C, e successiva separazione della porzione precipitata. Questa, in piccoli volumi, contiene quantità variabili, ma arricchite rispetto al plasma di partenza, di fattore VIII, di fattore von Willebrand, di fibrinogeno e di fattore XIII. Pertanto può essere utilmente impiegato nei difetti di tali fattori, come nei pazienti affetti da emofilia (v.*) o da malattia di von Willebrand (v. WILLEBRAND, MALATTIA DI VON).

5. *Concentrati purificati di fattore VIII*. – Esistono in commercio diversi concentrati liofilizzati di fattore VIII, a concentrazione nota (250-500 U in 20-50 ml). Essi vengono preparati con diversi procedimenti di purificazione e tutti vengono attualmente trattati con il calore per inattivare l'*Human Immunodeficiency Virus* (HIV), eventualmente presente.

L'unica indicazione di tali concentrati è costituita, ovviamente, dalla carenza congenita di fattore VIII (v. EMOFILIA*). La loro somministrazione risulta invece inutile nella malattia di von Willebrand, in quanto essi non contengono quantità apprezzabili di fattore von Willebrand.

Negli emofilici con inibitore anti-fattore VIII umano, è possibile impiegare concentrati di fattore VIII di *origine bovina* e *suina*, che tuttavia, dopo alcune somministrazioni, provocano lo sviluppo di eteroanticorpi specifici.

6. *Concentrati del complesso protrombinico*. – I cosiddetti fattori del complesso protrombinico (II, VII, IX, X) presentano strette analogie biochimiche, che favoriscono la loro contemporanea purificazione e preparazione. In commercio esistono prodotti liofilizzati a concentrazione nota di fattore IX, in quanto l'emofilia B costituisce la principale indicazione di tale emoderivato. Esso può comunque essere impiegato anche nei difetti congeniti di protrombina e di fattore X, mentre per i soggetti con carenza congenita di *fattore VII*, è preferibile impiegare il relativo emoderivato specifico.

I concentrati del complesso protrombinico possono essere utilizzati nei soggetti con difetti multipli acquisiti della coagulazione, come in corso di epatopatie croniche. In tali pazienti, tuttavia, la loro somministrazione può provocare lo sviluppo di trombosi, poiché viene modificato in senso procoagulante l'equilibrio del sistema emostatico, che, se pur a più bassi livelli, persiste in tali soggetti, per la contemporanea riduzione delle attività degli inibitori fisiologici (antitrombina III, proteina C).

Infine, una precisa indicazione dei concentrati del complesso protrombinico è rappresentata dalla sindrome emorragica da sovradosaggio degli anticoagulanti orali. In tal caso, prima che la sospensione di questi farmaci e la somministrazione di Vit. K riportino a livelli non emorragipari le concentrazioni dei fattori Vit. K-dipendenti, l'infusione di questi emoderivati costituisce l'unico mezzo valido per correggere il grave difetto emostatico.

7. *Concentrati attivati dei fattori del complesso protrombinico*. – I concentrati dei fattori del complesso protrombinico sono stati utilizzati anche per il trattamento dei soggetti emofilici con inibitore anti-fattore VIII, nella speranza di superare la fase in cui agisce tale anticoagulante. I risultati sono stati tuttavia deludenti, per cui sono state allestite delle preparazioni «attivate» degli stessi fattori o FEIBA (*Factor VIII Inhibitor Bypassing Activity*), contenenti tracce di trombina e di fattore Xa. Questi emoderivati, potenzialmente trombogenici, debbono essere impiegati esclusivamente nei soggetti emofilici con elevati livelli di inibitore circolante; la loro somministrazione, adeguatamente controllata con ripetuti controlli della coagulazione, risulta, in realtà, altamente efficace.

8. *Concentrato di fattore XIII*. – Il fattore XIII presenta, tra i vari fattori della coagulazione, la più lunga emivita e, nello stesso tempo, è sufficiente una concentrazione plasmatica del 5% perché esso risulti emostaticamente efficace. È pertanto sufficiente la somministrazione di piccole quantità di plasma per prevenire lo sviluppo di sindromi emorragiche da carenza di fattore XIII. È tuttavia disponibile in commercio l'emoderivato specifico, da utilizzare nei rari casi di deficit congeniti di fattore XIII.

9. *Concentrati piastrinici*. – L'ultimo emoderivato con evidente attività procoagulante è costituito dai concentrati piastrinici, indicati nelle sindromi emorragiche da gravi trombocitopenie e da trombocitopatie congenite (v. PIASTRINE; TRASFUSIONE).

10. *Immunoglobuline umane*. – Infine, nell'ambito degli emoderivati ad attività procoagulante, è necessario ricordare le *immunoglobuline umane*, indicate ovviamente nelle a- ipogammaglobulinemie, ma efficaci anche nelle sindromi trombocitopeniche. Infatti la loro somministrazione ad alte dosi (400 mg/kg/*die*/5 giorni) per via e. v. induce in molti pazienti con trombocitopenia da varia natura un incremento significativo della piastrinemia, anche se soltanto della durata di 20-30 giorni. Le immunoglobuline ad alte dosi sono state impiegate con successo anche nel trattamento degli emofilici con inibitore anti-fattore VIII.

V. anche: TRASFUSIONE (XV, 271).

TAB. II. PRINCIPALI FARMACI AD AZIONE COAGULANTE

Farmaco	Azione farmacologica	Indicazioni	Posologia
Vit. K	Permette la sintesi dei fattori II, VII, IX, X e delle proteine C e S	Ipo-avitaminosi K; sindrome da sovradosaggio da anticoagulanti orali	10-25 mg i.m.
Solfato di protamina	Neutralizza l'azione anticoagulante dell'eparina	Sindrome da sovradosaggio di eparina	10-50 mg e.v.
Ac. ε-aminocaproico	Inibitore della fibrinolisi	Sindromi da iperfibrinolisi; emorragie di diversa natura	0,5 g/h infusione e.v. continua
Ac. tranexamico	»	»	1-2 g/6-8 h infusione e.v. continua
Aprotinina	Inibitore delle proteasi	Sindromi da iperfibrinolisi; emorragie di diversa natura; pancreatite	50.000 U./h
Desmopressina	Induce la liberazione del fattore von Willebrand dalle cellule endoteliali	Malattia di von Willebrand; emorragie mucose di varia natura	0,4 μg/kg in 30 min e.v.

Farmaci ad attività coagulante

I farmaci che possono potenziare la coagulazione del sangue, agiscono con meccanismi diversi che ne giustificano il loro impiego nelle varie condizioni morbose (tab. II).

1. La *Vit. K*, composto liposolubile presente nei vegetali sotto forma di fitomenadione (o Vit. K_1) è necessaria per la sintesi dei fattori II, VII, IX e X, e delle proteine C ed S. La sua somministrazione risulta pertanto necessaria e attiva soltanto nelle condizioni di ipovitaminosi K (v. VITAMINE), come nella malattia emorragica del neonato (v. NEONATO, *malattie emorragiche*), nelle sindromi da malassorbimento e nella sindrome da sovradosaggio degli anticoagulanti orali. In tutte le altre condizioni morbose, come nelle epatopatie croniche, la somministrazione di Vit. K è assolutamente inefficace.

2. Il *solfato di protamina* può essere considerato un farmaco coagulante in quanto neutralizza l'eparina nelle sindromi emorragiche da sovradosaggio di tale anticoagulante. L'azione del solfato di protamina è di natura chimica, in quanto si tratta di una base che neutralizza l'eparina, che è un acido. È necessario ricordare che è bene non superare la somministrazione di 100 mg di solfato di protamina in breve tempo, in quanto tale farmaco possiede di per sé un'attività anticoagulante.

3. Esistono poi diversi *estratti di veleni di vipera* ad attività similtrombinica. Si tratta di composti che difficilmente possono correggere difetti specifici e gravi del sistema emostatico e possono quindi essere somministrati solo quando si voglia indurre una aspecifica attivazione della coagulazione, fondamentalmente normale, come in corso di emorragie da cause organiche.

4. Anche gli *estrogeni* vengono impiegati a dosi elevate per potenziare il sistema emostatico. In realtà, a parte la loro azione di tipo ormonale nelle emorragie uterine, nelle altre forme emorragiche essi inducono un'aspecifica attivazione della coagulazione, non tale da correggere reali difetti del sistema emostatico.

5. Gli *antifibrinolitici* (ac. ε-aminocaproico, ac. tranexamico, aprotinina: v. ANTIFIBRINOLITICI FARMACI*) inibiscono la trasformazione del plasminogeno in plasmina e come tali sono indicati nelle sindromi iperfibrinolitiche primitive. Inoltre, una vasta esperienza clinica ha documentato la loro efficacia anche nei soggetti con difetti gravi del sistema emostatico (emofilici, trombocitopenici) e nei pazienti con emorragie di natura organica (ad es., di origine gastrica, uterina, etc.). Questa attività, apparentemente aspecifica, è stata attribuita all'inibizione, indotta da tali farmaci, sulla fibrinolisi locale, nelle sedi ove si verifica l'emorragia. I farmaci antifibrinolitici non debbono essere somministrati nei soggetti con ematuria in atto, per la possibile formazione di trombi lungo le vie urinarie.

6. La *desmopressina* (1-deamino-8-D-arginina-vasopressina) è un derivato della vasopressina, particolarmente utile nel trattamento dei pazienti con malattia di von Willebrand, in quanto stimola la sintesi e la liberazione del fattore von Willebrand dalle cellule endoteliali, spesso a tale livello da rendere inutile la somministrazione di emoderivati. È stato inoltre dimostrato che la desmopressina risulta efficace anche in condizioni diverse dalla malattia di von Willebrand, come nella sindrome emorragica dei soggetti uremici.

Coagulanti ad azione locale

La *trombina* opera direttamente la trasformazione del fibrinogeno in fibrina. Pertanto può essere utilmente applicata nelle sedi colpite da emorragie capillari e da venule, con arresto immediato del sanguinamento. Essa può essere impiegata anche *per os*, nel trattamento delle emorragie digestive.

La *spugna di gelatina emostatica riassorbibile* viene preparata da soluzioni purificate di gelatina in grado di assorbire notevoli quantità di sangue intero e risulta pertanto di notevole ausilio in corso di interventi chirurgici.

Analoga azione viene svolta dalla *cellulosa ossidata* o ac. polianidroglicuronico, che tuttavia non può essere impiegata in chirurgia ortopedica, per una possibile interferenza sulla rigenerazione ossea, e in chirurgia vascolare per un effetto stenotizzante.

Bibliografia

Biggs R., *The Treatment of Haemophilia A and B and Von Willebrand's Disease*, 1978, Blackwell, Oxford.
Bloom A. L., Thomas D. P. eds., *Haemostasis and Thrombosis*, 1981, Churchill Livingstone, Edinburgh.
Colman R. W., Hirsh J., Marder V. J., Salzman E. W. eds., *Hemostasis and Thrombosis*, 1982, Lippincott, Philadelphia.
Goodman Gilman A., Goodman L. S., Gilman A. eds., *Le basi farmacologiche della terapia*, 1987, Zanichelli, Bologna.
Mannucci P. M., Ruggeri Z. M., Pareti F. I., Capitanio A., *Lancet*, 1977, **1**, 869.

GIUSEPPE M. GANDOLFO E LAURA CONTI

COAGULAZIONE DEL SANGUE

F. *coagulation du sang*. - I. *blood coagulation*. - T. *Blutgerinnung*. - S. *coagulación de la sangre*.

SOMMARIO

Definizione. Moderna interpretazione dell'attivazione del sistema della coagulazione

Per *coagulazione* [c.] *del sangue* si intende l'azione del complesso sistema di proteine plasmatiche che in condizioni fisiologiche permette l'arresto delle emorragie attraverso la formazione del reticolo di fibrina. Tale sistema è strettamente correlato con l'attività funzionale delle piastrine (v. PIASTRINE), del sistema della fibrinolisi (v.*) e dei vasi.

Negli ultimi dieci anni le nostre conoscenze sulla fisiologia del sistema della c. si sono notevolmente ampliate, modificando anche la concezione «classica» del processo di attivazione della c. Infatti, si riteneva in passato che tale processo si verificasse «a cascata», cioè per la successiva trasformazione di proenzimi in enzimi. In realtà, le reazioni di attivazione sono più complesse, richiedendo spesso la formazione di *complessi attivanti*, comprendenti enzimi, cofattori plasmatici, fosfolipidi e ioni calcio. Si riteneva, inoltre, che il processo di attivazione potesse seguire due vie, una intrinseca e una estrinseca: nella prima sarebbero intervenute proteine già presenti nel plasma e attivate inizialmente dalle superfici non endoteliali; la seconda si sarebbe iniziata, invece, per intervento della tromboplastina tessutale, o fattore tessutale, normalmente assente nel plasma.

Attualmente questa interpretazione è stata modificata in base a diverse osservazioni di natura sperimentale, biochimica e clinica. Così è stato dimostrato che l'*attivazione della c. inizia sempre per intervento del fattore tessutale* e prosegue con una serie di reazioni non più schematicamente separabili in due sequenze. Risulta così comprensibile perché le carenze congenite dei primi fattori della cosiddetta via intrinseca (fattori XII, XI) non provochino lo sviluppo di gravi sindromi emorragiche, e perché i difetti di fattori, come l'VIII o il VII, che interverrebbero esclusivamente nelle vie intrinseca o estrinseca, non vengano compensati *in vivo* dalla normale attivazione dell'altra via.

Recenti studi hanno chiaramente dimostrato che l'attivazione della c. inizia per intervento della tromboplastina tessutale o fattore tessutale. Nelle successive reazioni partecipano i diversi fattori della c. (tab. I), portando infine alla formazione della fibrina (fig. 1). In tale sequenza di reazioni non viene compresa la contattoattivazione, che, in realtà, non è necessaria per la c. in se stessa, ma risulta comunque di chiara importanza fisiopatologica per le sue correlazioni con gli altri sistemi omeostatici del plasma.

Pertanto, analizzeremo successivamente le diverse reazioni che caratterizzano il sistema della c. (tab. II), la contattoattivazione, la sintesi dei fattori della c., i sistemi inibitori fisiologici e infine le correlazioni esistenti tra la c., le piastrine, la fibrinolisi e i vasi.

L'attivazione del sistema della coagulazione

1. *La formazione del complesso fattore tessutale-VIIa-Ca^{2+}*. – La tromboplastina tessutale, o *fattore tessutale* (F. T.), è una fosfoglicoproteina formata da 263 aminoacidi, con 3 catene glicidiche, presente su tutte le membrane cellulari, a eccezione di quella piastrinica. In condizioni fisiologiche essa non è esposta sulla superficie delle membrane cellulari, ma lo diventa quando l'equilibrio della cellula viene modificato o quando cellule, normalmente non in contatto con il sangue (come i fibroblasti o le cellule muscolari lisce), vengono esposte a esso. Le stesse cellule en-

TAB. I. CARATTERISTICHE ESSENZIALI DEI FATTORI DELLA COAGULAZIONE
(da Neri Serneri G. G., *Malattie emorragiche e trombotiche*, SEU, Roma, 1981, modificata).

Fattore	Biochimica	Biosintesi	Emivita biologica	Siero	Adsorbimento all'idrossido di Al
Fibrinogeno	glicoproteina p. m. 340.000	epatica	72 h	assente	no
Protrombina	glicoproteina p. m. 69.000	epatica, K-dipendente	72 h	assente	si
Fattore V	glicoproteina p. m. oltre 300.000	epatica	12-15 h	assente	no
Fattore VII	glicoproteina, alfa o betaglobulina p. m. circa 60.000	epatica, K-dipendente	4-6 h	aumentato	si
Fattore VIII:	alfa-2 o betaglobulina p. m. oltre 2 milioni				
VIII coagulante		epatica? reticoloendoteliale?	circa 12 h	assente	no
von Willebrand		endoteliale	2 h? 12 h?	inalterato	no
Fattore IX	glicoproteina, alfa- o beta-globulina p. m. circa 80.000	epatica, K-dipendente	24 h	aumentato	si
Fattore X	glicoproteina, alfaglobulina o prealbumina p. m. 55.000	epatica, K-dipendente	40 h?	inalterato	si
Fattore XI	beta- o gammaglobulina p. m. 70.000	epatica?	30 h	inalterato	scarso
Fattore XII	beta- o gammaglobulina p. m. 80.000	?	circa 50 h	inalterato	no
Fattore XIII	alfa-2-globulina p. m. 320.000	epatica?	circa 120 h	ridotto	no
Fattore Fletcher	precallicreina, p. m. 107.000	epatica			

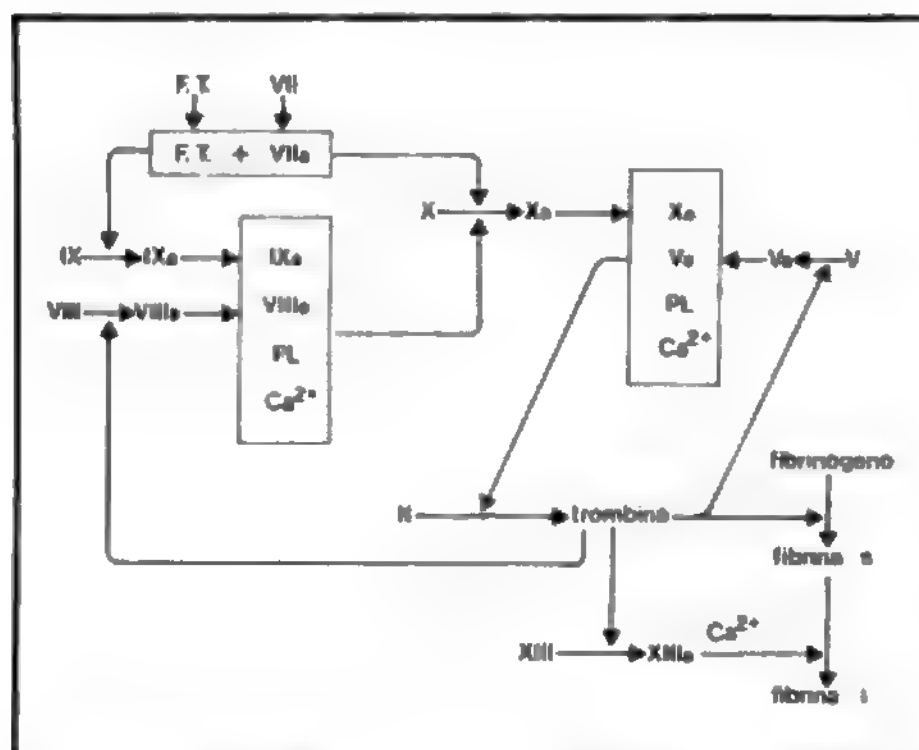



Fig. 1. Il sistema della c. F.T.: fattore tessutale; PL: fosfolipidi; fibrina s: fibrina solubile; fibrina i: fibrina insolubile.

doteliali, stimolate dalla trombina, dall'interleuchina 1, dalle endotossine, possono produrre quantità significative di F.T., da loro prodotto fisiologicamente in minime quantità.

Il F.T. agisce come recettore per il *fattore VII*; questo è una glicoproteina dal p.m. di 45.000-63.000, sintetizzata dall'epatocita in presenza di Vit. K, formata da un'unica catena polipeptidica, che diventa enzimaticamente attiva in seguito a una modificazione strutturale che porta alla formazione di 2 catene legate da ponti disulfurici (fattore VII attivato o VIIa).

Si forma così, in presenza di ioni calcio, il complesso *VIIa + F.T. +* Ca^{2+}, prima tappa del processo di attivazione della c. Questo primo complesso ha la capacità di attivare 2 reazioni:

a) fattore IX → fattore IXa;
b) fattore X → fattore Xa.

In realtà, anche l'attivazione del fattore IX porta, come vedremo, all'attivazione del fattore X.

2. *La formazione del complesso IXa + VIIIa + fosfolipidi +* Ca^{2+}. – La formazione del complesso *IXa + VIIIa + fosfolipidi +* Ca^{2+} costituisce una tappa fondamentale del processo di attivazione della c. Innanzitutto è necessaria la trasformazione del fattore IX a IXa. Tale reazione, operata anche dal fattore XIa durante la contattoattivazione, viene catalizzata, come abbiamo appena visto, dal complesso *F.T. + VIIa +* Ca^{2+}. Il *fattore IX* è una glicoproteina dal p.m. di 57.000-70.000, sintetizzata dall'epatocita in presenza della Vit. K, formata da un'unica catena polipeptidica che, durante il processo di attivazione, viene trasformata prima in un prodotto intermedio, contenente una catena pesante e una catena leggera, e quindi nel fattore IXa, originatosi per distacco di un frammento peptidico dalla catena pesante contenente il centro attivo della molecola.

Il *fattore VIII* propriamente detto costituisce la porzione procoagulante del cosiddetto «complesso del fattore VIII», formato da una componente ad alto peso molecolare (proteina correlata al fattore VIII, o fattore von Willebrand) e da una componente a basso peso molecolare, costituita dal fattore VIII procoagulante. Questo è una glicoproteina dal p.m. di 85.000 d, che, attivata da tracce di trombina, agisce come cofattore essenziale nella formazione del complesso *IXa + VIIIa + fosfolipidi +* Ca^{2+}.

Il fattore VIII coagulante può circolare nel plasma soltanto se viene veicolato da una proteina *carrier*, costituita dal *fattore von Willebrand*. Questa glicoproteina ha un elevato peso molecolare (da 0,5 ad almeno 20 × 10^6 d), in quanto è un multimero composto da subunità identiche. Il fattore von Willebrand interviene essenzialmente nella emostasi (v.) in quanto permette l'adesione delle piastrine alla parete vascolare lesa; indirettamente costituisce un componente essenziale della c. in quanto proteina vettrice del fattore VIII.

Così, il fattore IX attivato dal complesso *VIIa + F.T. +* Ca^{2+} o dal fattore XIa, il fattore VIII attivato da tracce di trombina e gli ioni calcio formano un complesso in presenza di fosfolipidi forniti direttamente dal fattore tessutale che interviene come substrato essenziale per l'interazione dei singoli fattori della c.

3. *La formazione del fattore Xa*. – Entrambi i complessi finora esaminati hanno la capacità di operare la trasformazione del fattore X in Xa. È questa, pertanto, una fase essenziale del processo di attivazione della c., nella quale confluiscono sia la principale sequenza, a opera del fattore tessutale, sia la sequenza amplificata, ma non meno importante, con intervento del fattore IXa.

Il *fattore X* è una glicoproteina dal p.m. di 60.000 d, formata da due catene polipeptidiche, unite da uno o più ponti disulfurici; nella catena pesante è contenuta la serina del centro attivo. La trasformazione del X in Xa è caratterizzata dalla scissione di un legame arginina-isoleucina posto nella catena pesante con formazione di un piccolo peptide e del fattore Xaα, che viene ulteriormente scisso in un legame arginina-glicina, con formazione definitiva del fattore Xa (o Xaβ).

4. *La formazione del complesso Xa + Va + fosfolipidi +* Ca^{2+}. – Il fattore Xa entra a far parte del complesso *Xa + Va + fosfolipidi +* Ca^{2+}, cioè del complesso che, sullo stesso substrato di fosfolipidi, in presenza di ioni calcio, utilizza come cofattore essenziale il fattore V attivato da

TAB. II. PROCESSO DI ATTIVAZIONE DELLA COAGULAZIONE

Reazioni fondamentali	Reazioni attivate
1. F.T. + VII → *F.T. + VIIa +* Ca^{2+}	IX → IXa X → Xa
2. IX → IXa	VIII → *VIIIa + IXa + PL +* Ca^{2+}
3. VIII → *VIIIa + IXa + PL +* Ca^{2+}	X → Xa
4. X → Xa	V → *Va + Xa + PL +* Ca^{2+}
5. V → *Va + Xa + PL +* Ca^{2+}	II → trombina
6. II → trombina	I → fibrina
7. I → fibrina s $\xrightarrow{XIIIa}$ fibrina i	

F.T.: fattore tessutale; PL: fosfolipidi; fibrina s: fibrina solubile; fibrina i: fibrina insolubile.

Fig. 2. L'attivazione della protrombina in trombina. F 1: frammento 1; F 2: frammento 2; PL: fosfolipidi; Xa: fattore Xa.

tracce di trombina. Il *fattore V* è una glicoproteina dal p.m. di 250-300.000 d, costituita da almeno 3 catene polipeptidiche.

Il complesso *Xa + Va + fosfolipidi + Ca^{2+}* viene definito anche *protrombinasi* in quanto permette la trasformazione della protrombina in trombina.

5. *La formazione della trombina*. – La *protrombina* è una glicoproteina dal p.m. di 72.000 d, formata da un'unica catena polipeptidica. La trasformazione della protrombina in trombina avviene attraverso una serie di reazioni (fig. 2). Le prime molecole di fattore Xa che si formano scindono, in presenza di Va, fosfolipidi e ioni calcio, la molecola della protrombina in 2 parti pressoché analoghe: la prima contenente i frammenti 1 e 2, la seconda definita *pretrombina 2* o *prodotto intermedio II*. La pretrombina 1, o prodotto intermedio I, è l'intera molecola della protrombina senza il

Fig. 3. Rappresentazione schematica della molecola del fibrinogeno. Si osservano le tre catene polipeptidiche α, β, γ, i ponti disulfurici (○—○), le catene glicidiche (CHO). K e Q indicano i residui di lisina e di glutammina che intervengono nei legami covalenti delle catene γ. Le frecce indicano le regioni primarie attaccate dalla plasmina. A – × e B – × rappresentano i fibrinopeptidi A e B. (*Da Biggs e Rizza*).

frammento 1. Il fattore Xa agisce quindi sulla pretrombina 2, scindendo il nodo disulfurico interno e dando così luogo alla trombina. Questa, a sua volta, agisce sulle molecole di protrombina non ancora attivate, staccando il frammento 1 dal resto della proteina; tale residuo (o pretrombina 1) viene quindi più facilmente attaccato dal complesso *Xa + Va + fosfolipidi + Ca^{2+}* nei due punti prima ricordati, ma in minor misura rispetto alla trasformazione operata dal fattore Xa. Così la presenza del frammento 1-2 è necessaria per una rapida trasformazione della protrombina in *trombina*. Questa è una serinaproteasi, che svolge la sua azione proteolitica nei confronti del fibrinogeno, del fattore VIII, del fattore V, del fattore XIII, del fattore VII, della stessa protrombina e delle piastrine.

6. *La formazione della fibrina*. – L'ultima fase della c. consiste nella trasformazione del fibrinogeno in fibrina. Il *fibrinogeno* è una glicoproteina dal p.m. di 340.000 d, rappresentata da un dimero, ciascuna metà essendo formata, a sua volta, da 3 catene polipeptidiche, definite Aα, Bβ, γ, dal rispettivo p.m. di 63.000, 56.000, 47.000. Le porzioni aminoterminali delle 6 catene sono riunite nel cosiddetto nodo disulfurico aminoterminale: esso si trova nel centro della molecola, ove convergono tutte e sei le catene (fig. 3).

La trombina stacca un frammento peptidico da ciascuna catena Aα (fibrinopeptide A) e quindi un altro peptide da ciascuna catena Bβ (fibrinopeptide B). Si forma così il monomero di fibrina, senza evidenti variazioni della conformazione della molecola.

Fig. 4. Reazione di transamidazione operata dal fattore XIII.

I monomeri, quindi, si aggregano mediante legami terminoterminali e laterolaterali, dando origine alla molecola di *fibrina*. Questa viene anche definita *fibrina solubile*, in quanto viene rapidamente dissociata da soluzioni di urea 5 *M* o di ac. monocloroacetico all'1%.

La trasformazione in fibrina insolubile avviene per intervento del *fattore XIII*, o fattore stabilizzante la fibrina, proteina dal p.m. di 340.000 d, formata da 2 catene α(A) e da 2 catene β(B). Nelle piastrine sono presenti soltanto le catene α.

Il fattore XIII, attivato da tracce di trombina, opera una reazione di transamidazione tra catene γ e catene γ e tra catene α e catene α (fig. 4); si forma così un legame covalente tra i gruppi γ-carbossilici dei residui di ac. glutammico di un monomero e i gruppi epsilonaminici dei residui lisinici di un altro monomero, con liberazione di una molecola di NH_3. La fibrina così stabilizzata risulta *in vivo* più resistente all'azione proteolitica della plasmina (v. FIBRINOLISI*).

La contattoattivazione

Secondo la classica interpretazione dell'attivazione intrinseca della c., tale processo inizierebbe per intervento del *fattore XII*. Questo, detto anche *fattore Hageman*, è una proteina costituita da un'unica catena con un nodo polipeptidico interno, dal p.m. di 80.000 d, e formata da due subunità, una più pesante e una più leggera. Durante il processo di attivazione (indotto da superfici caricate negativamente, dal collageno, dall'urato di sodio, dalle membrane basali, dalle stesse cellule endoteliali), il fattore XII subisce una prima scissione enzimatica, con formazione del fattore αXIIa, capace di attivare il fattore XI e la precallicreina; per successivo distacco di un frammento più grande, si forma il composto βXIIa, che possiede la capacità di attivare soltanto la precallicreina.

Il fattore XIIa costituisce il punto centrale da cui possono iniziare le attivazioni dei sistemi della c., della fibrinolisi, del complemento e della risposta infiammatoria. Per quanto riguarda, in particolare, la c., il fattore XIII non svolge un ruolo essenziale, anche se intervengono complesse interazioni tra esso e il fattore XI, la precallicreina e i kininogeni ad alto peso molecolare (fig. 5).

Il *fattore XI* è una proteina dal p.m. di 160.000 d, rappresentata da un dimero che circola nel plasma legato al kininogeno ad alto peso molecolare. Ciascun componente del dimero viene scisso dal fattore XIIa con formazione di una catena pesante e di una catena leggera. Il fattore XIa che così si forma può attivare il fattore IX in presenza di ioni calcio.

La *precallicreina*, o *fattore Fletcher*, è costituita da una unica catena polipeptidica, con p.m. di 80.000, legata, nel plasma, al kininogeno ad alto peso molecolare. Dopo l'intervento del fattore XIIa, la precallicreina si trasforma in callicreina, che potenzia il ruolo svolto dal fattore XIIa in quanto anch'essa è capace di attivare la fibrinolisi, il complemento, il sistema delle kinine e il sistema renina-angiotensina.

I *kininogeni* contenuti nel plasma si possono suddividere in 2 gruppi: i kininogeni ad alto peso molecolare (che, attivati, danno origine alla bradikinina) e i kininogeni a basso peso molecolare. I primi costituiscono il substrato per la callicreina e un cofattore essenziale nel processo di attivazione dei fattori XI e XII e della callicreina.

Come abbiamo prima accennato, i fattori XIIa e XIa, la precallicreina e i kininogeni, pur interagendo tra loro, non svolgono un ruolo importante nell'attivazione fisiologica della c., come è anche chiaramente dimostrato dal mancato sviluppo di sindromi emorragiche nei soggetti con carenze congenite di queste proteine; soltanto i pazienti con difetto di fattore XI possono presentare lievi manifestazioni emorragiche.

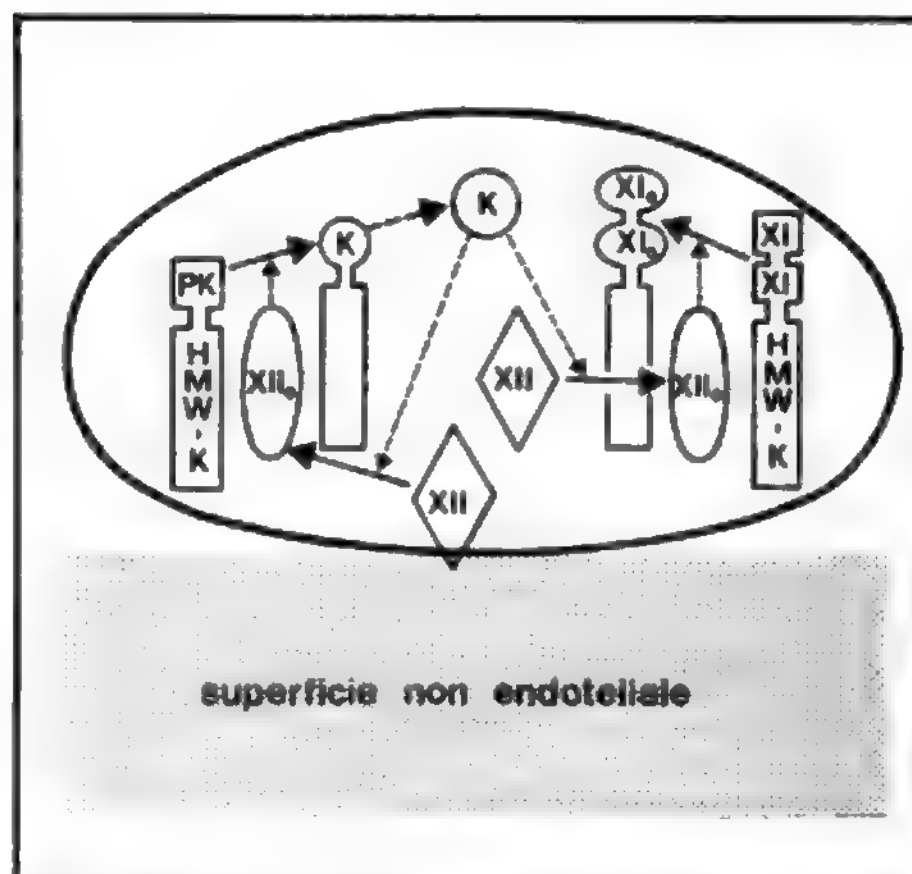



Fig. 5. Possibili interazioni durante la contatto-attivazione. HMWK: kininogeno ad alto peso molecolare; PK: precallicreina; K: callicreina. (*Da Kaplan e Silverberg, modificata e ridisegnata*).

La sintesi dei fattori della coagulazione

I *fattori II, VII, IX* e *X* vengono sintetizzati dagli epatociti in 2 momenti successivi: innanzitutto, a livello ribosomale, si forma la sequenza peptidica specifica di ciascuna proteina; nella seconda fase, postribosomale, la Vit. K permette l'incorporazione di un secondo gruppo carbossilico nel carbonio γ dei residui di ac. glutammico, con formazione, quindi, di residui di ac. γ-carbossiglutammico. I fattori Vit. K-dipendenti divengono così altamente reattivi con gli ioni calcio, necessari nelle reazioni coagulative in cui intervengono tali proteine.

Durante il trattamento con anticoagulanti orali, ad attività anti-Vit. K, e in corso di avitaminosi K, vengono sintetizzate proteine prive di ac. γ-carbossiglutammico, funzionalmente inattive, definite PIVKA (*protein induced by vitamin K absence or antagonists*).

Il *fibrinogeno* viene sintetizzato negli epatociti e nei megacariociti, mentre il *fattore V*, sintetizzato esclusivamente dagli epatociti, è presente anche nelle piastrine in quanto esse lo adsorbono sulla loro membrana dal plasma.

Il *fattore von Willebrand* viene sintetizzato dalle cellule endoteliali, dalle quali viene continuamente immesso in circolo.

Non è nota la sede ove viene sintetizzato il *fattore VIII*, anche se le cellule del sistema monocitomacrofagico sembrano possedere tale proprietà.

Infine, non si hanno sufficienti dati sulla sintesi degli altri fattori della c., anche se il fegato sembra un organo importante di sintesi dei fattori XI, XII e XIII, quest'ultimo formato anche dai megacariociti.

Il sistema degli inibitori fisiologici della coagulazione

Tutti i fattori e le reazioni che abbiamo esaminato e che possono indurre un'attivazione della c. *in vivo* sono con-

TAB. III. INIBITORI FISIOLOGICI DELLA COAGULAZIONE

Inibitori	Cofattori	Proteine inattivate
Proteina C/Proteina S	trombomodulina	Va VIIIa trombina
Antitrombina III	eparansolfato eparina	trombina Xa IXa
Cofattore eparinico II	eparina dermatansolfato	trombina

trollati da importanti meccanismi di inibizione fisiologica, che impediscono lo sviluppo di una c. intravascolare.

Meccanismi aspecifici di controllo della c. sono costituiti, innanzitutto, da un normale flusso ematico, che evita un possibile incremento locale dei fattori attivati e frammenta eventuali piccoli coaguli di fibrina; questa, adsorbendo la trombina, costituisce un ulteriore meccanismo di controllo della c.

Negli ultimi anni, poi, si sono notevolmente ampliate le nostre conoscenze sul sistema degli *inibitori fisiologici specifici* della c. Essi sono rappresentati dall'antitrombina III, dalla proteina C, dalla proteina S e dal cofattore eparinico II (tab. III).

L'*antitrombina III* o cofattore eparinico I è un'α_2-globulina, dal p.m. di 63.000 d, che viene sintetizzata dagli epatociti e dalle cellule endoteliali. Essa ha la proprietà di inibire diversi fattori attivati della c., costituiti dalle serina-proteasi, come la trombina, il fattore Xa, il fattore IXa, il fattore XIa e la callicreina. Essa, infatti, contiene nel suo centro attivo un residuo di arginina, che, legandosi al residuo di serina degli enzimi proteolitici, ne determina l'inattivazione. Tale reazione risulta, in sistemi purificati, progressiva nel tempo, ma diventa istantanea se si aggiunge l'*eparina*. Questo mucopolisaccaride, infatti, legandosi su residui di lisina dell'antitrombina III, ne determina una modificazione conformazionale della molecola, tale da rendere immediatamente disponibile il centro attivo. In condizioni fisiologiche l'eparansolfato presente nelle cellule endoteliali svolge un ruolo analogo.

L'importanza dell'antitrombina III è chiaramente documentata dalla grave sindrome trombotica presente nei soggetti con carenza di tale proteina allo stato eterozigote (v. TROMBOSI), e dall'efficacia della profilassi eparinica sull'insorgenza delle trombosi venose profonde, ad es. nel decorso postoperatorio.

La *proteina C anticoagulante* (v.) e la *proteina S* costituiscono le due componenti essenziali dell'altro sistema inibitorio della c. Si tratta di proteine sintetizzate entrambe dagli epatociti in presenza della Vit. K. La proteina C circola nel plasma sotto forma inattiva, che viene attivata quando minime tracce di trombina interagiscono con un recettore delle cellule endoteliali definito *trombomodulina*; il complesso trombina-trombomodulina attiva la proteina C, ma questa non è ancora in grado di svolgere la sua azione anticoagulante; è infatti necessario che essa formi un complesso con la proteina S, presente nel plasma, nelle cellule endoteliali e nelle piastrine (fig. 6). La proteina S plasmatica circola legata per il 60% alla proteina che lega la frazione C4b del complemento; soltanto la porzione libera è funzionalmente attiva e, legandosi alla proteina C, inattiva le forme attivate dei cofattori della c., cioè dell'VIII e del V. Così, quando il sistema della c. viene attivato e si formano le prime tracce di trombina, non solo vengono attivati i fattori V e VIII e le piastrine, ma anche il sistema proteina C-proteina S, che impedisce un'eccessiva attivazione della c., e attiva contemporaneamente il sistema della fibrinolisi (v.) in quanto inattiva l'inibitore dell'attivatore tessutale del plasminogeno.

L'importanza fisiologica delle proteine C ed S è documentata, come per l'antitrombina III, dalla grave sindrome trombotica presente nei soggetti carenti, allo stato eterozigote, di tali proteine.

Infine esiste nel plasma un'altra proteina capace di inattivare la trombina (e non il fattore Xa) in presenza di eparina; il ruolo fisiologico di questo *cofattore eparinico II* non è ancora ben definito.

Correlazioni tra sistema della coagulazione, sistema piastrinico, sistema della fibrinolisi e sistema vascolare

Il complesso sistema della c. svolge la sua attività funzionale in stretto rapporto con le altre componenti cellulari e plasmatiche del sistema emostatico nel senso più vasto del termine. Infatti, l'arresto delle emorragie, senza lo sviluppo di trombosi, non dipende soltanto dalla c., ma anche dall'intervento delle piastrine, della fibrinolisi e dei vasi.

In particolare, per quanto riguarda le *piastrine* (v.), anche se esse partecipano attivamente alle prime fasi della emostasi (v.), il loro ruolo nella coagulazione è meno evidente; esse possono costituire senz'altro una superficie per le reazioni coagulative, in quanto, una volta attivate, espongono sulla loro membrana i fosfolipidi (cosiddetto *fattore piastrinico 3*) necessari per la formazione dei complessi prima ricordati. Non risulta tuttavia chiaro se le piastrine attivate possano, a loro volta, attivare il sistema della c.; è probabile che, stimolate dal collageno, possano attivare il fattore XI e innescare un meccanismo complementare di attivazione della c.

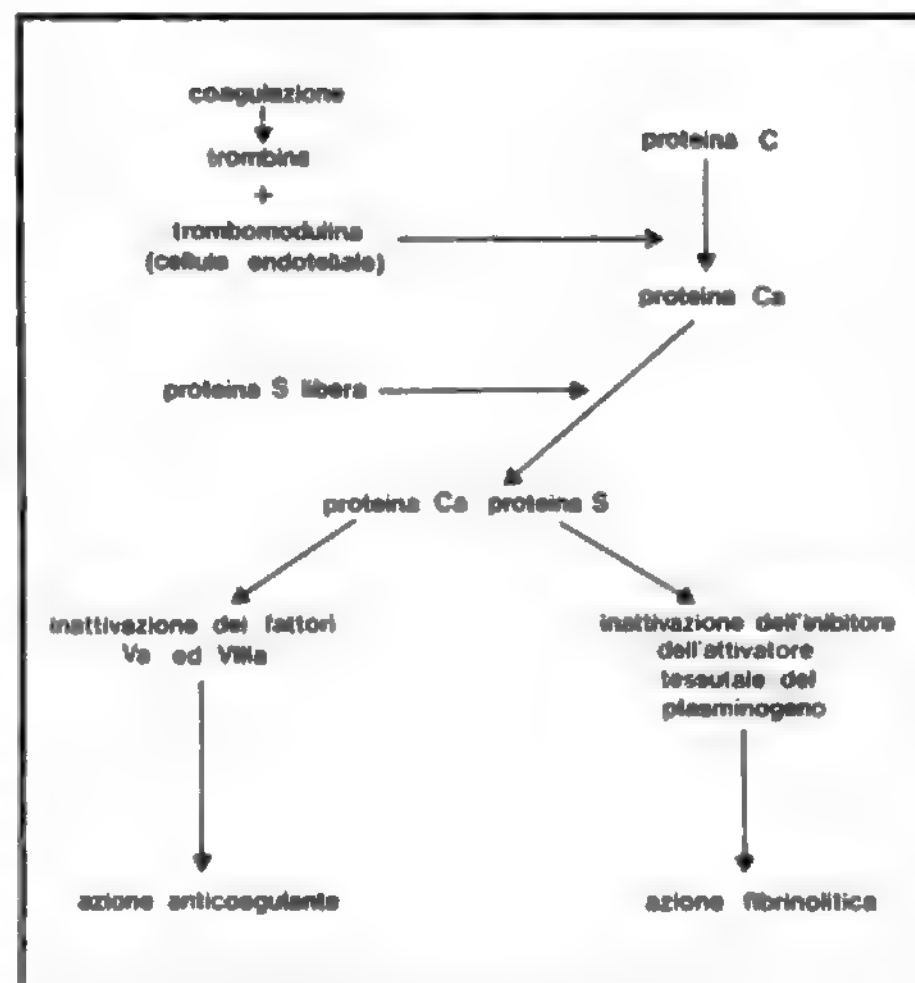



Fig. 6. Effetti dell'attivazione della proteina C anticoagulante.

Il sistema della *fibrinolisi* (v.; v.*) presenta strette analogie funzionali con la c., ed è molto probabile che, in condizioni fisiologiche, entrambi i sistemi si trovino in uno stato di continua attività, in reciproco equilibrio, come documentato, del resto, dai livelli misurabili di fibrinopeptide A e di prodotti di degradazione del fibrinogeno nei soggetti normali. Inoltre, una lesione vascolare, causa più frequente di attivazione della c., provoca contemporaneamente l'attivazione della fibrinolisi, attraverso la liberazione dell'attivatore tessutale del plasminogeno.

Infine, oggi risulta sempre più evidente il ruolo centrale che il *sistema vascolare* svolge nella regolazione dell'emostasi. Infatti le cellule endoteliali sintetizzano e liberano sia fattori che inibitori della c., posseggono recettori per i complessi attivanti, producono proteoglicani simileparinici, permettono l'attivazione della proteina C, producono sostanze attivanti e inibenti la fibrinolisi, come anche potenti inibitori della funzionalità piastrinica. Così le cellule endoteliali rappresentano un substrato su cui si svolgono importanti reazioni di attivazione e di inibizione a carico della c., della fibrinolisi e delle piastrine. D'altra parte risulta sempre più evidente che *le reazioni coagulative si svolgono a livello cellulare* e soltanto successivamente e limitatamente passano nel plasma. In tale prospettiva le cellule endoteliali e le piastrine rappresentano le sedi che in condizioni fisiologiche, e ancor più in condizioni patologiche, possono permettere o meno l'arresto del sanguinamento o lo sviluppo abnorme di un trombo.

Risulta, pertanto, che *anomalie congenite o acquisite* del sistema della c. provocano lo sviluppo di gravi sindromi emorragiche (v. ANTICOAGULANTI CIRCOLANTI*; COAGULAZIONE INTRAVASCOLARE DISSEMINATA*; EMOFILIA*; EMORRAGICHE MALATTIE*; WILLEBRAND, MALATTIA DI VON) o di trombosi (v.).

Infine, il notevole sviluppo delle nostre conoscenze sui meccanismi fisiologici della c. ha permesso di approfondire le nostre capacità di diagnosticare i diversi difetti, congeniti o acquisiti, della c. Per una dettagliata e aggiornata analisi dei metodi di studio della c., v. SANGUE, *studio del sistema emostatico* [XIII, 1951-1960].

Bibliografia
Biggs R., Rizza C. R., *Human Blood Coagulation, Haemostasis and Thrombosis*, 1984, Blackwell, Oxford.
Bull H. A., Machin S. J., *Blut*, 1987, **55**, 71.
Clouse L. H., Comp P. C., *N. Engl. J. Med.*, 1986, **314**, 1298.
Engesser L., Broekmans A. W. *et al.*, *Ann. Intern. Med.*, 1987, **106**, 677.
Girma J. P., Meyer D. *et al.*, *Blood*, 1987, **70**, 605.
Kaplan A. P., Silverberg M., *Blood*, 1987, **70**, 1.
Marder V. J., Francis C. W., *Drugs*, 1987, **33**, suppl. 3, 13.
Nemerson Y., *Blood*, 1988, **71**, 1.
Neri Serneri G. G., *Malattie emorragiche e trombotiche*, 1981, SEU, Roma.
Ottaviani P., *Le malattie della coagulazione*, 1980, Delfino, Roma.
Pabinger I., *Blut*, 1986, **53**, 63.
Scharf R. E., Harker L. A., *Blut*, 1987, **55**, 131.
Steen V. M., Holmsen H., *Eur. J. Haemat.*, 1987, **38**, 383.
Tran T. H., Lammle B. *et al.*, *Thromb. Haemost.*, 1986, **19**, 1986.

GIUSEPPE M. GANDOLFO E LAURA CONTI

COAGULAZIONE INTRAVASCOLARE DISSEMINATA

Sin.: CID. - F. *coagulation intravasculaire disséminée (CID)*. - I. *disseminated intravascular coagulation (DIC)*. - T. *disseminierte Vaskulare Koagulation*. - S. *coagulación vascular diseminada*.

SOMMARIO

Definizione

La coagulazione intravascolare disseminata è una sindrome provocata da diversi meccanismi etiopatogenetici e caratterizzata da un'abnorme attivazione del sistema della coagulazione, non bilanciata dai meccanismi inibitori fisiologici. Tale sindrome, molto spesso a decorso acuto, si manifesta clinicamente, spesso, con una grave sindrome emorragica dovuta al consumo di alcune componenti del sistema emostatico, quali le piastrine, il fibrinogeno, la protrombina, etc.

Meccanismi patogenetici

La sindrome da c.i.d. si può riscontrare in diverse condizioni morbose (tab. I), nelle quali diversi fattori patogenetici provocano l'attivazione del sistema della coagulazione del sangue (v.*). Tali fattori possono essere inquadrati nei 4 principali gruppi seguenti.

1. *Passaggio in circolo di materiale di tipo procoagulante.* – In condizioni normali, il sistema della coagulazione non viene attivato in quanto non vengono immesse in circolo sostanze di tipo procoagulante, come il fattore tessutale o tromboplastina tessutale, che possano indurre l'attivazione della coagulazione. In alcune situazioni fisiopatologiche si verifica, al contrario, passaggio in circolo di materiale procoagulante: una tale evenienza si verifica in corso di leucemia promielocitica acuta (per liberazione dalle cellule leucemiche di granuli azzurofili ricchi di fattore tessutale), in

TAB. I. CONDIZIONI MORBOSE CHE POSSONO COMPLICARSI CON UNA COAGULAZIONE INTRAVASCOLARE DISSEMINATA

Sindromi gravidiche
- Distacco prematuro di placenta
- Aborto settico
- Embolia di liquido amniotico
- Morte intrauterina del feto
- Mola idatidea

Stati di shock

Sindromi infettive
- Sepsi da germi gramnegativi
- Sepsi da germi grampositivi
- Altre, più raramente

Emopatie maligne
- Leucemia acuta promielocitica
- Altre leucemie acute
- Policitemia vera
- Linfomi maligni

Sindromi emolitiche
- Emolisi da incompatibilità trasfusionale
- Drepanocitosi

Neoplasie

Altre condizioni morbose
- Morsi di alcuni serpenti
- Sindrome da schiacciamento
- Pancreatite acuta
- Circolazione extracorporea
- *Shunt* portosistemici
- Emangiomatosi

corso di neoplasie (per produzione e liberazione di sostanze di tipo procoagulante e di sostanze di tipo proaggregante le piastrine), dopo traumi estesi o grossi interventi chirurgici (per passaggio in circolo di grandi quantità di fattore tessutale), dopo emolisi intravascolare (per passaggio in circolo, dagli eritrociti lisati, di fattore tessutale e di ADP), dopo punture di serpenti (che introducono in circolo materiale di tipo trombinico), dopo distacco di placenta o dopo altre complicanze ostetriche (per passaggio di fattore tessutale dalla decidua in circolo); infine, per introduzione nella circolazione di sostanze di tipo colloidale (come il meconio o la vernice caseosa) o di liquido amniotico, capaci, tutti, di attivare la coagulazione.

2. *Rallentamento della microcircolazione.* – In condizioni normali il flusso ematico previene, specialmente nella microcircolazione, l'abnorme concentrazione locale dei fattori attivati della coagulazione e disgrega eventuali piccoli aggregati piastrinici. Così un normale flusso ematico costituisce un importante fattore di prevenzione dello sviluppo della trombosi. Se, per motivi diversi, si verifica un rallentamento della microcircolazione, si viene a creare una situazione fisiopatologica favorente l'attivazione della coagulazione. Un tale meccanismo fisiopatologico si può verificare negli emangiomi, in varie anomalie vascolari congenite, negli stati di ipertensione portale, e, infine, nello shock, indipendentemente dal meccanismo che lo provoca.

3. *Blocco del sistema monocitomacrofagico.* – In condizioni normali le tracce di fattori attivati che si possono formare vengono captate e neutralizzate dalle cellule del sistema monocitomacrofagico (v. RETICOLO-ENDOTELIALE SISTEMA). In alcune situazioni fisiopatologiche si può verificare un blocco, più o meno esteso e transitorio, delle attività funzionali delle cellule del sistema monocitomacrofagico. Una tale evenienza si verifica in presenza di elevati livelli di immunocomplessi circolanti, come in corso di gravi malattie infettive, in particolare con passaggio di endotossine in circolo, come nelle sepsi da germi gramnegativi. Le endotossine esplicano anche altre attività funzionali che possono favorire lo sviluppo di una c.i.d., come l'attivazione del fattore XII, del sistema del complemento, delle piastrine e dei granulociti, che, distrutti prevalentemente nel polmone, liberano il fattore tessutale.

4. *Alterazioni diffuse dell'endotelio.* – Infine, un altro meccanismo fisiologico inibente lo sviluppo delle trombosi è rappresentato dall'integrità delle cellule endoteliali. Così, un'attivazione sistemica della coagulazione può essere provocata da lesioni estese delle cellule endoteliali, come in presenza di elevati livelli di endotossine e in alcuni pazienti sottoposti a circolazione extracorporea.

Abbiamo così esaminato i principali meccanismi patogenetici capaci di attivare la coagulazione. Tali fattori possono più facilmente svolgere la loro azione se coesistono altri *fattori predisponenti* che possono potenziare l'azione dei fattori scatenanti. Tra i fattori predisponenti debbono essere comprese la gravidanza, l'emoconcentrazione, le situazioni che favoriscono il danno endoteliale (come l'acidosi e l'ipossiemia) o il blocco del sistema monocito-macrofagico, operato, ad es., dal trattamento corticosteroideo.

L'attivazione della coagulazione, meccanismo fondamentale che induce lo sviluppo della c.i.d., comporta, particolarmente nei vasi più piccoli, la produzione diffusa di microtrombi, nei quali vengono coinvolte le diverse componenti della coagulazione, e in particolare le piastrine, il fibrinogeno, il fattore XIII e i fattori II, V, VIII; si verifica così un *consumo* di tali componenti, le cui concentrazioni plasmatiche possono diminuire in modo rapido e in tal misura da provocare lo sviluppo di una sindrome emorragica.

TAB. II. MECCANISMI CHE TENDONO A LIMITARE LA COAGULAZIONE INTRAVASCOLARE DISSEMINATA
(Da Neri Serneri G. G., *Malattie emorragiche e trombotiche*, 1981, SEU, Roma, lievemente modificata).

1. *Fattori che si oppongono alla deposizione di fibrina*:
   - inibitori fisiologici della coagulazione;
   - clearance epatica dei fattori attivati;
   - clearance da parte del sistema monocito-macrofagico dei polimeri di fibrinogeno ad alto peso molecolare;
   - flusso ematico abbondante e veloce;
   - adsorbimento della trombina alla fibrina.
2. *Fattori che tendono a rimuovere la fibrina*:
   - attivazione del sistema fibrinolitico;
   - vulnerabilità meccanica e biochimica dei trombi neoformati.

Contemporaneamente diminuiscono anche le concentrazioni degli inibitori fisiologici della coagulazione, come l'antitrombina III e la proteina C, che tendono a neutralizzare i fattori attivati della coagulazione.

Infine, tra i meccanismi che tendono a limitare la c.i.d. (tab. II) si verifica un'attivazione secondaria della *fibrinolisi*, con incremento della concentrazione sierica dei prodotti di degradazione del fibrinogeno, che, in singoli casi, possono peggiorare il quadro emorragico, in rapporto alla loro azione inibente la polimerizzazione della fibrina, l'attività trombinica e l'aggregazione piastrinica.

Anatomia patologica

La lesione istopatologica tipica della c.i.d. è rappresentata dalla presenza di trombi diffusi nelle arteriole, nei capillari, nelle venule; essi possono osservarsi in ogni organo, in particolare nei reni, nell'encefalo, nelle ghiandole surrenali, nell'ipofisi. In relazione alla sede ove si sviluppano i trombi, i tessuti tributari possono essere sede di fenomeni ischemici più o meno estesi e gravi, fino alla necrosi.

Sintomatologia clinica

La c.i.d. è una sindrome che può manifestarsi con una serie di sintomi inquadrabili come segue.

1. *Sintomi correlati alla malattia di base.* – Questi precedono, in genere, lo sviluppo dei sintomi propri della c.i.d.; in alcuni casi, tuttavia, la c.i.d. può costituire uno dei sintomi iniziali con cui la malattia fondamentale si manifesta, come può accadere in corso di leucemia acuta o di complicanze ostetriche.

2. *Sintomi attribuibili all'attivazione della coagulazione.* – In relazione alle lesioni istopatologiche prima ricordate, è possibile, ma non costante, la presenza di sintomi attribuibili all'insufficienza più o meno grave degli organi interessati dalla formazione di microtrombi; una tale evenienza si verifica principalmente a carico dei reni, con possibile sviluppo di insufficienza renale, anche irreversibile; dell'encefalo, con manifestazioni neurologiche; delle ghiandole surrenali, con lo sviluppo di un iposurrenalismo acuto (sindrome di Waterhouse-Friederichsen); dell'ipofisi, con conseguente ipopituitarismo acuto.

3. *Sintomi attribuibili al consumo delle componenti del sistema emostatico.* – La condizione di grave ipocoagulabilità indotta dal consumo delle componenti del sistema emostatico è spesso in relazione alla trombocitopenia e all'ipoafibrinogenemia. Si possono così osservare menometrorragie, epistassi, melena, porpora cutanea, emorragie a carico del S.N.C., ematuria. L'intensità delle manifestazioni emorragiche può essere tale da provocare uno stato di *shock*, favorito talora dalla malattia di base (ad es., sepsi da germi

gramnegativi), dall'eventuale presenza di stati di anemia o di acidosi.

Infine è possibile lo sviluppo di un'*anemia emolitica microangiopatica*, cioè di uno stato emolitico dovuto alla frammentazione degli eritrociti indotta dal microcircolo, sede di diffuse trombosi; questa emolisi, di origine meccanica, non può che peggiorare l'attivazione della coagulazione, in rapporto al passaggio in circolo di ADP e di fattore tessutale eritrocitari.

Nell'ambito del polimorfismo del quadro clinico con cui si può presentare la c.i.d., è possibile distinguere alcune *forme cliniche*. Così si parla di *c.i.d. compensata* quando l'attivazione della coagulazione viene in gran parte controllata dai meccanismi inibitori fisiologici, e di *c.i.d. scompensata* quando si verifica il consumo delle componenti della coagulazione. Inoltre, la maggior parte dei casi di c.i.d. evolve in modo *acuto*; in altri casi, come nelle anomalie vascolari congenite, nelle neoplasie, in alcune forme emolitiche, il decorso è *subacuto*. Sarebbe infine possibile distinguere alcune forme *croniche*, in cui la continua attivazione della coagulazione, in parte controllata dai sistemi inibitori, porterebbe a un continuo consumo di piastrine, di fibrinogeno e di altri fattori. Una tale patogenesi viene ritenuta, da alcuni AA., essere alla base delle anomalie emocoagulative osservabili in corso di epatopatie croniche; è più verosimile che in tali casi entrino in gioco altri meccanismi patogenetici (ridotta sintesi epatica, aumentato sequestro splenico, diminuita produzione midollare di piastrine, modificazioni del sistema venoso, in particolare di quello portale).

Semeiotica funzionale

Nei pazienti affetti da sospetta c.i.d. le indagini di semeiotica funzionale rivestono un ruolo essenziale, e possono essere anch'esse inquadrate in alcuni gruppi principali.

1. Innanzitutto è necessario effettuare tutte le indagini che possono chiarire quale sia la *malattia di base* (esami batteriologici, esame citomorfologico del sangue ed eventualmente del midollo osseo, prove di compatibilità in caso di reazioni trasfusionali, etc.).

2. Una seconda serie di indagini deve documentare l'*attivazione della coagulazione*, problema diagnostico di non sempre facile o rapida soluzione.

3. Una successiva serie di esami deve dimostrare il *consumo delle principali componenti della coagulazione*.

4. Infine, è possibile documentare il pressoché costante *incremento dell'attività del sistema fibrinolitico*, reattivo e secondario all'attivazione della coagulazione.

L'attivazione della trombina, espressione dell'attivazione della coagulazione, non può essere direttamente valutata perché la trombina viene rapidamente inattivata dall'antitrombina III e absorbita dal fibrinogeno e dalla fibrina. Pertanto è possibile documentare soltanto gli effetti della formazione di tale enzima proteolitico sul sistema emostatico. Così, la trasformazione del fibrinogeno in fibrina dà origine ai *monomeri solubili di fibrina*, la cui ricerca può essere effettuata con le *prove di paracoagulazione* (test al solfato di protamina, prova all'etanolo), basate sul possibile sviluppo di un gel dopo aggiunta di plasmi contenenti i monomeri solubili di fibrina. Tali test, tuttavia, si sono dimostrati relativamente aspecifici e poco sensibili.

Dalla molecola del fibrinogeno la trombina stacca 2 frammenti, definiti *fibrinopeptidi A* (v. COAGULAZIONE DEL SANGUE*). La determinazione della loro concentrazione, possibile con metodiche di tipo radioimmunologico o immunoenzimatico, costituisce attualmente la più accurata prova di un'attivazione trombinica *in vivo*. Come vedremo

TAB. III. DIAGNOSI DIFFERENZIALE TRA COAGULAZIONE INTRAVASCOLARE DISSEMINATA E IPERFIBRINOLISI PRIMITIVE

Test	Coagulazione intravascolare disseminata	Iperfibrinolisi primitive
Piastrinemia	diminuita	normale
Fibrinogeno	diminuito	diminuito
Protrombina	normale/diminuita	normale/diminuita
Fattore VIII	diminuito	diminuito
Fibrinopeptide A	aumentato	normale
Antitrombina III	ridotta	normale
Proteina C	ridotta	normale
Fibrinolisi	attivata	attivata
Prodotti di degradazione del fibrinogeno	aumentati	aumentati
D-dimero	aumentato	normale

successivamente, anche la valutazione di un frammento della fibrina, formatosi in seguito alla iperfibrinolisi reattiva, costituisce un'ulteriore prova della formazione della trombina.

La coagulopatia da consumo vera e propria viene facilmente documentata dalla riduzione, più o meno improvvisa, della *piastrinemia*, della *fibrinogenemia* e delle concentrazioni degli altri fattori della coagulazione (II, V, VII, VIII, XIII), con allungamento del tempo di tromboplastina parziale e del tempo di protrombina; contemporaneamente si riduce anche la concentrazione dell'antitrombina III.

Infine, la precoce attivazione reattiva del sistema fibrinolitico comporta un incremento marcato della concentrazione sierica dei *prodotti di degradazione del fibrinogeno* (PDF); in realtà, un loro incremento si può riscontrare, al di fuori della c.i.d., nelle meno frequenti sindromi iperfibrinolitiche primitive (tab. III; v. FIBRINOLISI). Di recente, poi, è divenuta di facile e rapida esecuzione la valutazione della concentrazione del *D-dimero*; si tratta di un prodotto della degradazione plasminica del fibrinogeno, costituito da due frammenti D, uniti tra loro a opera del fattore XIII attivato, che agisce, come è noto, soltanto sulla fibrina. Pertanto l'incremento della concentrazione del D-dimero rappresenta un indice specifico di iperfibrinolisi secondaria a c.i.d.

Diagnosi

Il notevole polimorfismo sintomatologico con cui si può manifestare la c.i.d. rende spesso tale diagnosi non immediatamente chiara.

La c.i.d. deve essere sospettata in tutti quei pazienti che, in presenza di condizioni fisiopatologiche che possono essere causa di c.i.d., presentino improvvisamente una grave sintomatologia emorragica, di tipo cutaneomucoso, diffusa. Non sempre tale quadro è presente; al contrario, possono dominare i sintomi attribuibili alla malattia di base, ovvero i sintomi correlati con lo stato di shock, spesso dovuto ad attivazione dei vari sistemi omeostatici, mediata dal fattore Hageman. Ai fini della diagnosi risultano particolarmente utili la trombocitopenia, l'ipofibrinogenemia, la ridotta concentrazione dell'antitrombina III e gli incrementi del fibrinopeptide A e del D-dimero.

Terapia

La c.i.d. è una sindrome a patogenesi complessa, la cui prognosi può essere drammaticamente migliorata da un

adeguato trattamento. Questo si basa sulla terapia della malattia di base, sul trattamento sostitutivo, sulla terapia anticoagulante e, eventualmente, sul trattamento antifibrinolitico.

La *malattia di base* deve essere trattata nel modo più specifico ed energico possibile; tale concetto vale in particolare per le sepsi, le leucemie, le complicanze ostetriche.

La *terapia sostitutiva* costituisce il secondo punto basilare del trattamento della c.i.d.: è infatti assolutamente necessario ripristinare rapidamente i livelli plasmatici di *piastrine*, di *fibrinogeno*, di *antitrombina III*; occorre pertanto somministrare concentrati piastrinici a dosi adeguate (v. TRASFUSIONE), il fibrinogeno purificato e l'antitrombina III purificata; per questi ultimi due emoderivati, in loro mancanza, si può somministrare plasma fresco congelato.

La terapia sostitutiva deve essere controllata con le opportune prove di laboratorio, e proseguita finché questi test, e principalmente il quadro clinico, la fanno ritenere necessaria. In particolare, la somministrazione dell'antitrombina III permette all'eparina, spesso contemporaneamente somministrata, di svolgere in pieno la sua attività anticoagulante.

La terza misura terapeutica da prendere in considerazione in corso di c.i.d. è costituita proprio dal *trattamento anticoagulante*, che in modo rapido e facilmente controllabile deve arrestare il processo di abnorme attivazione della coagulazione. L'anticoagulante elettivo è l'*eparina* (v.; v. anche: FIBRINOLITICI FARMACI*), che presenta caratteristiche tali (azione rapida, possibile neutralizzazione, somministrazione per via parenterale) da farla preferire agli anticoagulanti orali. L'eparina deve essere utilizzata con cautela nei soggetti fortemente piastrinopenici, in quanto le piastrine (v.) contengono importanti proteine ad attività antieparinica, come il fattore piastrinico 4. In ogni caso il dosaggio medio di eparina sodica o calcica è di 1000 U./h/24 h, somministrate per infusione e. v. continua o per via sottocutanea ogni 8 h. Molte volte dosaggi inferiori di eparina risultano altrettanto efficaci se vengono somministrati contemporaneamente all'emoderivato di antitrombina III (v.*).

Il trattamento anticoagulante deve esser proseguito finché il quadro clinico e le prove di funzionalità emostatica non hanno dimostrato l'avvenuto controllo dell'abnorme attivazione della coagulazione.

In corso di c.i.d. l'eparina è controindicata nelle forme secondarie a complicanze ostetriche e nelle forme con sospette emorragie a carico del S.N.C. e dell'occhio.

Infine, il trattamento a base di *antifibrinolitici* (v. ANTIFIBRINOLITICI FARMACI*) risulta controindicato nelle fasi iniziali della c.i.d. in quanto l'attivazione del sistema fibrinolitico è utile per limitare i danni provocati dalla formazione di trombi diffusi. In alcuni casi, tuttavia, quando l'abnorme attivazione della coagulazione è stata controllata, può persistere una condizione di iperfibrinolisi, responsabile della persistenza della sindrome emorragica, anche se in forma attenuata. In tali casi la somministrazione di ac. ε-aminocaproico o di ac. tranexamico può essere utile.

Bibliografia

Abe T., Yamanaka M., *Disseminated Intravascular Coagulation*, 1983, Karger, Basel.
Avvisati G., Chistolini A., Petrucci M. T., Mandelli F., *Aggiorn. Medico*, 1988, **12**, 546.
Ballegeer V., Mombaerts P. *et al.*, *Thromb. Haemost.*, 1987, **58**, 1030.
Bell W. R., *Johns Hopkins Med. J.*, 1980, **146**, 289.
Bick R. L., *Pract. Cardiol.*, 1981, **7**, 147 e 245.
Caen J., Tobelem G. *et al.*, *Fibrinolisi e trombolisi*, 1988, Masson, Milano.
Lechner K., Niesser H., Thaller E., *Semin. Thromb. Haemost.*, 1977, **4**, 40.
Neri Serneri G. G., *Malattie emorragiche e trombotiche*, 1981, SEU, Roma.
Ottaviani P., *Le malattie della coagulazione*, 1980, Delfino, Roma.

GIUSEPPE M. GANDOLFO E LAURA CONTI

COAGULOPATIA DA CONSUMO [v. vol. IV, col. 269]

Il termine *coagulopatia da consumo* è stato spesso utilizzato come sinonimo di coagulazione intravascolare disseminata (v.*). In realtà, anche se il consumo delle principali componenti del sistema emostatico costituisce un momento patogenetico importante delle manifestazioni emorragiche della coagulazione intravascolare disseminata, esso non costituisce il solo, o l'iniziale, meccanismo fisiopatologico di tale sindrome, in cui, al contrario, l'attivazione della coagulazione, attuata da diversi meccanismi, costituisce il fattore patogenetico essenziale.

RED.

COATS, MALATTIA DI: v. ANGIOGRAFIA RETINICA A FLUORESCENZA*; RETINA, *malattia di Coats* (XIII, 1056).

COCAINISMO [v. vol. IV, col. 291]

SOMMARIO

La cocaina, polvere bianca e cristallina, è un alcaloide estratto dalle foglie di una pianta, la *Erytroxylon coca* (v. COCAINA E SUCCEDANEI SINTETICI), che cresce in abbondanza negli altipiani del Sud-America. Gli indios abitanti le regioni andine del Sud-America hanno usato questa droga per centinaia di anni: vi sono, infatti, prove archeologiche che gli indios del Perú hanno usato la coca per oltre 3000 anni. Il loro tradizionale metodo di consumo consiste nel masticare le foglie assieme a sostanze alcaline che facilitano l'assorbimento orale della cocaina. Questa via di somministrazione permette che concentrazioni basse ma costanti di cocaina vengano mantenute per ore nel cervello.

Storia

La cocaina ha avuto una storia pittoresca e, in qualche misura, il suo mito dipende dal fascino di questa storia. Per gli indios del Sud-America, la pianta della coca fu originariamente considerata un dono degli dei e fu usata durante i riti sacri. La droga fu anche usata dai messaggeri che di corsa recavano messaggi attraverso le lunghe distanze degli altipiani andini dove anche camminare è faticoso a causa della rarefazione dell'atmosfera: masticando le foglie di coca, i messaggeri erano capaci di percorrere queste lunghe distanze rapidamente e anche senza mangiare e bere.

Quando gli spagnoli arrivarono nel Nuovo Mondo, l'uso della coca non era più riservato alle occasioni speciali, ma faceva parte delle abitudini quotidiane dell'intera popolazione. Gli spagnoli tentarono di proibire quest'uso, ma presto scoprirono che pagare gli indios con le foglie di coca incrementava la loro motivazione a lavorare pesantemente e a lungo. Sebbene gli spagnoli portassero le foglie di coca in Europa, il loro uso non divenne popolare, molto probabilmente a causa del deterioramento dell'attività farmacologica delle foglie durante il trasporto.

Nel 1862, un chimico tedesco, Albert Nieman, estrasse la cocaina dalle foglie di coca e quindi la purificò sotto forma di sale cloridrato, che è idrosolubile. L'uso e l'abuso della cocaina si diffuse quindi rapidamente in Europa e più tardi negli U.S.A. Quando Th. Aschenbrandt, un chirurgo militare, scrisse a proposito della utilità della cocaina nel combattere l'esaurimento da battaglia, un giovane neurologo viennese cominciò a condurre studi sugli effetti psicologici e fisiologici della cocaina. Questo neurologo, S. Freud, condusse parecchi di questi studi su se stesso, e per molti anni le sue osservazioni furono la più esauriente descrizione degli effetti della cocaina. Sulla base dei suoi studi, Freud credette che la cocaina fosse un farmaco miracoloso, in grado di curare un gran numero di malattie e di rendere la vita più piacevole; la più incredibile delle sue asserzioni fu che la cocaina potesse curare la dipendenza da morfina. Tuttavia, quando il suo intimo amico E. von Fleischl-Marxow, che era dipendente da morfina, divenne un irrecuperabile cocainomane e infine morì di complicazioni connesse all'assunzione della cocaina, Freud, al pari di altri studiosi, cominciò a rendersi conto sia della tendenza del farmaco a provocare abuso sia della sua potenziale tossicità. Uno scienziato del tempo affermò che la cocaina era «il terzo flagello dell'umanità».

Sebbene la cocaina continuasse a essere ampiamente usata all'inizio del '900, spesso sotto forma di specialità farmaceutiche, nel 1914 le autorità statunitensi proibirono il suo uso a meno che non fosse prescritto da un medico. Ciò fu causa di un marcato declino dell'uso della cocaina per parecchi decenni, ma negli anni '70 la sua popolarità crebbe nuovamente negli U.S.A. Come al tempo di Freud, la cocaina fu dapprima reclamizzata come una droga ricreativa sicura, ma all'inizio degli anni '80 furono riconosciute nuovamente sia la sua capacità di provocare abuso sia la sua tossicità. Tuttavia, impedire il suo abuso si è dimostrato estremamente difficile.

Modalità d'uso

La cocaina, nella forma di cloridrato, può essere somministrata attraverso diverse vie. Il farmaco può essere assunto oralmente, ma ciò accade raramente perché ne occorrono grosse quantità per ottenere un effetto. La più comune via di introduzione da parte dei cocainomani è costituita dallo *sniffing* (e cioè per inalazione), che permette un assorbimento attraverso la mucosa nasale. Per questa via, la vasocostrizione locale causata dal farmaco rallenta il suo assorbimento e prolunga l'effetto in confronto alle altre vie. La cocaina è anche assunta per via e. v., ma recentemente, negli U.S.A., tra i cocainomani ha preso piede la moda di fumare la cocaina. Poiché il cloridrato di cocaina volatilizza solo a temperature che ne causano la decomposizione, è possibile fumare la cocaina solo dopo che essa sia stata trasformata, attraverso un processo chimico, nell'alcaloide puro. Questo, che è chiamato *free base* o *crack*, volatilizza facilmente a temperature molto più basse e senza decomporsi. L'uso e. v. e il fumo producono effetti immediati e intensi poiché la cocaina raggiunge in pochi secondi il cervello, dove, quindi, alte concentrazioni sono ottenute quasi immediatamente.

La cocaina è rapidamente metabolizzata con un'emivita tra i 30 e i 90 min. Ci sono 2 principali metaboliti della cocaina: l'estere metilico dell'ecgonina e la benzilecgonina, che vengono escreti nelle urine. Siccome hanno una più lunga emivita rispetto alla cocaina, questi composti forniscono una base per i test di medicina legale. Tuttavia, nessuna delle tecniche analitiche attualmente disponibili per evidenziare questi metaboliti (immunosaggi, cromatografia, spettrografia di massa) sono in grado di determinare il tempo di somministrazione, la dose, o l'intensità dell'effetto.

Epidemiologia

Sebbene le dimensioni della diffusione dell'abuso di cocaina nel mondo siano sconosciute, gli studi epidemiologici condotti negli U.S.A. indicano che negli ultimi anni tale abuso sta rapidamente crescendo, mentre l'abuso di altre sostanze, quali la marijuana e la fenciclidina, è ora in declino.

Rilevamenti condotti nel 1985 sull'intera nazione indicano che 22 milioni di persone di età superiore ai 12 anni hanno provato la cocaina; di questi, 12 milioni hanno usato il farmaco nell'ultimo anno e 6 milioni nell'ultimo mese. Altri studi hanno rivelato che l'iniziazione all'uso della cocaina può avvenire anche nell'età adulta; al contrario, la iniziazione all'uso del tabacco o della marijuana è più probabile che avvenga in giovane età. Inoltre il precedente uso di queste droghe o dell'alcol rende fortemente probabile l'uso della cocaina. È infine necessario considerare che vi sono sottogruppi di soggetti, come quelli con disturbi del comportamento, che hanno una maggiore probabilità di iniziare l'abuso di parecchie droghe, compresa la cocaina. Tuttavia, i meccanismi di sviluppo e i fattori di rischio associati con l'iniziazione all'uso della cocaina sono relativamente poco studiati.

Vi sono prove convincenti che, oltre agli alti livelli di diffusione del suo abuso, anche la tossicità causata dalla cocaina sta aumentando di gravità, con ogni probabilità a causa dell'aumentato consumo individuale. Infatti, negli U.S.A. le statistiche concernenti le casistiche dei reparti di pronto soccorso mostrano che le morti in cui la cocaina è coinvolta e le richieste di trattamento sono aumentate di 3-4 volte negli ultimi 4 anni.

Effetti anesteticolocali

Mentre Freud stava studiando gli effetti della cocaina, un oftalmologo, C. Koller, scoprì che la cocaina, applicata sulla cornea, produceva un'anestesia abbastanza intensa da permettere interventi chirurgici sull'occhio. La scoperta che la cocaina era un anestetico locale fu considerata una conquista della medicina. La cocaina produce quest'effetto interferendo con la trasmissione nervosa, cioè inibendo lo scambio di ioni sodio e di ioni potassio nelle fibre nervose e impedendo, quindi, all'impulso nervoso di propagarsi lungo l'assone (v. ANESTETICI*, *anestetici locali*).

La cocaina è stata il primo anestetico locale a essere scoperto, ma, a causa dei suoi effetti collaterali indesiderati, tra cui lesioni corneali, furono successivamente sintetizzati altri anestetici locali privi sia di alcuni degli effetti tossici della cocaina sia delle sue proprietà tossicomanigene. Tuttavia, diversamente da questi anestetici locali di sintesi, la cocaina è un potente vasocostrittore: per questa proprietà, essa rimane l'anestetico locale di scelta negli interventi chirurgici delle vie aeree superiori, durante i quali avvengono spesso pericolosi sanguinamenti (v. COCAINA E SUCCEDANEI SINTETICI).

Effetti sul sistema nervoso centrale

Si ritiene che la cocaina eserciti la sua azione sul S.N.C. bloccando il ripompaggio presinaptico delle monoamine. L'incremento nella concentrazione dei trasmettitori monoaminergici è causa dell'autoinibizione dell'attività spontanea di parecchi neuroni. Sebbene quest'inibizione di ripompaggio avvenga per tutte le monoamine, è stato recentemente dimostrato molto chiaramente che il blocco del ripompaggio della dopamina in aree cerebrali, quali il *locus coeruleus*, l'area tegmentale ventrale e i nuclei del rafe, costituisce il principale meccanismo d'azione della cocaina responsabile del suo abuso. Una misura indiretta di tali effetti può essere ottenuta registrando l'attività elettrica del cervello per mezzo di un elettroencefalografo. L'iniezione di cocaina produce un incremento dell'attività elettrica nel sistema limbico e nell'amigdala, aree del cervello associate con l'umore, l'emozione e la sensazione di piacere.

Gli effetti centrali prodotti dalla cocaina includono anche l'attivazione del comportamento motorio. È stato visto in

animali sperimentali, quali ratti e scimmie, che, a basse dosi, la cocaina e gli altri stimolanti psicomotori aumentano il comportamento d'esplorazione, quello di sollevamento sulle zampe posteriori (*rearing*), quello di pulizia (*grooming*) e, in generale, la locomozione. A dosi moderate, queste attività scompaiono e sono sostituite da stereotipie, quali mordicchiamento, annusamento e leccamento. Gli stimolanti psicomotori, quali la cocaina, riducono anche l'assunzione tanto di cibo quanto di acqua, sebbene sia possibile che questa diminuzione rappresenti un effetto indiretto dell'incremento di attività motorie incompatibili con tale assunzione.

La cocaina aumenta anche la frequenza respiratoria e la temperatura corporea e, inoltre, causa vomito. Ad alte dosi, compaiono tremori e convulsioni. Inoltre, ripetute esposizioni alla cocaina rendono certe aree del sistema limbico più suscettibili a un tipo di attività convulsiva rassomigliante all'attacco epilettico. Questi effetti stimolatori possono condurre rapidamente al collasso del S.N.C., con conseguenti insufficienza respiratoria e/o arresto cardiaco e morte.

Sebbene non sia ancora completamente chiaro come modifiche all'interno del S.N.C. vengano trasformate in effetti psicologici, i farmaci che alterano il funzionamento cerebrale di solito hanno effetti psicologici. Gli effetti psicologici della cocaina sono complessi e sono influenzati dall'ambiente, dalla dose, dalla via di somministrazione, dalle caratteristiche del consumatore e dalla sua esperienza. L'effetto maggiormente ricercato dalla gran parte dei consumatori a scopo ricreazionale è quello frequentemente definito come *euforia*. I cocainomani dichiarano di provare un'intensa eccitazione (*rush*) quando la cocaina è iniettata o fumata. Essi, inoltre, riferiscono un aumento della vigilanza mentale, dell'acuità sensoriale e della *libido*: si sentono inoltre più energici, più loquaci, più sicuri di sé. Questi effetti sono simili a quelli prodotti dalle anfetamine (la cui durata d'azione è tuttavia più lunga), cosicché, subito dopo la somministrazione, i cocainomani non sono in grado di discriminare tra la cocaina e gli altri psicostimolanti citati.

Uno dei pretesi effetti della cocaina è quello di migliorare il rendimento fisico e intellettuale; tuttavia, non vi sono prove a sostegno di ciò, a meno che tale rendimento non sia ridotto dalla stanchezza e dalla mancanza di sonno.

La somministrazione ripetuta di cocaina ne modifica gli effetti psicologici: gli effetti acuti si abbreviano e sono rapidamente sostituiti da disforia, scontentezza, insonnia, irritabilità, depressione e mancanza di motivazione. Questa condizione è spesso definita con il termine *crash* (crollo). Nei soggetti che fumano cocaina, tali effetti indesiderati compaiono entro pochi minuti dall'euforia iniziale. La cocaina è capace di produrre un ampio ventaglio di gravi effetti psicologici, che vanno dall'ansia acuta alla psicosi tossica paranoidea con allucinazioni. Queste gravi reazioni sono molto più comuni quando la cocaina è usata cronicamente e a alte dosi.

Tossicità

Solo di recente si è cominciato a rendersi conto della tossicità che può connettersi alla ripetuta somministrazione di cocaina. Ad es., alcuni soggetti sono geneticamente carenti di pseudocolinesterasi, l'enzima necessario al metabolismo della cocaina. A causa di ciò, anche una dose di cocaina di appena 20 mg può causare la morte; tuttavia, quest'anomalia è rara. Come abbiamo precedentemente visto, la somministrazione ripetuta di cocaina può causare sintomi psicotici, che possono essere anche riprodotti sperimentalmente negli animali. Infine, l'attività convulsiva che deriva dalla somministrazione di dosi estremamente alte di cocaina può condurre a morte.

Ma anche livelli d'abuso di cocaina non estremamente alti possono essere connessi a tossicità se protratti per lungo tempo. I cocainomani si lamentano di stanchezza, nausea, insonnia cronica, gravi cefalee, problemi nasali, irrequietezza, irritabilità e difficoltà di attenzione e di percezione. Il sistema cardiovascolare è un bersaglio particolarmente sensibile all'azione della cocaina. Dosi moderate di cocaina aumentano i livelli di adrenalina e noradrenalina, accelerano la frequenza cardiaca e causano vasocostrizione. Ne consegue un aumento della pressione sanguigna. A causa di questi effetti cardiovascolari, non debbono sorprendere le asserzioni che vogliono la cocaina in grado di causare effetti cardiaci tossici, particolarmente nei soggetti ipertesi o con altre malattie cardiovascolari. Sono stati descritti casi in cui la cocaina ha causato infarto acuto del miocardio con esito letale, anche in soggetti con letto coronarico normale. La morte improvvisa può essere causata anche da un'aritmia ventricolare risultante da un effetto della cocaina, sia diretto sul sistema di conduzione cardiaco, sia indiretto, cioè mediato dagli effetti della cocaina sul S.N.C. In alcuni soggetti, l'abuso di cocaina sembra essere anche causa di miocarditi e di emorragie cerebrali. Sebbene queste condizioni patologiche associate con l'abuso di cocaina siano viste con sempre maggiore frequenza nei reparti di pronto soccorso degli U.S.A., non è ben chiaro quale sia il loro meccanismo patogenetico. Potrebbe anche darsi che altri fattori (specialmente una preesistente, ma non diagnosticata, malattia cardiovascolare), interagendo con gli effetti cardiovascolari della cocaina, contribuiscano all'osservata tossicità.

La cocaina ha anche effetti su altri apparati, tra cui il tratto gastrointestinale, il sistema respiratorio, gli organi riproduttivi e il sistema endocrino. Tuttavia non è ben chiaro quale danno a carico di questi apparati possa causare l'assunzione cronica di cocaina.

Siccome i tossicodipendenti raramente abusano di un singolo farmaco, uno dei modi attraverso cui la cocaina può causare effetti tossici è per associazione con altri farmaci. Due o più farmaci assunti assieme possono produrre effetti che, rispetto a quelli ottenuti quando ognuno dei farmaci sia somministrato da solo, sono maggiori (sinergismo), inferiori (antagonismo), o addirittura qualitativamente differenti. Sfortunatamente, nel caso della cocaina questi effetti non sono ben noti. Associazioni di farmaci possono essere anche assunte inavvertitamente dai tossicodipendenti poiché la cocaina, al pari di altre droghe vendute in strada, è frequentemente adulterata con altre sostanze.

La cocaina può essere causa di effetti nocivi anche indirettamente. Ad es., se il farmaco è assunto per via e. v., l'uso di siringhe e aghi non sterili può causare malattie infettive, quali l'epatite e l'AIDS. La trasmissione di queste malattie è facilitata dal fatto che la maggior parte dei tossicodipendenti, o non comprende o non si cura del fatto che usando materiale non sterile si possono introdurre nel corpo anche agenti patogeni, oltre al farmaco.

L'uso della cocaina è strettamente connesso con numerosi problemi sociali. Gli incidenti avvengono con maggiore facilità nei soggetti che sono sotto l'azione della cocaina. La depressione postcocainica, che può condurre a ideazioni suicide o paranoidee, potrebbe anche sfociare in comportamenti violenti, non escluso l'omicidio. Inoltre, il traffico illecito è fonte di criminalità e di violenza. Infine, a causa dell'alto costo della droga, ben presto il tossicodipendente deve farsi carico di un tremendo peso finanziario.

Uno dei più importanti effetti comportamentali negativi della cocaina è la perdita di controllo. Poiché la cocaina domina la vita dei consumatori, il rendimento lavorativo si riduce quando i livelli di consumo aumentano e le relazioni interpersonali si disgregano. Malgrado la severa tossicità descritta precedentemente, il cocainomane inveterato prova permanentemente uno smodato e irrefrenabile desiderio di droga. La cocaina diventa un modo di vivere e il consumatore è dominato dalla preoccupazione di procurarsela e di assumerla. In altre parole, questi soggetti diventano dipendenti.

Tolleranza e dipendenza fisica

Sperimentalmente è stato dimostrato che, dopo ripetute somministrazioni, si sviluppa una tolleranza a parecchi degli effetti della cocaina, ma che per altri effetti, quali le proprietà convulsivanti, si sviluppa un incremento della sensibilità. L'importanza della tolleranza nella dipendenza da cocaina è che, se essa si sviluppa, i cocainomani hanno bisogno di maggiori quantità della droga per ottenere lo stesso livello di effetto. Poiché la tolleranza potrebbe non svilupparsi nella stessa misura nei confronti di tutti gli effetti della cocaina, la maggiore quantità di farmaco assunto potrebbe essere causa di tossicità. Ad es., si è visto che non si sviluppa tolleranza agli effetti letali della cocaina: pertanto, se si assumono maggiori dosi della droga per superare la tolleranza verso gli altri effetti, è possibile che si raggiungano livelli letali.

La dipendenza fisica è l'adattamento dell'organismo alla presenza di un farmaco, cosicché la mancanza del farmaco stesso è causa di sintomi di astinenza, che scompaiono quando il farmaco è somministrato nuovamente. Tali sintomi di astinenza possono essere facilmente confusi con gli effetti tossici irreversibili prodotti da livelli eccessivi di farmaco, e sarebbero evidentemente esacerbati dall'ulteriore somministrazione di farmaco.

La questione se la cocaina produca dipendenza fisica rimane controversa, ed è, almeno in parte, un problema di interpretazione. Sebbene vi sia un generale consenso sul fatto che l'interruzione dell'assunzione di cocaina non sia seguita da una sindrome d'astinenza comparabile a quella osservabile dopo una prolungata assunzione di eroina, coloro che interrompono il consumo di cocaina si lamentano di depressione, stanchezza, agitazione, senso di freddo, disturbi dell'appetito e del sonno. Più importante è il fatto che, come descritto precedentemente, quando l'uso della cocaina viene interrotto, lo smodato e irrefrenabile desiderio della droga ha il sopravvento e porta a riprenderne l'uso: ciò ha importanti implicazioni per il trattamento, sia esso l'espressione di una vera dipendenza fisica oppure no.

Autosomministrazione di cocaina negli animali da esperimento

Fin dagli anni '60 è ben noto agli studiosi del comportamento che quelle proprietà dei farmaci che sono responsabili del loro abuso possono essere studiate in laboratorio usando come soggetti degli animali. Questi studiosi hanno dimostrato che i ratti e le scimmie facilmente apprendono a premere una leva per ricevere un'iniezione di quegli stessi farmaci, compresa la cocaina, di cui gli uomini abusano. Al contrario, i farmaci di cui non si abusa non sono volontariamente autosomministrati. I farmaci assunti volontariamente sono definiti *rinforzi positivi* e si presume che, maggiori sono le proprietà di rinforzo di un farmaco, maggiori sono le sue potenzialità d'abuso.

Si ritiene che la cocaina sia tra i farmaci dotati di maggior potere di rinforzo ed è infatti autosomministrata da tutte le specie sinora studiate, tra cui il ratto, il cane, il babbuino e scimmie delle specie rhesus o saimiri. Inoltre, il farmaco è autosomministrato, spesso a elevati livelli, nelle più svariate circostanze sperimentali e indipendentemente dalla complessità del comportamento richiesto all'animale. Gli studi pianificati per determinare l'intensità delle proprietà di rinforzo della cocaina indicano che esse sono maggiori che in altri farmaci: ad es., si è visto che le scimmie sono in grado di premere una leva fino a 12.800 volte pur di ottenere una sola iniezione di cocaina, mentre non mostrano tanta costanza per molti altri farmaci. Negli studi in cui all'animale è data l'opportunità di una scelta, la cocaina è preferita ad altri farmaci. Quando la scimmia può scegliere tra la cocaina e l'opportunità di avere un contatto visivo con altre scimmie, essa di nuovo sceglie il farmaco. Infine, le scimmie preferiranno la cocaina al cibo fino al punto di ridursi all'inedia.

Trattamento

L'attuale epidemia di cocainismo negli U.S.A. ha aumentato enormemente la necessità e la richiesta di trattamento. Sono disponibili forme di trattamento molto diverse. Numerosi fattori devono essere considerati nello scegliere quale trattamento potrebbe essere il migliore in un determinato soggetto: questi fattori includono la gravità del problema, la presenza di disturbi psicologici, quale un'intercorrente depressione, che deve quindi essere trattata, e infine la presenza di complicazioni psichiatriche o mediche, quali psicosi e anormalità cardiache, che devono essere immediatamente trattate.

Diversi trattamenti psicologici sono stati derivati da quelli normalmente impiegati per patologie comportamentali o per altri tipi di tossicodipendenza. Questi trattamenti sono il *contingency contracting*, la desensibilizzazione, l'addestramento alla sicurezza di sé, le terapie di sostegno, la consulenza generica, e le classiche psicoterapie. Nel *contingency contracting*, tra il paziente e il terapeuta si stabilisce un «contratto», un patto, concordato, circostanziale, specificante le conseguenze negative che il paziente dovrà subire nel caso non aderisca al trattamento prescritto. Le ricadute possono essere scoperte controllando le urine del paziente e se esse conterranno cocaina; il terapeuta potrà applicare le conseguenze concordate. Ad es., a parecchi pazienti verrà richiesto di scrivere delle lettere al loro datore di lavoro in cui dichiarano di avere problemi con la cocaina: tali lettere sono conservate dal terapeuta e non saranno spedite a meno che il paziente non venga meno all'accordo. Questa forma controversa di terapia si è dimostrata efficace, ma in genere solo per il periodo di validità del contratto.

La desensibilizzazione si basa sull'ipotesi che determinate situazioni risvegliano nel soggetto uno stato d'ansietà o, nel caso della cocaina, il desiderio che scatena l'assunzione della droga: l'obiettivo del trattamento consiste nell'insegnare ai pazienti, per mezzo di tecniche di immagine e di *biofeedback*, come affrontare queste situazioni. L'addestramento alla sicurezza di sé si basa sull'assunto che, per varie ragioni, certe persone sono semplicemente incapaci di dire no quando spinti ad assumere cocaina dagli spacciatori o da altri consumatori. Il trattamento consiste nell'addestrare il paziente a rifiutare la cocaina simulando situazioni in cui la droga potrebbe essere particolarmente allettante. Per trattare i cocainomani sono state anche usate le terapie di sostegno e le più classiche psicoterapie. Queste terapie sono particolarmente utili in situazioni nelle quali vi siano altri problemi psicologici anteriori all'abuso di droga. Sfortunatamente poche terapie psicologiche sono state valutate in condizioni che permettano la dimostrazione della loro efficacia.

L'uso di farmaci per trattare il c. si sta attualmente diffondendo e le ricerche sulla terapia farmacologica di esso stanno ricevendo una notevole attenzione negli U.S.A.

Poiché vi sono persone che potrebbero abusare della cocaina in risposta a preesistenti patologie, quali la depressione, il trattamento farmacologico potrebbe essere formulato sulla base dell'ipotesi che, curando il problema psicologico, si riduca il desiderio di cocaina. Altri trattamenti si fondano sull'ipotesi che, se gli effetti della cocaina sono antagonizzati farmacologicamente, il cocainomane non vorrà più continuare ad assumere la droga. Nel caso che la cocaina produca uno stato di dipendenza fisica, con conseguente sindrome d'astinenza quando il farmaco sia sospeso, ci potrebbero essere terapie farmacologiche in grado di bloccare questa sindrome, e quindi di prevenire il desiderio di assumere la droga. Infine, un'altra motivazione ragionata all'impiego della farmacoterapia è che l'uso cronico di cocaina produca alterazioni neurochimiche cerebrali in grado di causare alterazioni comportamentali. Sebbene siano utili quei trattamenti che sono direttamente finalizzati a impedire tali alterazioni comportamentali, un maggior successo potrebbe derivare dalle terapie farmacologiche in grado di capovolgere, sia temporaneamente che permanentemente, le alterazioni prodotte dalla cocaina nel funzionamento cerebrale.

Al momento, sulla base di queste ipotesi sono state prese in considerazione diverse terapie farmacologiche. L'efficacia di questi trattamenti deve tuttavia ancora essere valutata in maniera completa. Tali terapie contemplano l'uso di antidepressivi (per capovolgere le alterazioni neurochimiche e per trattare la sottostante depressione), di litio (per bloccare gli effetti della cocaina e per trattare una coesistente ciclotimia), di altri stimolanti (per bloccare gli effetti della cocaina attraverso una tolleranza crociata, per curare un concomitante deficit dell'attenzione, per bloccare la sindrome d'astinenza), del triptofano (per capovolgere le alterazioni neurochimiche) e degli agonisti dopaminergici (per impedire le alterazioni neurofisiologiche e per bloccare gli effetti della cocaina). Infine, è probabile che in futuro saranno studiati i modulatori dopaminergici presinaptici, i neuropeptidi, i bloccanti dei canali del sodio e del calcio e varie associazioni di questi con altri farmaci.

Bibliografia

Fischman M. W., *Cocaine and the Amphetamines*, in Meltzer H. Y. ed., *Psychopharmacology: The Third Generation of Progress*, 1987, Raven, New York, p. 1543.
Gawin F. H., Kleber H. D., *Arch. Gen. Psychiatry*, 1984, **41**, 903.
Grabowski J., *Cocaine: Pharmacology, Effects and Treatment of Abuse*, 1984, National Institute on Drug Abuse Research Monograph 50, DHHS Pub. No. (ADM) 84-1326, Washington, D.C.: Sept. of Docs., U.S. Govt. Print. Off. 1984.
Kleber H. D., Gawin F. H., *J. Clin. Psychiatry*, 1984, **45**, 18.
Ritchie J. M., Greene N. M., *Local Anesthetics*, in *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 1985, Macmillan, New York, p. 302.

CHRIS-ELLYN JOHANSON

COCCIDIOIDOMICOSI [v. vol. IV, col. 295]

Come è noto la coccidioidomicosi è sostenuta da *Coccidioides immits*; la c. coinvolge solo alcuni stati degli U.S.A. (dal Texas alla costa del Pacifico), la zona desertica settentrionale del Messico e alcune isolate zone del Centro e del Sud America.

La c. non si trasmette da uomo a uomo (quindi non vi è necessità di isolamento dei pazienti), ma per inalazione di polveri contenenti le astrospore; le piastre di Petri con colture di *Coccidioides immits* sono molto pericolose e devono quindi essere maneggiate con molta attenzione da parte dei microbiologi.

L'inalazione della astrospore per via respiratoria può determinare un focolaio pneumonico localizzato che può risolversi; in alcuni casi la micosi può dar luogo alla formazione di un *coccidioidoma* (forma frequente di lesione polmonare «a moneta», nelle aree di infezione), escavarsi dando luogo a caverne (che provocano emottisi), a infezioni secondarie batteriche e da *Aspergillus*, talora a fistole nella cavità pleurica.

In alcuni casi invece si ha la disseminazione delle astrospore, più largamente nel sesso maschile, nella popolazione negra, tra i filippini e gli indiani d'America, in caso di gravidanza; ma soprattutto la disseminazione è facilitata dalle condizioni di immunodepressione (linfomi, trapianto di organi, AIDS). In questi ultimi casi si ha il passaggio delle astrospore nel torrente circolatorio con conseguente disseminazione ematogena: le strutture bersaglio più frequentemente colpite comprendono le ossa, le articolazioni, la cute, i tessuti molli, i linfonodi e soprattutto le meningi (l'interessamento meningeo si osserva in circa il 20-30% dei pazienti con malattia disseminata).

Il controllo della c. è sostenuto dalla immunità cellulo-mediata e il test cutaneo di ipersensibilità ritardata appare tra la 3ª e la 6ª settimana dall'infezione, mediante la risposta sia all'antigene miceliare (*coccidiadina*) che a quello sferulare (*sferulina*). Un test fortemente positivo indica una buona resistenza alla malattia, mentre un test negativo depone per una probabile disseminazione dell'infezione.

Gli anticorpi IgM, misurabili come anticorpi precipitanti, compaiono nel 90% dei pazienti entro il 1° mese dall'infezione e sono altamente specifici. La positività della reazione di precipitazione non è titolabile e si negativizza nell'arco di settimane, anche nei casi in cui la malattia progredisca. Il classico test di fissazione del complemento e quello affine — il test della fissazione del complemento in immunodiffusione (IDCF) — si positivizzano più tardivamente rispetto al test delle precipitine, ma hanno, in definitiva, maggior valore in quanto entrambi permettono una titolazione degli anticorpi. Un incremento del titolo tende a indicare una maggiore gravità della malattia. Mentre la ricerca degli anticorpi precipitanti può essere positiva in oltre il 91% dei pazienti nella 2ª e 3ª settimana di malattia, il test di fissazione del complemento si positivizza così precocemente soltanto nel 10-30% dei casi. Inoltre il titolo sale lentamente, talché il 90% di positività si registra soltanto dopo 7 mesi. È da notare che la presenza di anticorpi fissanti il complemento, anche se utile ai fini diagnostici e di monitoraggio del decorso della malattia, non rappresenta di per sé una protezione (Graybill, 1985).

Localizzazioni polmonari. – Coloro che abbiano inalato spore di *C. immits* sviluppano 2-4 settimane più tardi una sintomatologia similinfluenzale caratterizzata da febbre, tosse, anoressia, artralgie, mialgie, manifestazioni cutanee, tipo *rashes* maculopapulosi, e in alcuni casi (20% dei pazienti) manifestazioni di eritema nodoso o di eritema multiforme. La combinazione di polmonite, eritema nodoso e artralgia è ben conosciuta nelle aree dove è endemica la c. e ne facilita la diagnosi.

Nel 60% dei casi di soggetti che hanno inalato spore di *C. immits* solo un test cutaneo positivo rappresenta il segno dell'infezione.

Il focolaio pneumonitico, come già detto, può esaurirsi, oppure può dar luogo a una polmonite, a un micetoma, a una pleurite, ad ascessi nel caso di superinfezione, infine a una caverna, che è la più frequente complicazione cronica della c. polmonare. Nel caso di micetoma, non è infrequente l'errore di scambiarlo per un carcinoma broncogeno.

Interessamento meningeo. – Si osserva in circa il 20-30% dei pazienti con c. disseminata. La meningite può manife-

starsi clinicamente con cefalea, con demenza progressiva o con segni neurologici focali. Il liquor è simile a quello che si ottiene da pazienti con meningite tubercolare o criptococcica: contiene tipicamente da 20 a 300 leucociti per mm^3, in gran parte linfociti; vi è ipoglicorrachia e iperproteinorrachia. La IDCF nel liquor è positiva in più del 75% dei pazienti. Una reazione positiva, a qualunque titolo essa sia, ottenuta con liquido cerebrospinale, indica la natura coccidioidea della meningite. *C. immits* può essere coltivato dal liquor soltanto nel 50% dei casi.

La localizzazione meningea di *C. immits* risulta particolarmente frequente nei soggetti affetti da AIDS o comunque immunodepressi nelle aree in cui la c. è endemica. Non risulta che soggetti italiani affetti da AIDS siano stati colpiti da questa infezione.

Terapia. – La terapia della c. è estremamente difficile; la malattia è ben nota per la sua refrattarietà a tutti gli antimicotici e per la sua esasperante tendenza a recidivare. I farmaci usati più di frequente sono l'anfotericina B e il ketoconazolo.

In caso di prima infezione a decorso fulminante, la preferenza va data all'anfotericina B, somministrata di norma a dosi rapidamente crescenti sino a 50 mg/*die* e, in caso di miglioramento, ridotta a un eguale quantitativo 3 volte la settimana.

Nel caso in cui la prima infezione sia di moderata gravità molti medici ricorrono al ketoconazolo, 400 mg/*die*, per intervalli di tempo variabili. Per altro questa forma di trattamento è di incerta efficacia nella prevenzione della disseminazione e nell'abbreviare il decorso della prima infezione.

I granulomi cutanei coccidioidi possono essere asportati chirurgicamente, ma si ha spesso una recidiva locale e comunque la resezione non assicura che la malattia non si localizzi in altre sedi.

Più del 50% dei pazienti trattati per manifestazioni a carico dei tessuti molli mostra una buona risposta al ketoconazolo: la dose di 800 mg/*die* non sembra più efficace di quella di 400 mg/*die*.

L'infezione cronica polmonare è quella che pone più problemi sia per quanto concerne la valutazione dell'efficacia della terapia, sia per la scelta del tipo di trattamento. L'anfotericina B (50 mg 3 volte alla settimana) può indurre un miglioramento del quadro clinico, ma la malattia può recidivare nell'arco di qualche mese dopo la sospensione del farmaco.

Poiché molti di questi pazienti hanno una sintomatologia relativamente modesta, è preferibile ricorrere al ketoconazolo piuttosto che alla più tossica anfotericina B; si consiglia di iniziare con 400 mg/*die* e di incrementare la dose in caso di necessità.

Le localizzazioni ossee e articolari sono relativamente refrattarie all'anfotericina B mentre il ketoconazolo risulta efficace in oltre il 50% dei casi; molti pazienti, tuttavia, non rispondono affatto a tale trattamento.

Nel trattamento della meningite l'indicazione assoluta è la terapia per via intratecale con anfotericina B. La procedura più corrente è quella di iniettare mediante puntura lombare prima il farmaco poi una soluzione glicosata al 10% iperbarica: in tal modo il farmaco risale "galleggiando" sino alla base cranica. Questa procedura è però quasi sempre seguita da un alto tasso di sclerosi, di aracnoiditi e di radicoliti. Quindi per molti AA. la modalità di scelta è la iniezione intracisternale o l'applicazione di un catetere intraventricolare di Ommaya. Di solito si somministra l'anfotericina B 3 volte la settimana fino a quando il liquido cerebrospinale non ridiventa pressoché normale. Successivamente si riduce lo schema di somministrazione a 2 volte a settimana per diversi mesi, poi 1 volta la settimana, quindi ogni 2 settimane, infine 1 volta al mese.

I pazienti molto gravi, con meningite, soprattutto se immunocompromessi (AIDS, etc.), vanno trattati soprattutto con anfotericina B.

Bibliografia

Barber R. A., *Coccidioidomycosis*, in Bayless T. M. *et al.*, *Current Therapy in Internal Medicine*, 1987, Decker, Toronto.

Einstein H., Catanzaro A. eds., *Proceeding of the 4th International Conference on Coccidiodomycosis*, 1985, National Foundation for Infectious Diseases, Washington.

Graybill J. R., *Medicina-Riv. EMI*, 1985, **5**, 271.

Stevens D. A. ed., *Coccidiodomycosis*, 1980, Plenum, New York.

RED.

COCCIDIOSI [v. vol. IV, col. 298]

Isospora belli è, tra gli agenti etiologici della coccidiosi (v.), la specie che più frequentemente, assieme a *Cryptosporidium parvum*, dà luogo a complicazioni in caso di sindrome da immunodeficienza acquisita (v*.). Nel paziente affetto da AIDS, l'*I. belli* causa diarrea acquosa cronica e forte diminuzione di peso, manifestazioni indistinguibili da quelle dovute a criptosporidiosi (v*.).

Il farmaco di scelta nel trattamento della isosporiasi (da *I. belli*) è ora il cotrimossazolo (Bactrim®), alle dosi di 160 mg di trimetoprim e di 800 mg di sulfametossazolo, 4 volte al dì per 10 giorni, poi 2 volte al dì per 3 settimane. Spesso i pazienti affetti da AIDS non tollerano i sulfamidici: in questo caso un farmaco efficace si è dimostrata la pirimetamina alla dose di 50-75 mg al giorno.

La risposta alla terapia è generalmente rapida (soprattutto nei soggetti immunocompetenti); si hanno invece frequenti ricadute nel caso di AIDS e di pazienti immunocompromessi.

Per la c. sostenuta dal genere *Cryptosporidium*, v. CRIPTOSPORIDIOSI*.

Bibliografia

DeHovitz J. A. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1986, **315**, 87.

Trier J. S. *et al.*, *Gastroenterology*, 1974, **66**, 923.

RED.

COGAN, SINDROME DI: v. OCULO-VESTIBOLOUDITIVA SINDROME*.

COLANGIOGRAFIA [v. vol. IV, col. 326]

SOMMARIO

Introduzione

I noti limiti imposti dalla colangiografia e. v., anche potenziata e a infusione lenta, da concentrazioni ematiche di bilirubina superiori ai 3-4 mg%, hanno indirizzato a ricercare la visualizzazione delle vie biliari affinando le tecniche di accesso diretto mediante:

a) puntura transepatica con ago (PTHC: *Percutaneous Transhepatic Cholangiography*);

b) incannulazione della papilla di Vater su guida endoscopica (ERCP: *Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography*).

Ne hanno tratto notevole beneficio i casi di ittero colestatico, gravati, proprio in relazione ai livelli di bilirubina, da un discreto rischio operatorio.

Le due metodiche, infatti, non solo forniscono le informazioni morfologiche dei dotti biliari a valle e a monte dell'ostruzione necessarie per un adeguato programma chirurgico, ma consentono soluzioni «interventive» atte, a seconda della patologia presente, a rimuovere le cause dell'ostruzione, a superare l'ostruzione ripristinando con particolari drenaggi il deflusso fisiologico della bile in duodeno, a derivare la bile stessa all'esterno in attesa di condizioni più favorevoli per l'eventuale approccio chirurgico.

La scelta della PTHC o dell'ERCP è suggerita dall'ecotomografia e/o dalla tomografia computerizzata, che sono frequentemente in grado di stabilire in modo non invasivo la sede dell'ostacolo, l'origine e/o la diffusione della lesione.

In generale si può prospettare una scelta prioritaria per le PTHC, che comunque dimostra sempre il sistema duttale a monte dell'ostruzione, segnatamente negli ostacoli prossimali (epatici, *porta hepatis*, epatico comune), riservando all'ERCP quei casi ove si intravvedano immediati vantaggi dell'esplorazione diretta della papilla di Vater, di un'eventuale sfinterotomia, di un'opacizzazione dei dotti pancreatici.

Colangiografia transepatica (PTHC)

La PTHC, un tempo impiegata quasi esclusivamente quale indagine peroperatoria, si è affermata come tecnica di larga utilizzazione con l'introduzione, a metà degli anni '70, dell'ago di Chiba. Questo sottile strumento in acciaio, in virtù della flessibilità e della scarsa traumaticità, ha infatti ridotto al minimo il rischio di emo- e/o coleperitoneo (2%).

Controindicazioni all'esecuzione della PTHC sono le alterazioni della coagulabilità del sangue e l'ascite copiosa. Le indicazioni generali sono gli itteri colestatici, le colestasi anitteriche, le colangiti recidivanti e tutte quelle situazioni di patologia, benigna o maligna, che possano beneficiare di manovre interventive.

Il paziente deve essere opportunamente sedato e quindi sottoposto all'esame sotto guida fluoroscopica. La puntura è di regola effettuata sulla parete laterale dell'ipocondrio destro, in uno spazio intercostale posto sotto il seno costofrenico.

L'ago si introduce con andamento parallelo al piano d'appoggio e, quindi, viene lentamente ritirato iniettando piccole quantità di mezzo di contrasto fino a che non si colga la caratteristica immagine di un dotto biliare. La manovra riesce nel 100% dei casi con dilatazione delle vie biliari e nell'86% con vie biliari normali. Si procede quindi all'iniezione del mezzo di contrasto per ottenere la visualizzazione panoramica dell'albero biliare.

Sulla scorta di queste immagini e delle relative deduzioni l'esame può continuare con tecniche diagnostiche complementari e/o manovre interventive.

Valutazioni diagnostiche

La tecnica è in grado di differenziare un ittero ostruttivo da un ittero con colestasi intraepatica, ma soprattutto di precisare la sede della lesione e, in alta percentuale, l'estensione, l'origine intrinseca o estrinseca alle vie biliari, la natura della stessa.

Integrazioni diagnostiche con tecniche complementari

Citologia del liquido biliare, *brushing* e biopsia transcatetere, agobiopsia percutanea hanno un preciso significato nella ricerca di lesioni neoplastiche.

La prima integra quasi naturalmente la PTHC. Le altre sono di seconda istanza e indicate, rispettivamente, in caso di procidenza della lesione nel lume le seconde, e di lesione compressiva la terza.

La colangioscopia è da riservare a quelle situazioni in cui sia giustificato il ricorso a una tecnica così invasiva; al vantaggio di una visione diretta essa unisce infatti la possibilità di un prelievo bioptico mirato.

La titolazione del CEA (antigene carcinoembriogenetico) della bile non sembra, allo stato attuale, fornire informazioni interessanti per la diagnosi di natura; l'esame colturale della bile può invece individuare l'agente patogeno responsabile dell'infezione e consentire quindi un'adatta terapia antibiotica.

Infine, la colangiomanometria e la flussimetria biliare percutanea svolgono un importante ruolo complementare nelle diagnosi differenziali fra stenosi funzionali e organiche in sede di papilla di Vater o di anastomosi biliodigestive, anche se, allo stato attuale, rappresentano metodiche di impiego molto specialistico.

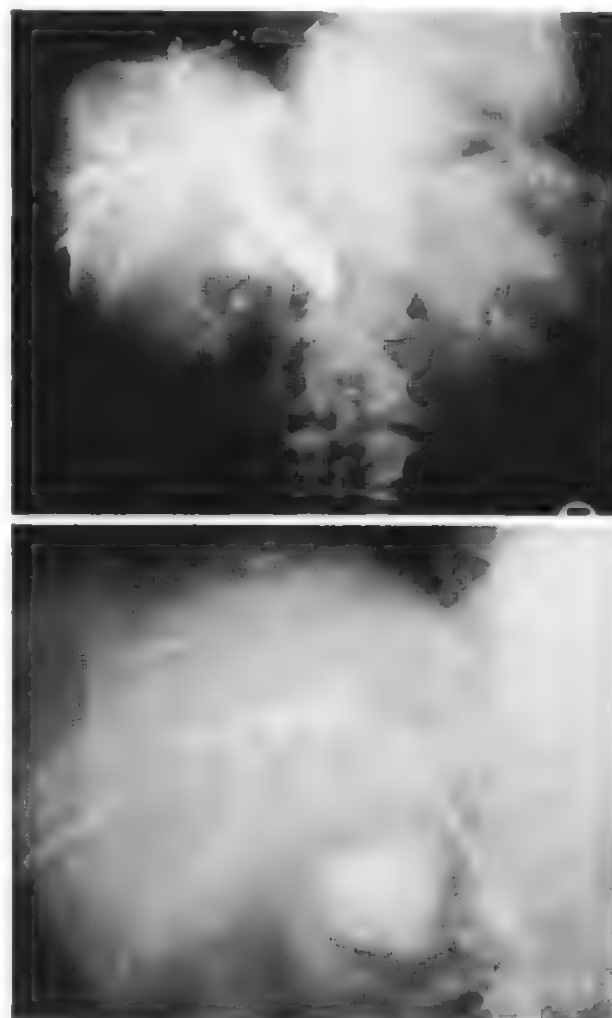



Fig. 1. *In alto*: C. transepatica (PTHC): albero biliare marcatamente dilatato fino alla stenosi serrata del coledoco distale infiltrato da una estesa neoplasia gastrica che non consentiva il passaggio dell'endoscopio. *In basso*: il posizionamento di un drenaggio biliare esterno permette una rapida ed efficace detensione del sistema duttale.

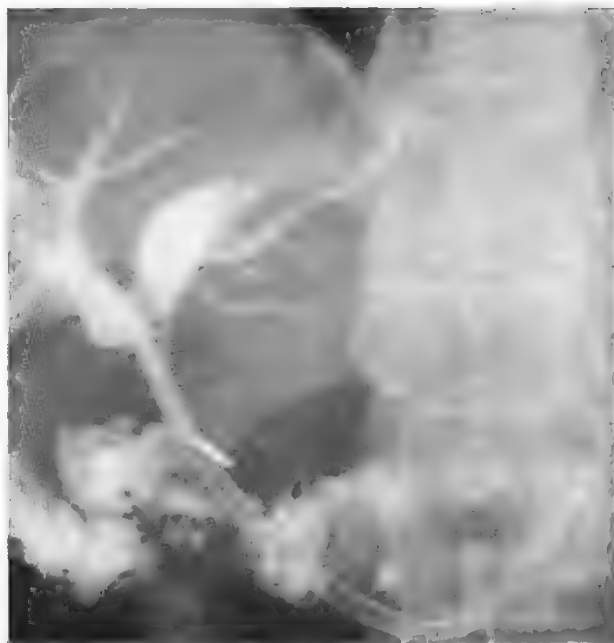



Fig. 2. Drenaggio transepatico biliare interno in paziente con recidiva di neoplasia pancreatica su anastomosi bilio-digestiva.

Manovre interventive

a) Posizionamento di drenaggio epatico biliare esterno: permette una rapida decompressione delle vie biliari, normalizzando l'iperbilirubinemia (fig. 1). È adatto nelle situazioni in cui sia opportuno procrastinare l'intervento chirurgico in attesa di un miglioramento delle condizioni generali del paziente.

b) Posizionamento di drenaggio transepatico biliare interno: è, nella grandissima maggioranza dei casi, indicato come terapia palliativa nelle lesioni maligne, o comunque tali da lasciare limitati tempi di sopravvivenza (fig. 2). Consente di ripristinare il flusso fisiologico dalle vie biliari all'intestino eliminando l'inconveniente del drenaggio collegato all'esterno. A questo indubbio sollievo per il paziente si contrappongono le possibili complicanze: infezione e/o spostamento e ostruzione della protesi.

c) Bilioplastica transepatica: è indicata nelle stenosi non neoplastiche dei dotti biliari. Richiede l'utilizzazione di divaricatori a calibro crescente per superare il segmento stenotico, e quindi di un catetere a palloncino che allarghi la sezione del dotto (fig. 3).

d) Estrazioni di calcoli: il ricorso a manovre per via transepatica avviene solo se non sono giunti a buon fine i tentativi di estrazione o litotrissia per via endoscopica e si ritenga opportuno evitare l'intervento chirurgico. L'accesso alla via biliare è possibile mediante un drenaggio epatico biliare esterno. Il procedimento prevede, previa sfinterotomia endoscopica o papilloplastica con palloncino per via discendente (fig. 3, *a destra*), lavaggi ad alta pressione con soluzione fisiologica in modo da mobilizzare i calcoli fino all'ansa duodenale.

Se ciò non riesce, si può provocare lo spostamento meccanico dei calcoli mediante una guida metallica sospinta oltre il tubo di drenaggio posizionato.

Il fallimento di questi tentativi lascia ancora aperto un trattamento con solventi chimici (metilbutiletere), valido solo per i calcoli colesterinici.

Le manovre descritte sono possibili anche in pazienti con

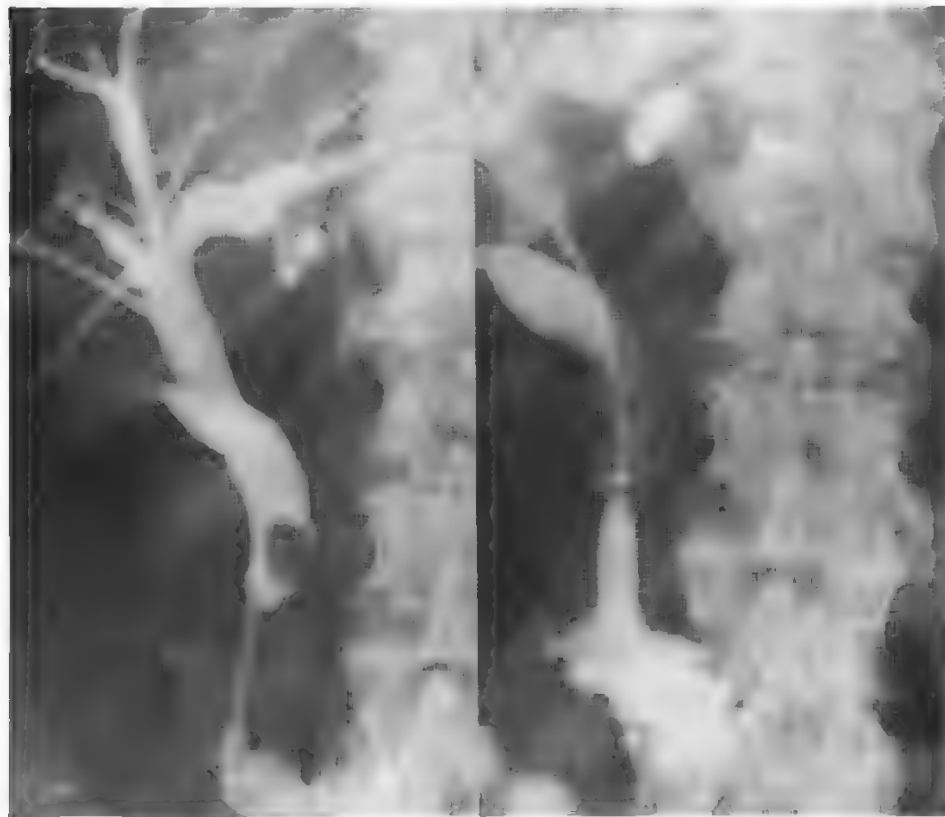



Fig. 3. *A sinistra*: stenosi infiammatoria del coledoco distale con grosso calcolo a monte. Superamento con catetere del tratto stenotico. *A destra*: dilatazione con palloncino del tratto stenotico.

calcolosi residua postintervento, posizionando un drenaggio biliare esterno in sostituzione del tubo di Kehr.

Colangiopancreatografia retrograda endoscopica (ERCP)

Per ERCP si intende una metodica di visualizzazione delle vie biliari e dei dotti pancreatici mediante introduzione di un mezzo di contrasto iodato, previa incannulazione endoscopica della papilla di Vater.

La sua realizzazione è quindi il frutto della combinazione delle tecniche endoscopiche più recenti (endoscopi a fibre ottiche) e della radiologia tradizionale (intensificatore di brillanza e documentazione radiografica).

Descritta da McCune, Short e Moscowitz nel 1968, si è rapidamente diffusa con importanti sviluppi diagnostici e interventistici.

Il paziente necessita di una modesta sedazione e di controlli per qualche giorno per dominare le eventuali complicazioni, per lo più modeste, eccezionalmente gravi (colangiti e pancreatiti).

Gli stretti rapporti anatomici esistenti tra il tratto distale del coledoco e la testa pancreatica, e tra il coledoco e il Wirsung nel comune sbocco duodenale in sede ampollare, rendono ragione dei vantaggi dell'ERCP nei casi di reciproco coinvolgimento, da un punto di vista diagnostico, e dell'accessibilità diretta delle manovre interventive su entrambi i dotti, da un punto di vista terapeutico.

Valutazioni diagnostiche

Come la PTHC, l'ERCP è in grado di differenziare un ittero ostruttivo da una colestasi intraepatica e di evidenziare la sede, l'estensione e talora la natura dell'ostruzione. In caso di stenosi serrata, però, non consente la visualizzazione delle vie biliari a monte.

Le informazioni diagnostiche derivano dall'analisi del versante biliare (v. FEGATO E VIE BILIARI*) e di quello pancreatico (v. PANCREAS). Per quest'organo si è sviluppata una semeiotica sulla base delle alterazioni del dotto principale e di quelli secondari.

Fig. 4. *A sinistra*: c. transduodenoscopica: dilatazione delle vie biliari a monte del tratto intrapancreatico del coledoco. A livello della testa del pancreas il Wirsung e i dotti secondari rivelano stenosi brusche e irregolari, distorsioni, raccolte di contrasto in piccole sacche, orientative per carcinoma. *A destra*: ripristino del deflusso biliare in duodeno con posizionamento di drenaggio per via ascendente.

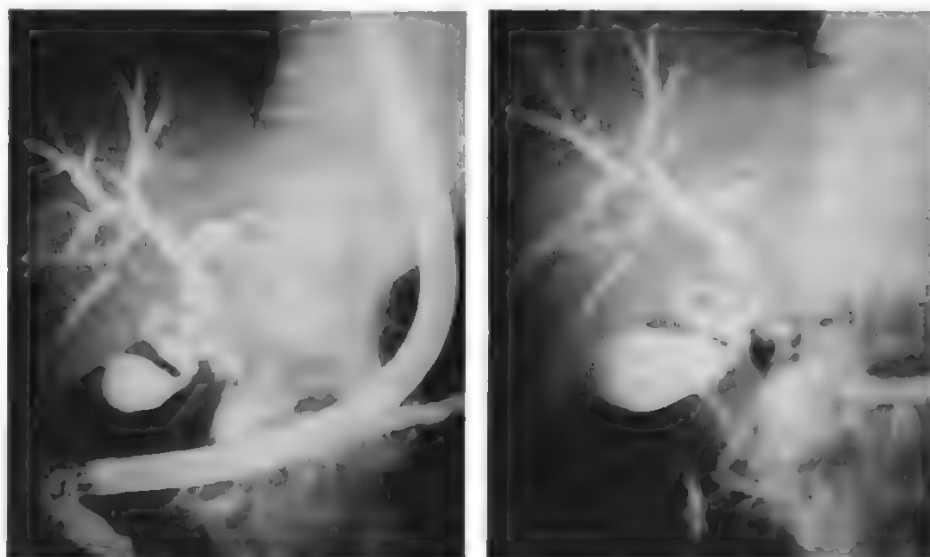
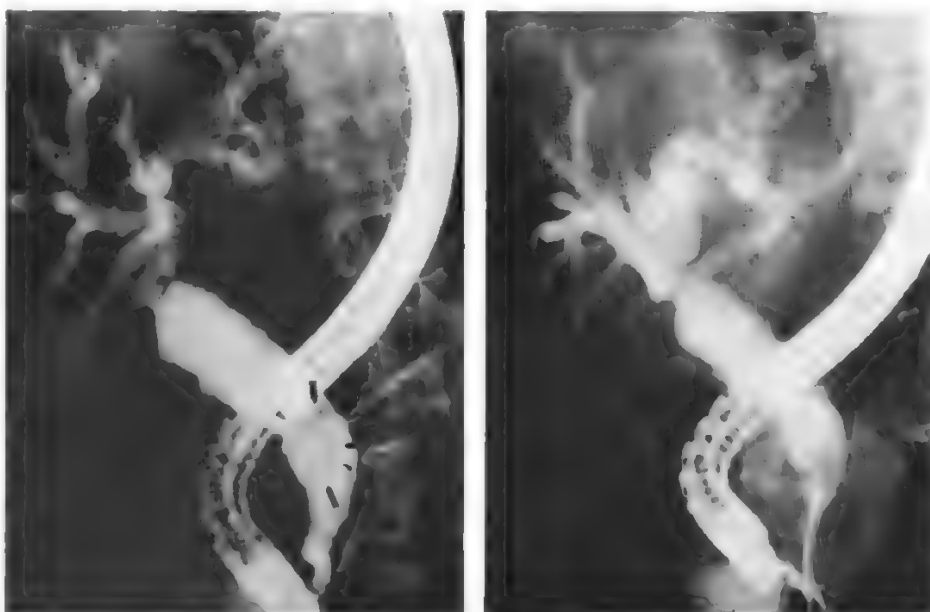



Fig. 5. *A sinistra*: stenosi delle vie biliari alla confluenza degli epatici comuni; dilatazione dei rami a monte con aspetti di flogosi cronica. Dilatazione del coledoco con grosso calcolo (*frecce*). Normale il dotto di Wirsung. *A destra*: il catetere supera la stenosi alla confluenza degli epatici.

La pancreatite cronica trova nelle diffuse e cospicue variabilità di calibro, nelle calcolosi del Wirsung e nella raccolta di mezzo di contrasto in cavità pseudocistiche, le manifestazioni più eclatanti. Le stenosi uniche brusche e/o irregolari del Wirsung, le raccolte in sacche necrotiche, le irregolarità morfologiche statisticamente significative dei dotti secondari sono orientative per la diagnosi di carcinoma (fig. 4, *a sinistra* e *a destra*). Lo studio seriografico della papilla di Vater può dare importanti ragguagli sullo stato funzionale dello sfintere di Oddi che integra la visione diretta da parte dell'endoscopista.

Integrazioni diagnostiche

Le integrazioni diagnostiche derivano dalla raccolta con catetere transpapillare della secrezione biliare e pancreatica, anche con *brossage*.

L'analisi citologica è spesso indicativa di diagnosi di natura. L'esame bioptico diretto, specie in sede papillare, è discriminante nel differenziare processi espansivi da forme infiammatorie qui localizzate.

Manovre interventive

Le manovre interventive sono di esclusiva competenza dell'endoscopia. Fin dal 1974 (Kaway) la papillotomia costituisce il logico completamento dell'esame in casi di stenosi infiammatoria e/o litiasica, sgravando il paziente del rischio operatorio. Analogamente, la polipectomia con diatermocoagulazione ha il compito di rimuovere l'ostacolo meccanico al deflusso dei succhi biliopancreatici senza ricorrere all'intervento.

Più recentemente, l'accesso alle vie biliari con cateteri a cestello di Dormia, modificati, consente l'estrazione diretta dei calcoli dopo eventuale litotrissia. Nei casi di stenosi neoplastica, infine, la funzione del deflusso può essere ripristinata con adeguati drenaggi che superino lo sbarramento per via retrograda, analogamente a quanto possibile per via transepatica (figg. 4, *a destra*; 5).

Bibliografia

Cittadini G., *Manuale di radiologia clinica*, 1983, ECIG, Genova.
Classen M., Phillip J., *Clin. Gastroenterol.*, 1984, **13**, 819.
Ferrucci J. T., Mueller P. R., Harbin W. P., *Radiology*, 1980, **135**, 1.
Juliani G., Gandini G., *Radiol. Med.*, 1986, **72**, 358-378.
Oselladore D., Stella G. D. *et al.*, *Chir. Gastroenterol.*, 1976, **10**, 202.
Passariello R., Simonetti G. *et al.*, *Radiol. Med.*, 1979, **65** (Suppl. 1), 82.
Pomerri F., Pittarello F. *et al.*, *Radiol. Med.*, 1987, **73**, 64.
Romani S., di Maggio C. *et al.*, *Radiol. Med.*, 1979, **65** (Suppl. 1), 77.
Toti A., Mannella P., *Radiol. Med.*, 1986, **72**, 505.

SERGIO ROMANI, COSIMO DI MAGGIO E LUIGI PESCARINI

COLANGITE SCLEROSANTE: v. ANGIOCOLITI*; FEGATO E VIE BILIARI*, *trapianto*.

COLECISTITE [v. vol. IV, col. 337]

SOMMARIO

Attuale inquadramento patogenetico

La colecistite acuta insorge nel 90-95% dei casi come complicanza della litiasi colecistica e segue usualmente alla ostruzione litiasica del dotto cistico. Anche le flogosi croniche della colecisti si instaurano, quasi esclusivamente, come complicanza della colelitiasi (c. cronica litiasica). Pertanto alcune premesse fisiopatologiche riguardanti il concetto di «bile litogena» sono necessarie prima di definire i meccanismi patogenetici ritenuti attualmente coinvolti nell'insorgenza di una c. acuta o cronica.

Fisiopatologia

Esistono almeno 2 meccanismi di litogenicità biliare, i quali possono agire separatamente e congiuntamente: *a*) bile litogena per diminuita secrezione di acidi biliari; *b*) bile litogena per eccessiva secrezione di colesterolo.

I fattori che determinano tali anomalie secretive sono tutt'ora sconosciuti; probabilmente, il compartimento funzionale di secrezione della lecitina e del colesterolo biliari risiede nel reticolo endoplasmatico liscio. La secrezione degli acidi biliari è sostenuta, come noto, dalla circolazione enteroepatica, che permette il flusso continuo degli acidi biliari stessi attraverso il reticolo endoplasmatico liscio epatocitario e, quindi, l'estrazione dei lipidi per la secrezione nella bile. La secrezione biliare della lecitina, per la maggior parte sintetizzata nel fegato, e quella del colesterolo, per la maggior parte di provenienza extraepatica, dipendono dalla secrezione di acidi biliari. Pertanto, un'adeguata secrezione di acidi biliari e lecitina, come una normale secrezione di colesterolo, mantiene la bile nella fase micellare supersatura metastabile.

Nel soggetto litiasico, come già detto, la secrezione di ac. biliari e lecitina è diminuita e/o la secrezione di colesterolo aumentata. Tuttavia, la supersaturazione in colesterolo è un requisito necessario, ma da solo non sufficiente, per definire la bile come litogena. Infatti, perché si formino i calcoli in una bile supersatura è necessario, innanzitutto, che il colesterolo precipiti a formare i cosiddetti cristalli di colesterolo (fenomeno della nucleazione). Tale meccanismo è da considerarsi il più rilevante per la litogenesi. La maggiore o minore tendenza della bile a nucleare e, quindi, a diventare litogena, dipende da un complesso bilancio di diversi fattori, sia favorenti sia inibenti la destabilizzazione della fase metastabile.

Di particolare importanza sembra essere il ruolo esercitato dalla mucina, una glicoproteina ad alto peso molecolare, secreta dall'epitelio della colecisti e dei dotti biliari. La mucina sembra costituire un fattore favorente la nucleazione, avendo la capacità di legare lipidi e pigmenti biliari.

Inoltre, è dimostrato che nella malattia litiasica e soprattutto nella c., è presente un'ipersecrezione di muco da parte della parete colecistica, probabilmente regolata dalle prostaglandine. Alcuni studi sperimentali suggeriscono come la somministrazione di Aspirina® (inibitore dell'enzima ciclossigenasi e, quindi, della sintesi di prostaglandine) inibisca la secrezione di mucina e, quindi, la formazione di calcoli.

Infine, la precipitazione del calcio nella bile sembra essere un evento critico anche nella formazione dei calcoli di colesterolo.

V. anche: COLELITIASI*.

Patogenesi

Nelle patogenesi della c. vengono chiamati in causa i seguenti meccanismi, spesso, ma non obbligatoriamente, cooperanti.

1) L'infiammazione *meccanica*, prodotta dall'aumento della pressione endoluminale e dalla distensione della parete colecistica con la risultante ischemia di quest'ultima e della mucosa che ne riveste la superficie interna.

2) L'infiammazione *chimica*, causata dalla liberazione di lisolecitine (prodotte dall'azione sulle lecitine delle fosfolipasi liberate dalle cellule epiteliali colecistiche) e di altri fattori tessutali locali.

3) L'infiammazione *batterica*, che entra in causa nel 50-85% dei casi di c. acuta e nel 25-30% dei casi di c. cronica.

L'ostacolo al deflusso della bile comporta un'incrementata secrezione da parte delle ghiandole colecistiche, probabilmente mediata dalle prostaglandine, soprattutto di mucina. Tale secrezione si accumula nella colecisti, la pressione endocolecistica aumenta e la colecisti si distende. Con l'aumentare del grado di distensione si determina inol-

tre una compressione dei vasi e dei linfatici con le seguenti conseguenze:

a) compressione diretta sul plesso vascolare che circonda il cistico;

b) attorcigliamento del cistico, dovuto al fatto che la colecisti distesa e pesante perde la sua posizione normale;

c) edema reattivo nella sede dell'ostruzione.

L'insufficienza vascolare che consegue a queste alterazioni è ancora più critica qualora preesista un'aterosclerosi dell'arteria cistica e dei suoi rami, come accade spesso nel diabete mellito. L'afflusso ematico alla colecisti può risultare compromesso anche in rari casi di embolia dell'arteria cistica o di periarterite nodosa che interessi i vasi colecistici. L'ischemia che si determina può evolvere in necrosi gangrenosa, sino alla perforazione.

I ripetuti insulti meccanici sulla parete colecistica da parte dei calcoli, unitamente alla guarigione incompleta degli episodi di flogosi acuta, costituiscono il movente patogenetico fondamentale delle c. croniche litiasiche.

I sali biliari, componenti della bile normale, possono provocare una reazione infiammatoria acuta dovuta alla loro deconiugazione da parte di batteri o enzimi triptici. La lecitina, un fosfolipide presente normalmente nella bile, ha un'azione protettiva nei confronti degli effetti dannosi dei sali biliari. Tuttavia, la lecitina ha una potenziale azione nociva in quanto la lisolecitina, che da essa deriva per azione dell'enzima lecitinasi, ha un effetto distruttivo delle membrane e provoca in questo modo la liberazione di enzimi che danno luogo a una reazione infiammatoria.

Inoltre, è possibile che le lisolecitine, danneggiando la mucosa, consentano l'assorbimento patologico, attraverso di essa, dei sali biliari, con conseguente aumento della saturazione biliare in colesterolo.

Da queste considerazioni e dalla dimostrazione di bile nelle pareti colecistiche in caso di c. acuta trae sostegno l'ipotesi che alcuni dei normali componenti della bile possano andare incontro a modificazioni tali da divenire tossici.

L'infiammazione batterica costituisce, generalmente, un fenomeno secondario. Infatti, l'ischemia e la flogosi rappresentano un terreno favorevole allo sviluppo dei batteri. Il fatto che l'infezione sia una conseguenza, e non il momento iniziale, nella maggior parte delle c. acute, trova riscontro nell'osservazione che una c. suppurativa può essere indotta sperimentalmente solo quando preesistano ischemia e lesioni flogistiche della parete.

I microrganismi più frequentemente coinvolti sono di tipo enterico: il più comune è l'*Escherichia coli*. Gli anaerobi sono presenti nel 40% circa dei casi con coltura positiva; di essi il più comune è il *Bacteroides fragilis*. Possono talora essere anche coinvolti enterococchi, klebsielle, clostridi, salmonelle, pneumococchi e stafilococchi. Sono stati trovati anche *Campylobacter* e actinomiceti. I batteri possono giungere alla colecisti attraverso il circolo portale, o per invasione arteriosa, attraverso l'arteria cistica, o per via ascendente dal duodeno.

L'invasione delle pareti colecistiche, ischemiche e necrotiche, da parte di batteri producenti gas dà luogo a una c. enfisematosa. Tale forma piuttosto rara, è più frequente nei diabetici e negli anziani. Il meccanismo patogenetico primario sembra essere l'ischemia.

Diagnostica strumentale

Ecografia

Negli ultimi anni un ruolo sempre più importante nella diagnostica delle malattie della colecisti e delle vie biliari hanno avuto gli ultrasuoni. Attualmente, grazie all'alta accuratezza diagnostica, alla relativa semplicità di esecuzione, all'assenza di radiazioni e alla non necessità di somministrare mezzi di contrasto, gli ultrasuoni possono essere considerati il primo procedimento diagnostico da seguire nei pazienti nei quali vi sia un sospetto clinico di patologia del tratto biliare. In particolar modo, l'ecografia costituisce la tecnica strumentale di primo impiego nella diagnosi delle c., nella quale possiede un'accuratezza che oscilla dall'88 al 100%.

Fig. 1. C. acuta: scansione ecografica assiale. La colecisti presenta parete ispessita con doppio contorno. Il contenuto della colecisti è alterato per la presenza di fini echi (bile ispessita) e di due calcoli. (*Osservazione Romani*).

La diagnosi ecografica di *c. acuta* (fig. 1; v. anche: FEGATO E VIE BILIARI*, *semeiotica*) si fonda su alcuni reperti che non sempre sono presenti contemporaneamente:

a) presenza di calcolosi colecistica;

b) presenza di un *segno di Murphy* ecografico positivo: tale segno viene considerato positivo quando la pressione esercitata con la sonda ultrasonora in corrispondenza della colecisti visualizzata ecograficamente provoca una viva dolorabilità; si tratta di un segno molto attendibile che risulta positivo in più del 95% dei pazienti affetti da c. acuta (v. ULTRASUONI, XV, 1073);

c) ispessimento della parete colecistica (spessore superiore a 3 mm); la valutazione ecografica della parete colecistica costituisce una parte essenziale nello studio della patologia di quest'organo: l'aumentato spessore parietale è uno dei più costanti caratteri anatomopatologici della c. acuta, essendo presente nel 99% dei pazienti all'atto operatorio; la grande maggioranza dei pazienti con c. acuta presenta all'ecografia uno spessore parietale maggiore di 5 mm; peraltro, il reperto ecografico di ispessimento parietale della colecisti non è specifico della c., ma può essere osservato in numerose altre condizioni morbose (ascite, ipoalbuminemia, insufficienza cardiaca destra, insufficienza renale, mieloma multiplo, epatite acuta, adenomiomatosi e neoplasie della colecisti);

d) aspetto ipoecogeno della parete colecistica, o aspetto a doppio contorno riferibile a reazione infiammatoria dello strato sottosieroso;

e) distensione della colecisti: si tratta di un reperto dimostrabile, seppur incostantemente, in caso di idrope o di empiema;

f) presenza di echi intracolecistici dovuti a pus o detriti necrotici;

g) presenza di immagini anecogene pericolecistiche riferibili ad ascessi.

L'ecografia costituisce l'esame di prima scelta anche nella diagnostica della *c. cronica*, che si instaura quasi esclusivamente quale complicanza della litiasi colecistica. L'ecografia solitamente dimostra l'esistenza di una colelitiasi; ovvero la colecisti non è visualizzabile, ma a livello della sua presunta sede si osservano una o più formazioni iperecogene che determinano un caratteristico cono d'ombra posteriore. Segni ecografici molto meno comuni sono l'ispessimento della parete colecistica, associato o meno a una riduzione di volume della colecisti stessa.

Nella diagnosi ecografica differenziale della c. cronica bisogna tener presenti il carcinoma della colecisti, echi parassiti dovuti ad anse intestinali, colecisti contratta in soggetto con calcolosi, calcificazioni intraepatiche in prossimità del letto colecistico.

Scintigrafia

Nei casi non risolti dall'esame ecografico si può ricorrere alla *colescintigrafia*. L'accuratezza di questa metodica nella diagnosi della c. acuta è molto elevata, raggiungendo circa il 98%. Pertanto, tale tecnica ha trovato un posto preminente nella diagnosi differenziale di «dolore acuto» a livello del quadrante addominale superiore destro. Se il quadro scintigrafico è normale si può ritenere con sicurezza praticamente assoluta che la colecisti e le vie biliari non sono responsabili della sintomatologia. Al contrario, la mancata visualizzazione della colecisti entro 4 h dalla somministrazione del tracciante, con un normale flusso di questo nell'intestino, permette di porre diagnosi di c. acuta nel 90-95% dei casi. Se la colecisti si visualizza più tardivamente, la diagnosi più probabile è quella di c. cronica.

Tomografia assiale computerizzata

Anche la T.A.C. può in alcuni casi mettere in evidenza alterazioni del contenuto e delle pareti colecistiche proprie di una c. acuta (v. FEGATO E VIE BILIARI*, *semeiotica*).

Terapia

Colecistite acuta

È ancor oggi oggetto di qualche disputa il problema riguardante i termini temporali entro cui intervenire chirurgicamente nella c. acuta. Certamente, la scelta di intervenire precocemente ovvero di ritardare l'intervento deve essere valutata indipendentemente in ogni singolo caso. Infatti, molti fattori, quali l'età del paziente, le sue condizioni generali, l'entità e le caratteristiche del processo infiammatorio, l'eventuale concomitanza di malattie sistemiche, inducono, di volta in volta, a variare il piano terapeutico.

Qualora esista il sospetto di una c. acuta, il paziente deve essere immediatamente ospedalizzato ai fini di poter confermare la diagnosi rapidamente e di porre in atto le prime misure terapeutiche d'emergenza. Nel caso in cui la gravità dei sintomi lascia supporre l'esistenza di una c. gangrenosa e di una perforazione, il paziente dovrà essere immediatamente preparato all'intervento chirurgico.

In situazioni meno allarmanti, invece, si può attendere una diagnosi strumentale precisa, limitandosi, nel frattempo, ad attuare solo alcune importanti misure terapeutiche. In primo luogo risultano necessari il posizionamento di un sondino nasogastrico e il mantenimento di un normale equilibrio idroelettrolitico, mediante infusione parenterale di liquidi. Ovviamente, occorre un monitoraggio continuo dei parametri vitali del paziente e, ogni 2 h, della temperatura e dell'obiettività addominale. Ciò al fine di individuare in tempo ogni possibile variazione che lasci supporre l'evoluzione del processo in un addome acuto. Necessaria, ovviamente, è anche una terapia antalgica e antibiotica.

Nei pazienti con c. acuta senza i segni di una peritonite in atto o imminente e non trattati precedentemente può essere sufficiente iniziare con ampicillina per via parenterale alla dose di 1 g ogni 4 h. L'ampicillina è efficace nei confronti di tutti gli aerobi, degli streptococchi anaerobi, dei clostridi e di molti ceppi di *Escherichia coli*.

Se il quadro clinico è più severo, o complicato, e se il paziente è già stato sottoposto a terapia antibiotica, è più ragionevole utilizzare un aminoglicoside, ad es. la gentamicina alla dose di 1,6-1,7 mg/kg i. m. o e. v. ogni 8 h. L'associazione di ampicillina e gentamicina è indispensabile nei confronti di enterococchi e di alcuni ceppi di *E. coli*. Un altro antibiotico che può essere preso in considerazione è la clindamicina alla dose di 600-900 mg i. m. o e. v. ogni 6-8 h (da utilizzare nelle infezioni da *Bacteroides fragilis*). Anche il cefoperazone (v. CEFALOSPORINE*) può venire utilizzato per il suo ampio spettro d'azione (anaerobi compresi) e per la sua elevata escrezione biliare.

Se, durante le prime 24-36 h dall'inizio della terapia antibiotica si riscontra un peggioramento delle condizioni generali del paziente e dell'obiettività addominale, l'intervento chirurgico non dovrà essere ulteriormente rinviato. Uguale comportamento si deve seguire se non interviene un significativo miglioramento entro 36-48 h.

Se, invece, si riscontra un netto miglioramento durante le prime 24-36 h l'intervento operatorio potrà essere ritardato, anche se attualmente si preferisce, una volta precisata la diagnosi e contenuta la fase acuta del processo, non rinviare di molto il trattamento chirurgico, soprattutto al fine di evitare l'insorgenza di altre possibili complicanze, quali la pancreatite acuta.

La c. acuta non complicata e sottoposta a un'adeguata terapia medica e/o chirurgica ha una mortalità inferiore al 5%. La mortalità aumenta in rapporto all'età, alla presenza di diabete, ittero, gangrena, empiema e perforazione, sino a raggiungere il 20%.

Colecistite cronica

La condotta terapeutica da seguire nella c. cronica pone gli stessi quesiti sollevati dalla semplice litiasi della colecisti.

Nelle forme di c. cronica sintomatica, specie se si manifestano riacutizzazioni flogistiche, la scelta deve propendere decisamente per l'intervento chirurgico.

In caso di c. cronica asintomatica, diagnosticata o sospettata nel corso di esami diagnostici eseguiti per altri motivi, si può, invece, tenere un comportamento simile a quello che generalmente si adotta nella colelitiasi semplice asintomatica. Occorre, però, aver presente che la terapia litolitica con acidi biliari dà in genere scarsi risultati, per la frequente mancanza di una buona funzionalità colecistica. Pertanto, nella c. cronica asintomatica la terapia litolitica può essere tentata senza eccessive illusioni nel caso esistano serie controindicazioni all'intervento chirurgico o anche nei pazienti a basso rischio operatorio, ma che rifiutano l'intervento.

La terapia litolitica con acidi biliari si basa sull'impiego dell'ac. chenodesossicolico (CDCA) e dell'ac. ursodesossicolico (UDCA) (v. CHENODESOSSICOLICO E URSODESOSSICOLICO ACIDI*). I loro meccanismi d'azione non sono ancora del tutto chiariti. Tra le ipotesi avanzate, le più accreditate sono le seguenti:

riduzione della secrezione biliare di colesterolo;
riduzione della sintesi epatica di colesterolo;
riduzione dell'assorbimento intestinale di colesterolo;

solubilizzazione mesofasica del colesterolo;
riduzione del trasporto di colesterolo dall'epatocita nella bile.

Appare in realtà probabile che CDCA e UDCA sciolgano i calcoli colesterolici con meccanismi almeno in parte diversi. Il CDCA sembra agire prevalentemente inibendo la sintesi epatocitaria del colesterolo e, forse in parte, diminuendone l'assorbimento intestinale, nonché il trasporto dalla cellula epatica nella bile. L'UDCA, oltre a ridurre significativamente l'assorbimento intestinale del colesterolo, sembra inibirne anche il trasporto dall'epatocita nella bile.

La percentuale di successi della terapia litolitica con acidi biliari è condizionata da precisi e rigorosi criteri di selezione dei pazienti. La presenza di una buona funzionalità colecistica è una *conditio sine qua non*. Per colecisti funzionante si intende, in questo caso, una colecisti con dotto cistico pervio, che si opacizza in corso di colecistografia orale e si contrae in risposta al pasto grasso. La pervietà del dotto cistico e l'efficiente contrazione colecistica, consentendo un adeguato ricambio della bile, sono indispensabili per l'azione litolitica degli acidi biliari.

Il reperto di mancata opacizzazione della colecisti alla colecistografia orale, di comune riscontro nelle c. croniche, depone per un'ostruzione organica o funzionale del cistico. Per questo motivo la terapia medica litolitica non trova precisa indicazione nella maggior parte delle c. croniche.

Altri importanti criteri positivi di selezione sono:
presenza di calcoli radiotrasparenti;
calcoli con diametro massimo non superiore ai 15 mm;
calcoli che non occupano più di 2/3 del volume colecistico;
assenza di aloni calcifici e di materiale amorfo alla superficie dei calcoli.

Viceversa, controindicazioni all'impiego terapeutico degli acidi biliari sono: la gravidanza (per la possibile azione teratogena di queste sostanze), l'obesità, la coesistenza di epatopatie, di altre malattie delle vie biliari, di ulcera peptica in fase acuta, di malattie intestinali.

Bibliografia

Beck R. N. *et al.*, *Imaging of the Gallbladder*, in Stollerman G. H. *et al.*, *Advances in Internal Medicine*, 1983, **28**, 387-408, Year Book, New York.
Bockus H. L., *Gastroenterology*, vol. 6, 1985, Saunders, Philadelphia.
Cheli R., *Notes on Gastroenterology. From Symptoms to Therapy*, 1987, Boehringer Ingelheim, Firenze.
Fisher R. S., Malmud L. S., *Scintigraphic Tecniques for the Study of Gastrointestinal Motor Function*, in Stollerman G. H. *et al.*, *Advances in Internal Medicine*, 1984, **31**, 395-418, Year Book, New York.
Kirkpatrick J. R., *The Acute Abdomen, Diagnosis and Management*, 1984, Williams & Wilkins, Baltimore.
Parodi M. C., *Imaging*, 1986, **2**, 41.
Sleisenger M. H., Fordtran J. S., *Gastrointestinal Disease*, 1989, Saunders, Philadelphia.
Spiro H. M., *Gastroenterologia Clinica*, 1989, UTET, Torino.

MARIA CATERINA PARODI

COLECISTOCHININA

F. *cholécystokinine*. - I. *cholecystokinin*. - T. *Cholecystokinine*. - S. *colecistocineína*.

Fisiologia

La colecistochinina [CCK] è uno dei più importanti ormoni intestinali; noto sin dal 1927, il suo ruolo è tuttora poco compreso.

Le cellule endocrine che contengono CCK sono conosciute come cellule I e sono localizzate nella mucosa del duodeno e digiuno. La CCK è anche un importante peptide cerebrale e un neuropeptide intestinale.

Originariamente fu isolata dall'intestino di maiale come un peptide di 33 aminoacidi con una sequenza pentapeptidica carbossilterminale identica alla gastrina. Le due attività biologiche principali, originariamente chiamate *colecistochininica*, per la stimolazione colecistocinetica, e *pancreoziminica*, per la stimolazione di enzimi dal pancreas, poterono successivamente essere attribuite allo stesso peptide. La CCK, come la gastrina, esiste nei tessuti, e probabilmente in circolo, sotto forma di molecole differenti con identico aminoacido carbossilterminale, ma con sequenze di differente lunghezza. Le forme oggi chimicamente caratterizzate contengono 39 aminoacidi (CCK39), 33 aminoacidi (CCK33 o CCK), 8 aminoacidi (CCK8 o CCK octapeptide). Le due forme più grandi sono preferenzialmente estratte in acido, mentre la CCK8 è meglio estratta da tamponi neutri o alcalini. Gli estratti acidi di intestino contengono anche una forma molecolare più grande, e gli estratti neutri contengono una forma che probabilmente è intermedia tra una CCK33 e la CCK8.

È controverso se nell'intestino e nel cervello sia isolabile un tetrapeptide C-terminale comune a gastrina e CCK. Per una piena attività biologica, il residuo tirosinico localizzato in posizione 7 dal C-terminale deve essere solfatato. Gli analoghi di CCK non solfatati sono approssimativamente 100 volte meno potenti e non esistono in natura. Sebbene gli estratti intestinali contengano quantità simili di grandi e piccole forme di CCK, il cervello contiene solo CCK8.

Le esatte concentrazioni e le forme molecolari di CCK in circolo non sono state precisamente determinate, a differenza della gastrina, ed esistono risultati contrastanti tra loro. Alcuni dei problemi di dosaggio della CCK sono tecnici, dovuti all'instabilità in circolo e alla *cross*-reattività con la gastrina, altri possono essere spiegati dalle forme multiple che possono essere simultaneamente presenti. Inoltre, sembra esistano differenze immunologiche tra la CCK porcina e umana.

Due sono i principali metodi di approccio al *dosaggio* della CCK. Uno comprende l'uso di specifici anticorpi per la porzione aminoterminale delle forme più grandi di CCK. Questi anticorpi non *cross*-reagiscono con la gastrina, ma nemmeno con CCK8.

L'altro comprende l'uso di anticorpi specifici per la porzione C-terminale della CCK, ma hanno vari gradi di *cross*-reattività con la gastrina. È stato descritto un «dosaggio» con anticorpi ad alta affinità e specificità per le forme solfatate, i frammenti C-terminali della CCK, con scarsa *cross*-reattività con la gastrina. I valori ottenuti con anticorpi aminoterminali sono generalmente più alti di quelli ottenuti con anticorpi carbossilterminali. Valori molto più alti sono ottenuti con il dosaggio biologico di estratti di plasma in sistemi che misurano la capacità di causare contrazione della colecisti *in vitro*. Tuttavia, i sistemi di dosaggio biologico possono dosare, oltre alla CCK, altre sostanze, dotate di effetti biologici simili.

Con un sistema aminoterminale, i valori basali di CCK sono intorno a 21 fmol/ml e aumentano a 100 fmol/ml dopo instillazione intraduodenale di trigliceridi a catena media. Con un dosaggio C-terminale specifico per molecole di CCK solfatate, i valori basali sono intorno alle 8 fmol/ml e aumentano a 24 fmol/ml dopo ingestione di un pasto misto. Altri sistemi con immunoreattività verso la CCK8, dopo separazione per cromatografia dalla gastrina, danno valori basali inferiori a 1 fmol/ml, che aumentano da 2 a 6 fmol/ml dopo pasto o dopo instillazione di grassi intraduodenali.

Molti sono i *ruoli fisiologici* proposti per la CCK circolante. Tra i più verosimili sono la stimolazione della contrazione colecistica e la stimolazione della secrezione enzimatica pancreatica. L'effetto nella contrazione colecistica è associato al rilasciamento dello sfintere di Oddi.

Un'importante interazione tra la CCK e la secretina è stata dimostrata nella stimolazione della secrezione pancreatica. La stimolazione di enzimi pancreatici è potenziata dalla secretina e, al contrario, la stimolazione di bicarbonati da parte della secretina è aumentata dalla CCK.

Altri effetti della CCK, sia come ormone che come neuropeptide, potrebbero essere fisiologici. La CCK a basse dosi causa inibizione dello svuotamento gastrico nel cane, ma effetti simili non sono stati riprodotti nell'uomo. La CCK eccita la peristalsi e il transito del contenuto intestinale. Relativamente piccole dosi di CCK, somministrate per alcuni giorni, aumentano marcatamente il volume, il contenuto in DNA e RNA, e il contenuto proteico globale del pancreas di ratto. Quest'effetto è potenziato dalla contemporanea somministrazione di secretina. È stato anche proposto un ruolo della CCK nella regolazione dell'ingestione di alimenti. L'iniezione intravenosa di CCK inibisce in molte specie, e nell'uomo, l'ingestione di alimenti. Simili effetti sono stati ottenuti con iniezione intracerebrale di CCK in animali. L'effetto di sazietà della CCK è probabilmente dovuto a un riflesso neurale.

Regolazione della secrezione di CCK. – Le maggiori informazioni circa la secrezione di CCK sono state ottenute valutando la stimolazione di enzimi pancreatici e la contrazione della colecisti *in vivo*. I fattori che portano all'aumentata secrezione di enzimi pancreatici sono stati assunti come indice di aumentate quantità di CCK circolante. Tuttavia, è ormai noto che CCK e secretina hanno significative interazioni che possono portare a risposte potenziate. Quando una sostanza è presente in concentrazioni soglia, la risposta all'altra può essere molto ampliata. Inoltre, riflessi nervosi colinergici enteropancreatici sono prodotti dalla stimolazione di proteine o grassi nell'intestino. Infine, le forme circolanti di CCK responsabili dell'attività biologica non sono state valutate quantitativamente mediante comparazione diretta tra quantità e potenza in circolo. Diversi studi hanno indicato che la CCK8 è circa 1000 volte più potente, su base molare, della CCK33, sia *in vivo* sia *in vitro* (stimolazione pancreas e colecisti). Se questo rapporto fosse vero, e se la CCK8 fosse la maggiore forma circolante di CCK, allora la CCK33 e la CCK39 dovrebbero essere solo relativamente importanti. Al contrario, alcuni ricercatori hanno riportato una buona correlazione tra forme grandi di CCK e contrazione colecistica, dopo instillazione intraduodenale di trigliceridi a catena media. Altri studi concludono che la CCK8 non potrebbe essere responsabile di tutte le risposte secretorie di enzimi pancreatici stimolate da cibo nell'uomo. Studi biologici hanno dimostrato che i più potenti stimolatori della secrezione di enzimi pancreatici sono monogliceridi e acidi grassi con più di 9 atomi di carbonio, specie se in soluzione micellare, e certi aminoacidi, inclusi triptofano e fenilalanina. Finché questi risultati non saranno correlati con le concentrazioni di specifiche forme di CCK circolanti, non sarà possibile stimare il contributo delle varie molecole di CCK circolante sull'intera regolazione della secrezione pancreatica, della contrazione della colecisti, o delle altre possibili azioni fisiologiche.

Concentrazioni plasmatiche di CCK in alcuni stati patologici

Le concentrazioni di CCK sono diminuite in circolo e nella mucosa duodenale di pazienti con morbo celiaco non trattato. Questo è in accordo con alcune segnalazioni che riportano una diminuita risposta pancreatica e colecistica in questi pazienti dopo stimolo luminale con nutrienti, ma una normale risposta alla CCK esogena. Non ci sono casi ben documentati di tumore secernente CCK o altre cause di eccessiva secrezione di CCK.

Applicazioni cliniche della CCK

Pura CCK porcina (CCK33) e CCK8 sintetica sono disponibili per uso clinico, così come l'analogo sintetico decapeptide della CCK, ceruleina. Questi composti hanno tutti simili proprietà biologiche e sono usati per stimolare la contrazione della colecisti durante la colecistografia (v.). Altre volte sono usate con la secretina per saggiare la funzione pancreatica. L'infusione e. v. aumenta la motilità e il transito di bario nell'intestino e quest'azione permette un rapido esame radiografico dell'intestino tenue. La supposizione che la CCK potesse essere utile nella terapia dell'ileo paralitico non ha ricevuto consensi. Una recente segnalazione descrive un effetto analgesico della ceruleina, che, se confermato, potrebbe indicare l'utilizzazione della ceruleina stessa in alcune sindromi dolorose.

Bibliografia

Delle Fera H. A., Basile C. A., *Science*, 1983, **206**, 471.
Walsh J. H., in Johnson L. R. ed., *Physiology of the Gastrointestinal Tract*, 1987, Raven, New York, p. 195.
Walsh J. H., Lamey C. B., Valenzuela J. E., *Gastroenterology*, 1982, **82**, 438.
Weiner I., Inoue K. *et al.*, *Ann. Surg.*, 1981, **194**, 321.

GIANFRANCO DELLE FAVE E ROMANO CARRATÙ

COLECISTOGRAFIA [v. vol. IV, col. 355]

Per il suo elevato contenuto informativo, la colecistografia si può considerare ancora metodica di grande prestigio. Tuttavia il suo impiego diagnostico è diminuito parallelamente alla crescente diffusione dell'ecotomografia.

In effetti, gli ultrasuoni hanno consentito di superare molti dei problemi posti dalla c. (tab. I) e, anche per la possibilità immediata di allargare l'investigazione alle vie biliari, al fegato e al pancreas, ricevendo informazioni da strutture e organi spesso reciprocamente coinvolti, hanno assunto il ruolo d'indagine di prima istanza nello studio della colecisti.

TAB. I. PROBLEMI POSTI DALLA COLECISTOGRAFIA

Limiti: malassorbimento intestinale, ipoproteinemia, insufficienza epatica, ittero colestatico
Controindicazioni: insufficienze epatiche o renali gravi
Intolleranza: nausea, vomito, diarrea
Irradiazione: dose somatica 2 cGy (non trascurabile)

Comunque, rispetto all'ecotomografia, la c. conserva due requisiti peculiari: il primo, di tipo funzionale, è legato al meccanismo di concentrazione del mezzo di contrasto iodato a opera della mucosa; il secondo, di tipo morfologico, è connesso alla rappresentazione globale, non tomografica, della vescichetta.

L'esame è pertanto idoneo a definire, in generale, i casi già studiati con ecografia che necessitino di integrazioni diagnostiche e, in particolare, le lesioni parietali, organiche o discinetiche, con alterazione della concentrazione biliare. La c. costituisce inoltre una precisa indicazione nel monitoraggio delle calcolosi colesteroliche in trattamento medico.

Bibliografia

Beck R. N. *et al.*, *Imaging of the Gallbladder*, in Stollerman G. H. *et al.*, *Advances in Internal Medicine*, 1983, **28**, 387-408, Year Book, New York.
Cittadini G., *Manuale di radiologia clinica*, 1983, ECIG, Genova.
Cooperberg P. L., Gibney R. G., *Radiology*, 1987, **163**, 605.
Watson P. G., Wild S. R., *Br. J. Radiol.*, 1986, **59**, 471.

SERGIO ROMANI E LUIGI PESCARINI

COLELITIASI [v. vol. IV, col. 361]

SOMMARIO

Generalità

Nell'ultimo decennio le conoscenze sulla colelitiasi sono enormemente cresciute.

I progressi nella radiologia, intesa nel senso più moderno, e dell'endoscopia hanno reso possibili diagnosi sempre più precise. L'introduzione del mezzo di contrasto opaco nell'albero biliare sia per via percutanea che per via endoscopica retrograda è diventata un mezzo diagnostico standardizzato. La migliorata conoscenza dell'etiopatogenesi ha introdotto, anche se solo per una piccola parte degli affetti da c., un trattamento medico alternativo di cui si sono meglio definiti i limiti e i rischi. Questi ultimi si sono ridotti con la sperimentazione di nuovi farmaci. Le nuove tecniche endoscopiche hanno reso possibile, in alcuni casi, il trattamento incruento di stenosi papillari e/o di ostruzioni calcolose della via biliare principale o dei dotti intraepatici un tempo di esclusiva competenza chirurgica. Altri vantaggi si sono ottenuti con il drenaggio biliare non chirurgico.

Etiopatogenesi

Classificazione della colelitiasi

Gli studi più recenti hanno suddiviso i calcoli biliari nelle seguenti categorie:

1. *Calcoli colesterolici* (di colesterolo monoidrato cristallino).

Essi rappresentano più del 70% di tutti i calcoli biliari e si dividono in:

a) calcoli colesterolici puri: grandi (> 2,5 cm), giallo-chiaro, solitari, rotondi, molto rari;

b) calcoli colesterolici misti (colesterolo + pigmento): frequenti, verdastri, tra 0,5-2,5 cm, unici o multipli, lisci, rotondi o sfaccettati.

2. *Calcoli pigmentari* (contenenti in media il 60% di pigmento), a loro volta suddivisibili in:

a) calcoli di pigmento puro (polimero della bilirubina): neri, lisci, di forme bizzarre o rotondeggianti;

b) calcoli di pigmento-calcio (bilirubinato [fosfato e carbonato] di calcio non cristallizzato) bruni o terrosi, scabri, friabili.

Tutti i tipi di calcolo possono calcificarsi. Nei calcoli pigmentari la calcificazione è più frequente (50%) e ha sede centrale, nei calcoli con prevalente contenuto di colesterolo la calcificazione si osserva dal 15 al 20% sotto forma sia di nucleo centrale sia di guscio periferico.

Colelitiasi colesterolica

Aspetti biochimici. – L'evoluzione dei calcoli di colesterolo segue 5 fasi successive: 1) difetto congenito o acquisito nel metabolismo dei lipidi biliari; 2) soprasaturazione del colesterolo nella bile epatica; 3) nucleazione nella cistifellea; 4) agglomerazione dei cristalli di monoidrato di colesterolo nel gel di mucina nella cistifellea; 5) accrescimento degli sferoliti in calcoli ed eventuale calcificazione raggiata.

Mentre l'entità del difetto metabolico sfugge ancora alla ricerca e i fenomeni di nucleazione e agglomerazione non sono ancora ben conosciuti, lo stadio 2 è stato in questi ultimi anni (1968-1982) esaurientemente studiato in molteplici condizioni fisiologiche e patologiche con l'applicazione di un «modello artificiale» col quale è stato possibile definire per ciascuna bile prelevata o direttamente o per sondaggio duodenale il CSI (*Cholesterol Saturation Index*), cioè l'indice di saturazione del colesterolo.

Gli acidi biliari primari sono sintetizzati nell'epatocita a partire dal colesterolo, che ha la stessa struttura steroidea, alla velocità di 0,6 g/24 h. Essi sono l'ac. colico e l'ac. chenodesossicolico o chenico. Giunti nell'ileo distale, per azione della flora microbica, sono trasformati, per 7-α-desossidrilazione (cioè con perdita dell'OH in posizione 7), in acidi biliari secondari. Dall'ac. colico si ha l'ac. desossicolico e dall'ac. chenico l'ac. litocolico.

Gli acidi biliari sono coniugati a coppie con glicina e taurina così che si hanno 4 sali biliari con glicina e 4 con taurina. Gli acidi biliari secondari sono variamente riassorbiti nel circolo enteroepatico (in alta percentuale il desossicolico, molto poco l'ac. litocolico) e riciclati da 7 a 10 volte nelle 24 h. L'ampiezza normale del *pool* degli acidi biliari è di 2-4 g. Nelle feci se ne eliminano circa 0,6 g/24 h, cioè la stessa quantità sintetizzata quotidianamente. Il colesterolo non esterificato, in una soluzione acquosa come la bile, si aggregherebbe in cristalli insolubili se non esistessero meccanismi di solubilizzazione e trasporto del colesterolo stesso. In questi meccanismi hanno gran parte gli acidi biliari (che rappresentano il 60% del soluto biliare) i quali formano con i fosfolipidi (per il 98% costituiti da lecitina) micelle lipidiche miste (fig. 1). In queste, le molecole degli acidi biliari si dispongono a coppie (dimeri) coi gruppi OH rivolti all'interno (lato polare liposolubile) e il lato apolare all'esterno della micella. Le estremità polari carbossiliche degli acidi biliari e quelle della lecitina sono rivolte all'esterno (fase idrofila). Nel nucleo idrofobico centrale è tenuto in soluzione il colesterolo

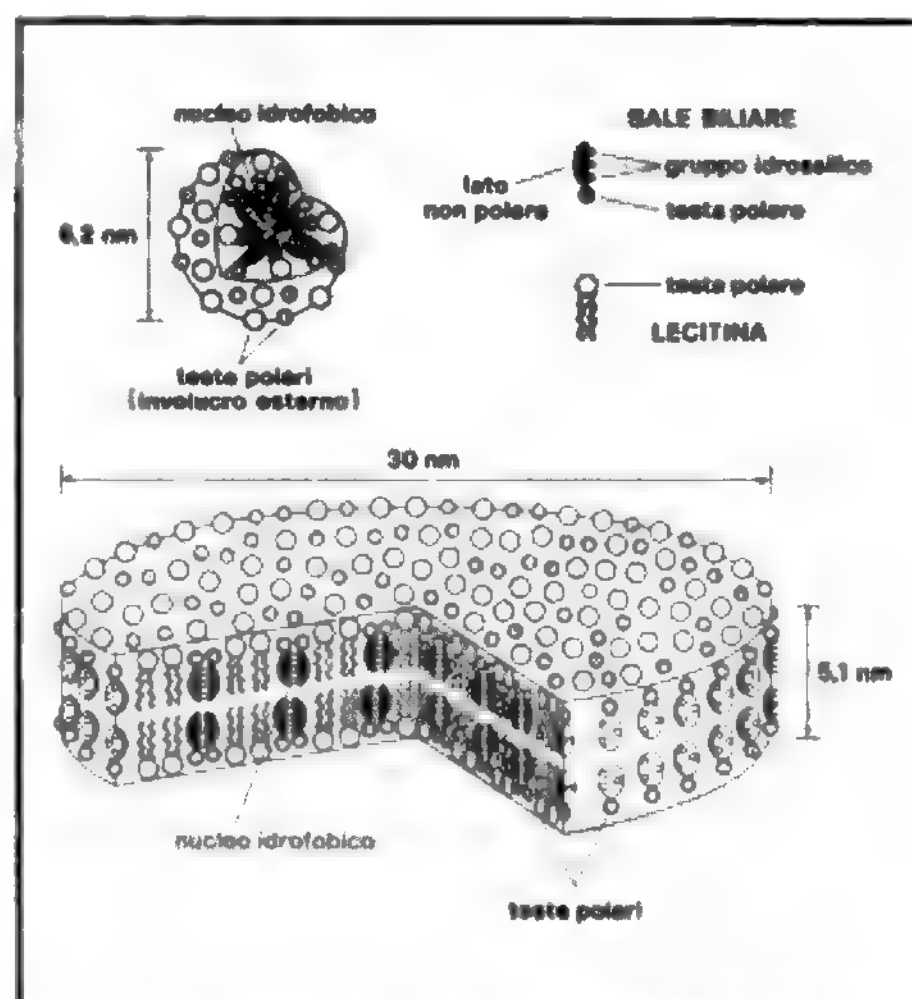



Fig. 1. Struttura dimorfica della micella lipidica mista: *in alto* a sfera, *in basso* a disco (quest'ultima può derivare da una trasformazione della prima). La micella a disco, di maggiori dimensioni, è capace di tenere in soluzione una maggiore quantità di colesterolo. Sia nella struttura a disco, sia in quella a sfera, il colesterolo è tenuto in soluzione in un nucleo idrofobico centrale; viceversa, le «teste» polari idrofile sono rivolte all'esterno. (*Da Muller, 1981, modificata, ridisegnata*).

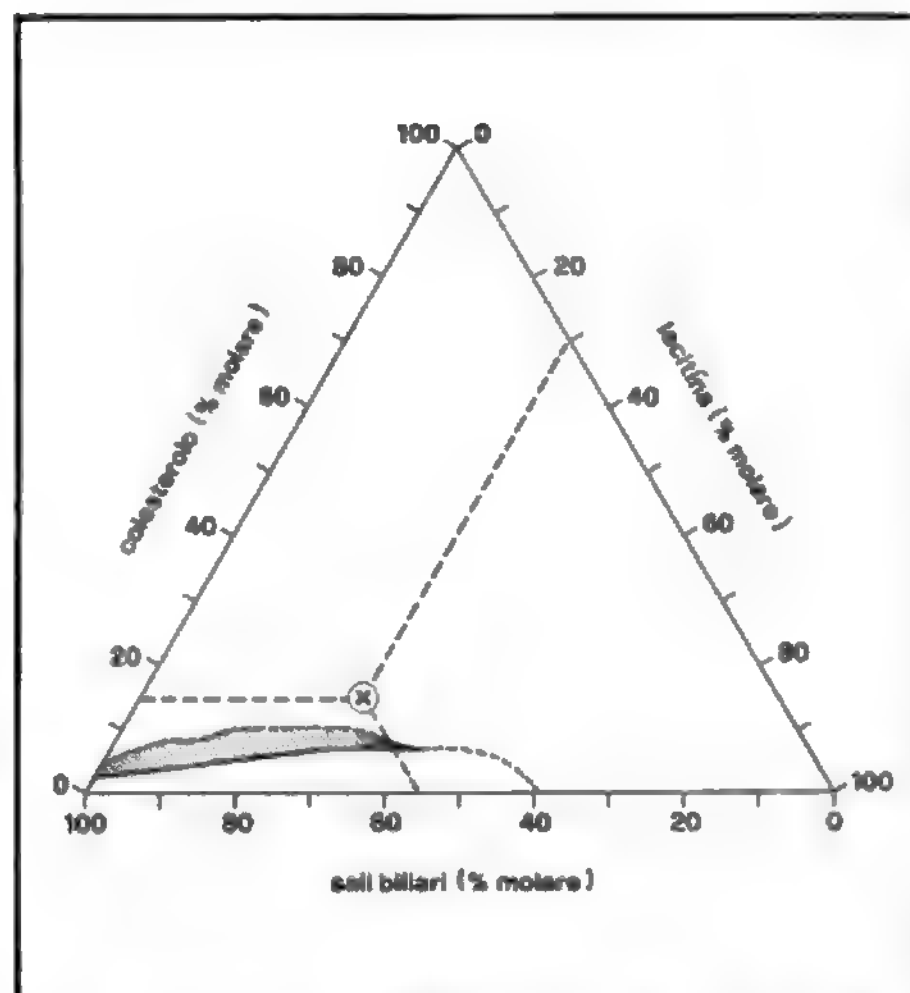



Fig. 2. Determinazione dell'indice di saturazione in colesterolo o CSI (*Cholesterol Saturation Index*). Diagramma a coordinate triangolari che permette di rappresentare mediante un singolo punto di intersezione (x) le concentrazioni biliari (in percentuale molare) di colesterolo, acidi biliari e lecitina. Ad es., nel punto (x) di questa figura, come nella maggior parte della superficie triangolare del diagramma, la bile contiene almeno due fasi: microcristalli di colesterolo e liquido micellare. Le varie concentrazioni compatibili con la fase di soluzione acquosa micellare limpida sono quelle che intercettano la piccola regione (*in basso a sinistra* nella figura) delimitata in alto dalla linea curva tratteggiata. I punti (x) che nel grafico cadono nell'area *in grigio* (compresa fra la suddetta linea curva tratteggiata e quella sottostante, continua) corrispondono a combinazioni di valori delle tre concentrazioni per i quali la bile è in una condizione metastabile supersatura che prelude alla precipitazione di cristalli di colesterolo e, quindi, a un variabile grado di torbidità ottica. (*Da Holzbach, 1983, ridisegnata*).

per effetto detergente. La micella mista ha struttura dimorfica: a «sfera» se la soluzione è ricca di sali biliari o a «disco» se è ricca di lecitina. Quest'ultima forma è più grande e capace di tenere in soluzione e trasportare una quantità maggiore di colesterolo (Müller, 1981). Il passaggio dall'una all'altra forma dipende dal rapporto molare acidi biliari/lecitina presente nella micella, ma può essere influenzato da altri costituenti della bile.

Da molti anni si è stabilito che la precipitazione di cristalli insolubili di colesterolo gioca un ruolo fondamentale nella litogenesi. Con l'uso del diagramma di coordinate triangolari di Admirand e Small (fig. 2) costituito coi dati derivanti da vari miscugli di acidi biliari-lecitina-colesterolo in soluzione acquosa al 90%, si può determinare in ogni data bile l'indice di saturazione del colesterolo. In seguito si è dimostrata una soprasaturazione transitoria (metastabilità) in queste soluzioni (Holzbach, 1983). Tuttavia la soprassaturazione del colesterolo è una causa necessaria ma non sufficiente per la formazione dei calcoli (Holzbach *et al.*, 1973). Un altro ruolo importante è svolto dalla cistifellea.

Ruolo della colecisti. – Nella colecisti avvengono gli stadi 3,4 e 5 della litogenesi.

La *nucleazione* è dovuta a vari fattori (agenti nucleanti) non tutti ben conosciuti. Nei modelli animali è preponderante l'azione delle glicoproteine della mucina (Lee *et al.*, 1981), ma nella bile di pazienti calcolotici è stato ipotizzato un potente agente nucleante non derivato dalla mucina (Friedman *et al.*, 1966). Oppure la nucleazione nella bile umana può dipendere piuttosto dalla inattivazione di un fattore antinucleante derivato dalle proteine della bile (Barker *et al.*, 1979). Microcristallizzazione e nucleazione producono ammassi analizzati al microscopio elettronico nei quali sono disposti in ordine casuale cristalli a tavoletta losangica di colesterolo (Osuga, 1970).

L'agglomerazione avviene anche nella colecisti con formazione di sferoliti (cristalli di colesterolo, muco, bilirubinato di calcio) e questo fenomeno è più evidente nelle cripte di Rokitansky-Aschoff. La presenza di bilirubinato di calcio nel centro di tutti i calcoli colesterolici spontanei dell'uomo e la sua assenza in una buona percentuale dei calcoli indotti dalla dieta nei modelli animali suggeriscono

TAB. I. ANORMALITÀ FISIOPATOLOGICHE, MECCANISMI E CAUSE DELLA COLELITIASI COLESTEROLICA

Anormalità	Meccanismo	Cause
I Eccessiva secrezione di colesterolo	Eccessiva sintesi o eccessiva assunzione di colesterolo	Obesità, iperlipoproteinemia tipo IV, terapia con clofibrato, dieta ipercalorica, assunzione massiva di colesterolo, estrogeni
II Ridotta secrezione degli acidi biliari	Deficienza della sintesi degli acidi biliari	Iperlipoproteinemia tipo 2 β, colestasi epatica cronica, cirrosi biliare primitiva, xantomatosi cerebro-tendinea
	Perdita eccessiva di acidi biliari nel tratto alimentare	Ileite regionale, resezione ampia dell'ileo, *bypass* ileale, fibrosi cistica con insufficienza pancreatica, assunzione di colestiramina
	Feedback «ipersensibile» degli acidi biliari	Fattori genetici (o acquisiti) in pazienti per altro normali (non obesi)
III Ridotta secrezione degli acidi biliari + eccessiva secrezione di colesterolo	Ignoto	Fattori genetici (o acquisiti) in obesi indiani Pima o in caucasici con modesta obesità
IV Anormalità della colecisti	Stasi e/o infezione	Colecistite (alitiasica e batterica), salmonellosi, vagotomia tronculare, feocromocitoma, altre colecistostasi, nutrizione parenterale totale

l'ipotesi che la precipitazione del bilirubinato sia l'evento iniziale della litogenesi umana.

A proposito del ruolo della colecisti nella c. si debbono tenere a mente altre considerazioni.

1. La colecisti è un serbatoio e come tale promuove la precipitazione del colesterolo, se la cristallizzazione del colesterolo *in vivo* è dipendente dal tempo come quella *in vitro*.

2. La normale stratificazione della bile nella colecisti, la concentrazione progressiva, la temperatura costante, l'occasionale *mixing* e l'abbondanza di muco sono tutti fatti che favoriscono la litogenesi.

3. L'alterata contrattilità della colecisti provoca una sequestrazione di acidi biliari con diminuzione del *pool*, donde soprasaturazione del colesterolo. Questo s'osserva fisiologicamente nella fase intercibale e nel digiuno (Meltzger *et al.*, 1973) e in vari stati patologici di ipotonia della colecisti.

4. Normalmente la cistifellea assorbe una piccola quantità di acidi biliari e di lecitina nella cavia. L'infiammazione aumenta questo tasso (3% nel tempo di un'ora) e induce l'idrolisi della lecitina a lisolecitina, quest'ultima più assorbibile e meno efficace nell'assicurare la solubilità del colesterolo.

Le variazioni nei valori di secrezione dei tre principali lipidi sono la principale via attraverso la quale la bile può diventare soprasatura di colesterolo. Queste variazioni sono le seguenti: 1) aumento della secrezione biliare del colesterolo, 2) diminuzione della secrezione degli acidi biliari-lecitina, 3) aumento della secrezione del colesterolo + diminuzione della secrezione degli acidi biliari. In un quarto gruppo il meccanismo patogenetico non è legato ad una alterata secrezione dei lipidi biliari, ma è interamente extraepatico e dovuto alla alterata funzione secretoria e motoria della cistifellea (stasi e infezione).

Queste anormalità e questi meccanismi, che spiegano le cause della c. in varie contingenze morbose, sono schematizzati nella tab. I.

Colelitiasi pigmentaria

Colelitiasi pigmentaria del Mondo Occidentale. – La frequenza è dipendente dall'età, è più comune nel VI-VII decennio ed è meno influenzata dal sesso e da fattori genetici. Nel Mondo Occidentale rappresenta il 25-30% del totale della c. Poiché la bilirubina dei sali di calcio analizzati nel calcolo è del tipo non coniugato, mentre quella della bile è quasi tutta coniugata e la bilirubina non coniugata è poco solubile in acqua, è chiaro che la concentrazione di quest'ultima nella bile dei pazienti portatori di calcoli pigmentari ha importanza nella patogenesi di questi ultimi. Da ciò emerge il concetto di saturazione e soprasaturazione della bile con bilirubina non coniugata (UCB) (*UnConjugated Bilirubin*). La UCB può essere infatti in eccesso, cioè eccedente la capacità del «sistema di solubilizzazione».

Quest'ultimo è determinato dal pH, implica correlazioni tra UCB e micelle dei lipidi biliari e con le glicoproteine del muco contenuto nella bile oltre che con il flusso dei sali biliari (Schull *et al.*, 1977).

Altro fattore che potrebbe avere importanza nella precipitazione della bilirubina è l'aumento della concentrazione della bilirubina monoglucuronide, meno solubile, rispetto alla diglucuronide, più solubile (Duvaldestin *et al.*, 1980). Ciò è peraltro contraddetto dai casi di sindrome di Gilbert, nei quali c'è un aumento notevole del monoconiugato (dato il precipuo disturbo della coniugazione), ma nessuna particolare suscettibilità alla litiasi pigmentaria.

Anche la disfunzione motoria della colecisti può avere il suo peso nella patogenesi della c. pigmentaria. Lo svuotamento incompleto della cistifellea aumenta la concentrazione della bile residua con abbassamento del pH intraluminale e con prolungato contatto e interazione tra bile e mucoproteine della parete.

Esistono tre condizioni cliniche nelle quali la frequenza della c. pigmentaria è molto maggiore di quella della popolazione normale: gli stati emolitici, la cirrosi epatica e la vecchiaia. Nella prima condizione clinica, e principalmente nell'anemia a cellule falciformi, l'aumento delle bilirubine nella bile dipende da una ipersecrezione epatica di bilirubina, che nel 97% è coniugata e che raggiunge un valore anche 10 volte quello normale se l'emolisi è marcata e persistente.

Nella cirrosi epatica l'etiopatogenesi della c. pigmentaria si basa su: 1) aumento moderato della UCB nella bile associato alla emolisi; 2) diminuita secrezione degli acidi biliari; 3) inadeguatezza nutrizionale: effetto litogeno esplicato da diete povere di proteine e di grassi (Matsushiro *et al.*, 1977). Nell'età avanzata (soggetti sani) si avrebbe o una concentrazione eccessiva (soprasaturante) di UCB o una idrolisi enzimatica, non batterica, della bilirubina coniugata con produzione di UCB o ambedue questi processi.

Colelitiasi pigmentaria dell'Estremo Oriente. – Mentre la c. pigmentaria «occidentale» ha la sua base patogenetica in un'alterazione metabolica, la calcolosi pigmentaria dell'Estremo Oriente l'ha in un'infezione batterica successiva a varie parassitosi del tratto biliare o comunque a una stasi duttale e/o ostruzione dell'Oddi. La forma classica di c. orientale, legata alle parassitosi (calcoli di pigmento-calcio), è in via di diminuzione, mentre cresce la forma pigmentaria pura analoga a quella occidentale e le profonde modificazioni della dieta in senso occidentale fanno crescere anche la frequenza della c. colesterolica.

Molto più chiara della patogenesi della c. pigmentaria «pura» è quella della c. pigmento-calcica nei pazienti con bile infetta e/o albero biliare infestato: il tasso di UCB e dei monoconiugati è infatti in questo caso enormemente aumentato. Ciò è dovuto alla presenza di β-glucuronidasi lisosomali batteriche che idrolizzano i coniugati di bilirubina in bilirubina libera e acido glucuronico (Maki *et al.*, 1966). Il calcio biliare si unisce alla bilirubina libera formando bilirubinato di calcio. L'acido glucarico, un inibitore di questi enzimi, è normalmente presente nella bile, ma la sua azione è sopraffatta dalla rapida idrolisi batterica.

Diagnosi strumentale

Ecotomografia

L'introduzione routinaria nella pratica clinica dell'ecotomografia (v. ULTRASUONI, XV, 1069; FEGATO E VIE BILIARI*) ha reso possibile per la sua maneggevolezza, praticità d'impiego e non invasività uno *screening*, già a livello di medico di base, ben tollerato e favorevolmente accettato dal paziente.

La precisione diagnostica di questa metodica è legata a tre fattori: presenza, o meno, di gas intestinali (che disturbano l'esame); qualità di definizione dell'apparecchio usato (che è andata migliorando notevolmente con le macchine dell'ultima generazione); capacità interpretative dell'operatore. Globalmente comunque i risultati di tale metodica nelle diagnosi della c. possono considerarsi buoni, data la posizione anatomica del viscere e la facile interpretazione delle immagini dei calcoli, che consistono in genere in un'area anecogena con cono d'ombra acustico posteriore. Per quanto riguarda la via biliare extraepatica, buoni risultati si hanno nell'esplorazione del coledoco alto e intermedio, mentre si incontrano notevoli difficoltà nell'esplorazione del coledoco nella sua porzione terminale, data la posizione profonda e la vicinanza di numerose strutture complesse. Per quanto riguarda le vie biliari intraepatiche,

la visualizzazione è possibile solo in caso di dilatazione, che quando presente è generalmente espressione di un'ostruzione biliare a valle.

Tomografia assiale computerizzata

Questa tecnica non è nella c. un esame di primo impiego, ma va riservata ai casi con ittero grave, ove l'ecotomografia abbia lasciato dubbi sulla causa dell'ostruzione e non sia, dati i valori di bilirubinemia, possibile effettuare una colangiografia perfusionale. Con la T.A.C. è comunque possibile evidenziare formazioni litiasiche a carico del coledoco terminale (fig. 3) e di tutta la via biliare e si possono inoltre escludere neoformazioni del pancreas e della via biliare principale.

Colangiografia percutanea transepatica

Già nel 1937 furono effettuati i primi esami colangiografici per via percutanea transepatica, che furono abbandonati, in seguito, per l'alta incidenza di complicanze legate all'uso di uno strumentario inadatto. Dal 1974 ad oggi, con l'avvento dell'ago di Chiba, in presenza di ittero franco con stasi biliare documentata ecotomograficamente da dilatazione delle vie biliari intraepatiche, la colangiografia percutanea transepatica (PTHC: *Percutaneous Transhepatic Cholangiography*) è divenuta una metodica di più largo impiego (fig. 4). Infatti, pur essendo indubbiamente una tecnica invasiva e spesso mal tollerata dal paziente, la PTHC permette sia una diagnosi soddisfacente, evidenziando la sede, l'entità e la natura dell'ostruzione, sia l'eventuale attuazione di misure terapeutiche, come il posizionamento di un drenaggio transepatico della via biliare a monte dell'ostruzione. V. COLANGIOGRAFIA*.

Questo è indicato, nella litiasi biliare, solo in presenza di valori di bilirubinemia superiori a 10 mg/100 ml, poiché in questi casi non è possibile l'evidenziazione dell'albero biliare con la colangiografia perfusionale. Inoltre, la possibilità di posizionare un drenaggio evita l'incremento dell'ittero in fase preoperatoria, nonché la conseguente sofferenza del parenchima epatico, i problemi di sanguinamento intraoperatorio, e la compromissione della tenuta delle suture. Nei casi in cui sia stato messo in posto in fase preoperatoria un drenaggio percutaneo, questo potrà essere mantenuto nel decorso postoperatorio allo scopo di detendere la via biliare ed evitare quindi ipertensione a carico delle eventuali suture.

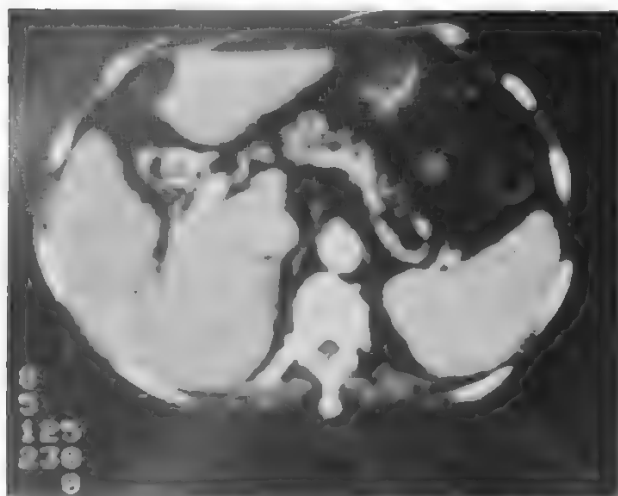



Fig. 3. Tomografia assiale computerizzata (T.A.C.): formazioni litiasiche della via biliare principale. (*Osservazione Valle*).

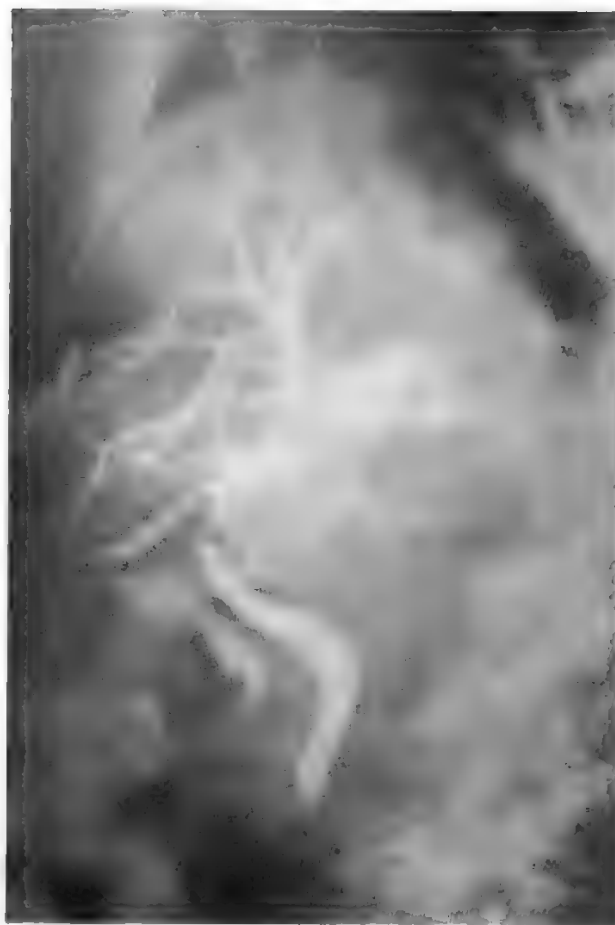



Fig. 4. Colangiografia percutanea transepatica (PTHC). Si evidenziano formazioni litiasiche a carico del coledoco terminale con dilatazione delle vie biliari intraepatiche. (*Osservazione Valle*).

Colangiopancreatografia retrograda endoscopica

L'esame in questo caso è effettuato per via endoscopica (duodenoscopio a visione laterale) incannulando la papilla di Vater e iniettando mezzo di contrasto così da visualizzare la via biliare principale dal basso fino alla sede della ostruzione litiasica, se questa è completa, o totalmente in caso contrario. Tale metodica permette la visualizzazione del dotto pancreatico e la visione diretta della papilla così da poter escludere, nei casi dubbi, una patologia di tali strutture. V. COLANGIOGRAFIA*.

Indagini con radioisotopi

Le metodiche diagnostiche di medicina nucleare hanno avuto un nuovo impulso verso la metà degli anni '70 con l'avvento delle camere a scintillazione dinamica e delle sostanze marcate con ^{99m}Tc, tra cui la più usata è l'ac. imidodiacetico (HIDA) ed i suoi derivati. I vantaggi di tali metodiche, la cui utilità diagnostica non è limitata alla sola c., ma si estende anche ad altre forme ostruttive delle vie biliari, sono riconducibili: alla piccola quantità di tracciante radioattivo utilizzato; alla possibilità di eseguire un'osservazione a medio e lungo termine; alla possibilità di attua-

zione dell'esame con valori di bilirubinemia fino a 15-30 mg/100 ml; alla possibilità di effettuare un controllo minutato dell'escrezione del tracciante, così da poter distinguere un ittero di natura epatocellulare da un ittero ostruttivo.

Coledocoscopia perorale transduodenoscopica

Introdotto nella pratica clinica da circa 10 anni, questo esame endoscopico si effettua introducendo un coledocoscopio flessibile di ridottissime dimensioni all'interno di un duodenoscopio. Con tale metodica è possibile osservare direttamente la via biliare principale e, quindi, diagnosticare la sede e la natura, non solo litiasica, dell'ostruzione.

Tale metodica diagnostica non ha a tutt'oggi un'ampia diffusione, fra l'altro per gli alti costi delle apparecchiature necessarie.

Diagnostica intraoperatoria

Negli ultimi anni, alla colangiografia intraoperatoria, utilizzata ormai di routine per il controllo della via biliare in corso di colecistectomia, si sono affiancate metodiche diagnostiche che vanno sempre più diffondendosi per la loro praticità ed innocuità.

L'*ecografia intraoperatoria*, introdotta da Schlegel nel 1961 utilizzando un ecografo con *display A mode*, ha avuto un nuovo e più valido impulso alla fine degli anni '70, con l'avvento delle apparecchiature in *B mode*.

Non sembra tuttavia probabile che questa metodica possa soppiantare l'uso della colangiografia intraoperatoria, poiché non permette la visualizzazione di lesioni anatomiche o funzionali a livello papillare, pur risultando un utile complemento per la ricerca di formazioni litiasiche intraepatiche e per il necessario controllo dopo la loro rimozione.

La coledocoscopia intraoperatoria, introdotta da Bakes nel 1930, ha avuto in questi ultimi anni un nuovo impulso con l'introduzione di coledocoscopi flessibili a fibre ottiche. La metodica permette la visione diretta dell'albero biliare intra- ed extraepatico, offrendo indicazioni sulla sede e la natura, litiasica o non, delle lesioni presenti. Con questa tecnica è possibile, inoltre, eseguire direttamente la rimozione di alcune formazioni calcolose.

V. anche: FEGATO E VIE BILIARI*; ULTRASUONI (XV, 1069).

Terapia medica

Indicazioni e controindicazioni della chenoterapia

In questi ultimi anni è stato accertato che l'ac. chenodesossicolico (CDCA) e un 7-beta-epimero da esso sintetizzato, l'ac. ursodesossicolico (UDCA) sono ambedue attivi nella dissoluzione dei calcoli di colesterolo, questo evento essendo in relazione con la riduzione della saturazione del colesterolo nella bile indotta dalla somministrazione orale di questi acidi biliari (Danzinger *et al.*, 1972; 1973).

Le indicazioni della terapia dissolutoria (chenoterapia) sono in realtà molto ristrette, così che soltanto il 10-20% della totalità degli affetti da c. può considerarsi candidato con speranza di successo a questo trattamento. Quest'ultimo si presuppone infatti non efficace nei pazienti con: calcoli radiopachi (calcificati), calcoli anche trasparenti, ma pigmentari, calcoli grossi, colecisti non-funzionante o esclusa per ostruzione del cistico, obesità estrema. Controindicazioni relative sono: l'obesità moderata o media, la coledocolitiasi, le epatopatie croniche, le malattie intestinali croniche, le condizioni bilio-pancreatiche acute (colecistite, pancreatite, colangite) che consigliano una rapida soluzione chirurgica. Se come affermano alcuni AA. (Carey e O'Donovan, 1984) si escludono dai candidati anche gli affetti da c. asintomatica, i pazienti più adatti alla terapia medica sarebbero quelli con sintomatologia dolorosa insistente e insopportabile che siano a rischio chirurgico ovvero rifiutino l'intervento, pazienti che peraltro sono spesso in una fascia d'età (60-65 anni ed oltre) nella quale sono probabili una colecisti esclusa e/o una litiasi epatocoledocica e/o pigmentaria (McSherry, 1981), condizioni queste che d'altra parte controindicano la chenoterapia.

La dose consigliata per il CDCA è di 15 mg/kg/*die*, quella dell'UDCA è 10 mg/kg/*die*. La somministrazione al momento di coricarsi è ottimale perché aumenta l'efficacia della terapia (Mandgal *et al.*, 1979).

Anche nei candidati ideali, l'efficacia, calcolata sulla percentuale della dissoluzione completa del o dei calcoli, è bassa (25-30%). La chenoterapia è d'altro canto gravata da un'alta frequenza di recidiva dopo dissoluzione completa: circa il 50% dopo 5-7 anni. Durante il trattamento può verificarsi una calcificazione dei calcoli che non era presente all'inizio e che arresta l'azione dei farmaci.

V. CHENODESOSSICOLICO E URSODESOSSICOLICO ACIDI*; COLECISTITE*.

Complicazioni e potenziale tossicità della chenoterapia

Nonostante i risultati del *National Cooperative Gallstone Study* (NCGS; Schoenfield *et al.*, 1981; McSherry, 1981) e di innumerevoli esperimenti clinici controllati e no, eseguiti in tutto il mondo, non si è data ancora una definitiva risposta alla domanda: quanto è innocua la terapia con CDCA e UDCA?

È nota l'alta frequenza (25-50%) della diarrea dose-dipendente nel trattamento con CDCA. Questo effetto collaterale indesiderato è causa di sospensione della cura nell'1-2% dei pazienti trattati con la dose ottimale. Invece con l'UDCA la diarrea non viene praticamente mai osservata e tantomeno è invalidante.

L'epatotossicità del CDCA provata negli animali portò negli U.S.A. alla sospensione dell'uso di questo acido biliare nell'uomo. La sperimentazione più recente sembra escludere nell'uomo un danno epatico istologicamente accertabile del tipo di quelle lesioni colestatiche osservate negli animali. Tuttavia dallo studio NCGS è stato riportato nei pazienti trattati con CDCA un aumento del 10% e più del colesterolo del siero trasportato nelle lipoproteine di bassa densità (LDL) e una ipertransaminasemia nel 30-40% dei casi. Questo reperto di laboratorio è probabilmente in relazione con la deficitaria solfatazione dell'ac. litocolico nella bile (Marks *et al.*, 1981) responsabile forse di più gravi perturbazioni biochimiche e lesioni epatiche. Non è accertato quanto l'ipertransaminasemia e l'ipercolesterolemia LDL siano dose-dipendenti, ma sono sicuramente legate alla durata della cura. Per quanto nei pazienti trattati con UDCA non si sia osservata ipertransaminasemia né elevazione del colesterolo LDL, non essendo ancora stabilita la tossicità nel tempo della chenoterapia, questa non deve essere prolungata oltre i due anni. Questa limitazione mantiene immutata l'alta frequenza della recidiva. Sembra comunque che l'UDCA sia più efficace del CDCA e che, oltre alla molto minore tendenza a suscitare diarrea, sia soprattutto meno epatotossico (Tint *et al.*, 1982).

Sono in corso ricerche per definire l'efficacia di un trattamento post-dissolutorio che diminuisca il rischio della recidiva (dieta ad alto residuo?) e ovviamente studi rivolti alla scoperta di nuovi farmaci più efficaci e più innocui (ac. 7-cheno-litocolico?).

Terapia chirurgico-strumentale

Nel 1973, Demling e Classen effettuavano la prima *sfinterotomia endoscopica* mediante duodenoscopio a vi-

sione laterale con papillotomo da loro ideato. Quest'ultimo era costituito da un catetere in plastica con filo d'ansa che mediante diatermia ad alta frequenza funzionava da lama.

Nella maggior parte dei casi, dopo sfinterotomia endoscopica le formazioni litiasiche vengono espulse spontaneamente. Qualora ciò non avvenga è possibile estrarle mediante cestello di Dormia o frantumarle con ultrasuoni. È importante sottolineare la possibilità di attuazione di tale metodica anche in pazienti gastroresecati secondo la tecnica Billroth II, poiché proprio in questi casi l'intervento chirurgico è spesso complicato da difficoltà tecniche.

Indicazione stretta alla sfinterotomia endoscopica è la litiasi residua dell'epatocoledoco in pazienti ad alto rischio chirurgico o con età superiore ai 70 anni, mentre esiste un'indicazione soltanto generica nei casi di litiasi epatocoledocica o di stenosi papillare benigna.

Controindicazioni alla sfinterotomia endoscopica sono: le alterazioni del sistema emocoagulativo; le stenosi lunghe della via biliare distale; le stenosi del tratto prossimale della via biliare principale.

Le complicanze precoci della sfinterotomia endoscopica sono in larga parte sovrapponibili a quelle osservate nella papillosfinterotomia chirurgica, ovvero: emorragia (da lesione dell'arteria retroduodenale); pancreatite acuta; perforazione della via biliare principale; colangite; incarceramento del cestello di Dormia. L'unica complicanza tardiva è la stenosi papillare.

La principale critica mossa a questa tecnica è la necessità di sezionare *in toto* o in parte lo sfintere di Oddi, sopprimendone o comunque alterandone la funzione in tutti i casi di litiasi epatocoledocica, anche in assenza di patologia sfinteriale associata.

È in fase di sperimentazione e di applicazione la litotrissia extracorporea a onde d'urto (ESWL: *Extracorporeal Shock-Waves Lithotripsy*) nella litiasi biliare, metodica già da alcuni anni utilizzata con ottimi risultati per il trattamento dell'urolitiasi (v.). Le caratteristiche anatomiche e fisiopatologiche del sistema biliare pongono però alcune riserve sull'impiego della litotrissia extracorporea a onde d'urto (v.*) nella terapia della c. e precisamente:

a) possibilità di impilamento dei frammenti del calcolo nella via biliare principale con trasformazione di una c. in coledocolitiasi, che imporrebbe una sfinterotomia endoscopica con tutti i rischi a essa connessi;

b) impossibilità di effettuare il trattamento in pazienti con quadro radiologico di «colecisti esclusa» per fenomeni flogistici a carico del dotto cistico, poiché l'esiguità del calibro di quest'ultimo impedirebbe il passaggio delle formazioni microlitiasiche dalla colecisti al coledoco con successiva espulsione in duodeno;

c) dopo trattamento con litotrissia non si avrebbero informazioni sulle lesioni a carico della mucosa colecistica provocate dal decubito del calcolo (metaplasie, sclerosi, etc.).

Nella litotrissia comunque occorre: *a*) impiegare litotritori *ad hoc* con sistema di puntamento a ultrasuoni e non a raggi X; *b*) trattare calcoli radiotrasparenti singoli, di diametro non superiore a 30 mm; *c*) associare prima e dopo ac. ursodesossicolico e/o chenodesossicolico (Podda, 1989).

In conclusione, si può affermare che il trattamento elettivo della c. è tutt'oggi chirurgico (v. COLELITIASI [IV, 394]; FEGATO E VIE BILIARI [VI, 1376]), in quanto la terapia medica, quella endoscopica e la litotrissia extracorporea hanno indicazione solo in un ristretto gruppo di pazienti selezionati.

Bibliografia

Admiral W. H., Small D. M., *J. Clin. Invest.*, 1968, **47**, 1043.
Bar-Meir S. *et al.*, *Gastrointest. Endosc.*, 1987, **33** (1), 13.
Carey M. C., O'Donovan M. A., *Gallstone Disease: Current Concept on the Epidemiology, Pathogenesis & Management*, in *Harrison's Principles of Internal Medicine-Update V*, 1984, McGraw-Hill, New York.
Classen M., *Med. Tribune*, 1973, **27**, 1.
Classen M., Schreiber H. W., *Malattie delle vie biliari*, 1983, Il Pensiero Scientifico, Roma.
Classen M. *et al.*, *Med. Wschr.*, 1974, **33**, 496.
Cotton B. P., *Br. J. Surg.*, 1980, **67**, 1.
Cronan J. J. *et al.*, *J. Radiol.*, 1983, **146**, 467.
Danzinger R. G. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1972, **286**, 1.
Danzinger R. G. *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 1973, **52**, 1809.
Gross B. H. *et al.*, *Radiology*, 1983, **146**, 471.
Holzbach R. T., *Pathogenesis & Medical Treatment of Gallstones*, in Sleisenger M. H., Fordtrand J. S., *Gastrointestinal Disease*, 3 ed., 1983, Saunders, Philadelphia.
Holzbach R. T. *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 1973, **53**, 1467.
Marks J. W. *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 1981, **68**, 1190.
Maudgal D. P. *et al.*, *Br. Med. J.*, 1979, **1**, 922.
McSherry C. K., *Ann. Intern. Med.*, 1981, **95**, 379.
Muller K., *Biochemistry*, 1981, **20**, 404.
Nakayama T. *et al.*, *Gastroenterol.*, 1978, **74**, 554.
Oselladore D. *et al.*, *Atti Soc. It. Chir. 89 Cong. 1987*, 139.
Rovati V., Ceriani V., Tagliabue G., *PTC e PTBD*, 1980, La Nuova Libraria, Milano.
Schoenfield L. J. *et al.*, *Ann. Intern. Med.*, 1981, **95**, 257.
Spiro H. M., *Gastroenterologia clinica*, 1989, UTET, Torino.
Tint G. S. *et al.*, *Ann. Intern. Med.*, 1982, **97**, 351.
Viceconte G. *et al.*, *Atti Soc. It. Chir. 86 Cong. 1984*, 375.
Zimmon D. S., *The Management of Common Duct Stones*, in Stollerman G. H. *et al.*, eds., *Advances in Internal Medicine*, 1986, **31**, 379.

CESARE DE SANCTIS E MARIO VALLE

COLERA [v. vol. IV, col. 401]

Etiologia

Il colera viene causato dai ceppi di *Vibrio cholerae* del gruppo O1, e cioè ceppi agglutinati dall'antisiero specifico contro l'antigene somatico O1 (anti-Ogawa, anti-Inaba). Le altre specie di vibrioni non vengono più chiamate «NAG» (non agglutinabili) ma distinte, in base ai loro caratteri biochimici e antigenici, in alcune specie patogene per l'uomo e in altre non patogene per l'uomo e che crescono in acque salmastre, denominate, queste ultime, «vibrioni marini». Dal *V. cholerae* del gruppo O1 va distinto il *V. cholerae* gruppo «non O1», capace di dare diarrea, sepsi, infezione delle ferite e dell'orecchio nell'uomo, ma non il c. grave, essendo privo della capacità di formare il coleragen. Tra le altre specie di vibrioni patogeni per l'uomo troviamo: *V. alginolyticus*, *V. damsela*, *V. fluvialis*, *V. furnissii*, *V. hollisae*, *V. metschnikovii*, *V. mimicus*, *V. parahaemolyticus*, *V. vulnificus*.

Tra le prove biochimiche oggi usate per distinguere *V. cholerae* dagli altri vibrioni ricorderemo la produzione di indolo (99%), di arginindiidrolasi (0%), di lisindecarbossilasi (99%), di ornitindecarbossilasi (99%); la fermentazione di L-arabinoso (0%), di D-mannitolo (99%), di sucroso (100%); la produzione di ossidasi (100%), la crescita in brodo nutritivo senza aggiunta di NaCl (100%), la crescita in brodo con 8% NaCl (1%). Tra parentesi è indicata la frequenza percentuale dei ceppi di *V. cholerae* che presentano il carattere indicato.

Epidemiologia

Dopo il 1973, in Italia è stata identificata un'ulteriore piccola epidemia nel 1979 a Cagliari, con 6 casi. Nel resto del mondo si è avuta negli ultimi 15 anni una prevalenza di casi in Africa, dove ora il c. è endemico, rispetto all'Asia. Anche l'America è stata interessata dalla 7ª pandemia e, dal 1978 al 1987, 40 casi di infezione da *V. cholerae* sono stati registrati nel Texas e nella Louisiana. In India, la varietà *El Tor* aveva soppiantato i ceppi di *V. cholerae* classico, ma questi sono ricomparsi recentemente a partire dal 1983 in alcune regioni indiane e hanno dimostrato una più accentuata patogenicità. Degna di nota è l'osservazione che, nelle

zone endemiche, il c. predomina tra i bambini di 1-5 anni, mentre nel corso delle epidemie sono colpite tutte le età (in Italia, nella epidemia del 1973, si ammalarono con netta prevalenza gli adulti).

Una condizione di portatore cronico a livello della colecisti è stata confermata in una piccola quota di pazienti anziani convalescenti di c. In alcuni casi essi eliminano vibrioni anche per diversi anni. L'ipotesi più plausibile per spiegare la persistenza endemica del c. in una determinata regione è appunto l'esistenza di portatori cronici di vibrioni colerici a livello colecistico o intestinale alto. Nei periodi interepidemici il vibrione, per diversi mesi, scompare dall'acqua e dagli alimenti; non esistono serbatoi animali dell'infezione; negativi sono anche gli esami sui tamponi rettali di popolazioni umane.

Si deve ritenere che, se i vibrioni sono sequestrati nella cistifellea o nell'intestino tenue, essi non si ritrovano nelle feci poiché le condizioni di acidità del colon li uccidono. Pertanto, il portatore può essere inapparente e diventare manifesto solo se un purgante adeguato provoca scariche alvine alcaline, oppure se si preleva direttamente con sondino il contenuto del tenue.

Un'ipotesi alternativa per spiegare l'endemia colerica è una relativamente frequente conversione di *V. cholerae* apatogeni di gruppo non O1, relativamente diffusi in natura, in vibrioni patogeni, produttori di coleragen.

Patogenesi

L'enterotossina di *V. cholerae* è una proteina di p. m. 84.000 formata da 2 subunità A: A1, che stimola l'azione dell'adenilatociclasi e A2, che lega con legame disulfidrilico A1 alle 5 subunità B disposte a corona (fig. 1). Le subunità B (p. m. 11.500) aderiscono al recettore gangliosidico specifico G1 degli enterociti. L'attivazione dell'adenilatociclasi da parte della subunità A1 fa aumentare i livelli dell'AMP ciclico e causa l'ipersecrezione di acqua e sali nel lume intestinale.

Oltre il coleragen è stata individuata in ceppi di *V. cholerae*, sia dotati che privi di coleragen, una seconda enterotossina stabile al calore, positiva al test sul topino neonato.

Profilassi

I vaccini per il c. inattivati trovano ormai scarse applicazioni dato il loro effetto limitato e transitorio. La loro maggiore utilità risulta nel soddisfare i criteri richiesti dai servizi sanitari di alcuni Paesi per il visto d'entrata. A tale scopo è sufficiente una sola dose. Gli effetti collaterali sono assai ridotti.

Si sta studiando la possibilità di impiego di vaccini più potenti, in grado di assicurare una protezione più prolungata, di almeno 2 anni, analoga a quella data dall'infezione naturale. A questo scopo vengono controllati vaccini inattivati, somministrati con adiuvante di alluminio fosfato, e tossoidi derivati dal coleragen: ad es., tossina inattivata con formalina o glutaraldeide o la subunità B integra. Ci si indirizza, inoltre, verso la vaccinazione *per os* con ceppi attenuati, dotati di chemiotassi positiva per l'epitelio intestinale, di fattore di adesione, ma che non producono l'intera molecola di enterotossina.

Vibrio cholerae

coleragen AB5 → coleragen AB5 + coleragenoide B5

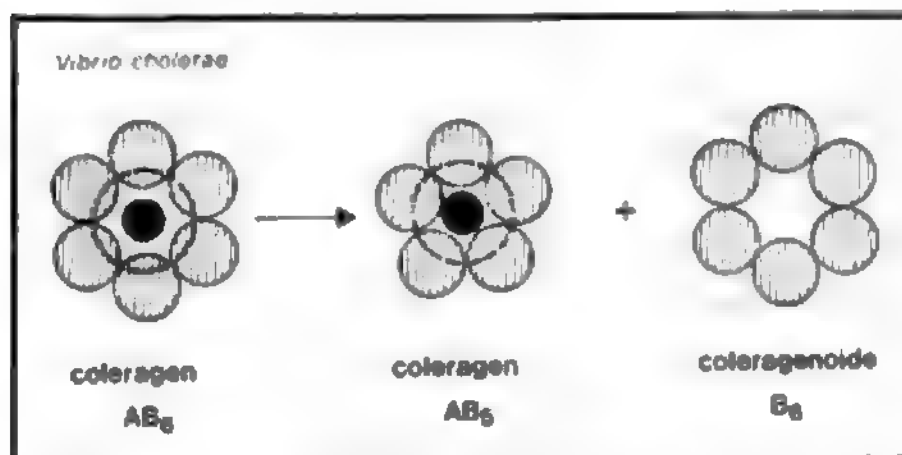



Fig. 1. Modello della struttura dell'enterotossina colerica (AB_5), composta da cinque subunità. (*Da Greenough, modificata e ridisegnata*).

V. cholerae è sensibile alle tetracicline, al cotrimoxazolo, al cloramfenicolo, alla gentamicina, al furazolidone, ai chinolonici. La chemioprofilassi di massa con i sulfamidici ad azione prolungata (sulfadossina: Fanasil®) è oggi ritenuta poco opportuna, per il rischio non indifferente di reazioni allergiche, anche gravi.

Nei bambini va data la preferenza alla somministrazione di furazolidone o di cotrimoxazolo, mentre trova controindicazioni l'impiego delle tetracicline.

Bibliografia

Angioni G., *Giorn. Mal. Infett. Parassit.*, 1980, **32**, 307.
Carpenter C. C. J., in Braunwald E., Isselbacher K. J. *et al.* eds., *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 1987, 11 ed., McGraw-Hill, New York, p. 618.
Farmer J. J. III, Hickman-Brenner F. W., Kelly M. T., in Lennette E. H. ed., *Manual of Clinical Microbiology*, 1985, 4 ed. Amer. Soc. Microbiology, Washington, p. 285.
Finkelstein R. A., *Prog. Clin. Biol. Res.*, 1980, **47**, 133.
Greenough W. B. III, in Mandell G. L., Douglas R. G., Bennett J. E. eds., *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 1985, 2 ed., Wiley, New York, p. 1208.
Kaper J. B., Moseley S. L., Falkow S., *Infect. Immunol.*, 1981, **32**, 661.
Morris J. G., Black R. E., *N. Engl. J. Med.*, 1985, **312**, 343.

SERGIO PAULUZZI

COLESTEROLEMIA:

v. LIPEMIA (VIII, 2067); COLESTEROLO*.

COLESTEROLO [v. vol. IV, col. 434]

Trasporto del colesterolo nel sangue

Colesterolo e colesteridi, insieme a fosfolipidi e trigliceridi, sono veicolati in un mezzo acquoso, quale il sangue, in complessi lipoproteici, in cui uno strato di componenti idrofili (protidi, fosfolipidi, c.) circonda un nucleo apolare costituito da trigliceridi e colesteridi. In base al loro contenuto lipidico, e pertanto alla loro densità, le lipoproteine sono suddivise in 4 classi principali: chilomicroni, lipoproteine a densità molto bassa (VLDL: *Very Low Density Lipoproteins*), lipoproteine a bassa densità (LDL: *Low Density Lipoproteins*) e lipoproteine ad alta densità (HDL: *High Density Lipoproteins*). La frazione proteica è costituita da una o più proteine (apolipoprotidi) di tipo diverso (apo-A, apo-B, apo-C, apo-D, apo-E) in concentrazione variabile. Le apolipoproteine non sono solo componenti strutturali, ma svolgono anche altre funzioni: alcune (apo-AI e apo-CII) sono attivatori di enzimi, altre (apo-B e apo-E) contengono i siti di legame per i recettori di membrana, altre ancora (apo-D) promuovono lo scambio non enzimatico di lipidi tra lipoproteine di classi diverse.

I chilomicroni sono sintetizzati dagli enterociti e secreti nella linfa. Vettori del c. assorbito dal lume intestinale, circolando nel sangue aggiungono all'apo-B, indispensabile alla loro secrezione, altre apolipoproteine (apo-C e apo-E). I trigliceridi, loro principali componenti, vengono rapidamente idrolizzati da una lipoprotidelipasi dell'endotelio vasale particolarmente attiva nel tessuto adiposo, muscolatura scheletrica e cardiaca, polmone e ghiandole mammarie secernenti, fornendo così acidi grassi ai tessuti. Dai chilomicroni sono ceduti alle HDL fosfolipidi e c.; all'inverso, passano dalle HDL ai chilomicroni colesteridi. Hanno così origine i residui dei chilomicroni di volume più ridotto.

Le VLDL sono sintetizzate dal fegato e da questo immesse direttamente nel sangue. Molto più piccole dei chi-

lomicroni, contengono in proporzione più protidi (apo-B, apo-C e apo-E), colesteridi, c. e fosfolipidi, e meno trigliceridi. Sono anch'esse substrato della lipoproteinalipasi endoteliale negli stessi tessuti ricordati a proposito dei chilomicroni. Perduti i trigliceridi e i protidi apo-C e apo-E e addizionate di altri colesteridi, si trasformano nelle LDL, caratterizzate, nel nucleo, dal prevalere di esteri del c. e, in superficie, dall'unico tipo di protide apo-B. La loro funzione consiste nel cedere c. e colesteridi al fegato e ai tessuti periferici. Se la trasformazione non è completa, dalle VLDL originano i residui delle VLDL. Vi sono prove che le LDL si possono formare anche direttamente nel fegato.

Le HDL, le più piccole lipoproteine plasmatiche, sono sintetizzate e secrete in forma non matura (HDL nascenti) dal fegato e dall'intestino; in parte originano anche dal catabolismo dei chilomicroni o si formano *ex novo* nel plasma dall'associazione dei precursori apo-A, fosfolipidi e c. Hanno l'aspetto di un disco appiattito a doppio strato; rapidamente acquistano altro c. libero e altri protidi (apo-C e apo-E). Per catalisi di un enzima di origine epatica secreto nel sangue (lecitina: colesteroloaciltransferasi), i fosfolipidi e il c. sono trasformati in lisolecitine e colesteridi; i colesteridi si portano all'interno del doppio strato lipidico, mentre le lisolecitine passano alla sieroalbumina. Continuando il processo, il nucleo si ingrandisce e le HDL assumono forma sferica. Per interazione con altre classi di lipoproteine, le HDL determinano interscambi di grande interesse per il trasporto dei lipidi: ai chilomicroni cedono apo-CII, attivatore della lipoproteinalipasi endoteliale, apo-CI, che impedisce la rimozione prematura dei residui di chilomicroni dal circolo, e apo-E, attraverso cui i residui si legano ai recettori degli epatociti. A loro volta, le HDL ricevono fosfolipidi e c. dai chilomicroni in trasformazione e i protidi apo-A e apo-C dalle VLDL; inoltre scambiano colesteridi con trigliceridi dei chilomicroni e delle VLDL tramite un protide, apo-D, probabile componente delle HDL. Le HDL, inoltre, sembrano indispensabili nel cosiddetto «trasporto inverso del c.», mediante il quale un eccesso di c. espulso dai tessuti periferici ritorna al fegato per essere eliminato.

Trascorso un dato tempo (minuti per i chilomicroni, ore per le VLDL, giorni per le LDL) le particelle lipoproteiche sono allontanate dal plasma. I residui dei chilomicroni sono assunti dal fegato per essere catabolizzati. Un recettore specifico E sembra mediare il legame con le apo-E dei residui, che, per endocitosi, penetrano nell'epatocita. Dal c. originano acidi biliari. Anche la rimozione dei residui delle VLDL avviene attraverso il fegato con lo stesso meccanismo, tenendo però conto che il legame con le particelle può avvenire, in questo caso, attraverso 2 tipi di recettori. L'interazione con l'uno o con l'altro dipende dallo stato conformazionale dei leganti (apo-B o apo-E): a mano a mano che il processo di delipidazione delle VLDL procede, apo-B diviene il legante più adatto, mentre a un certo punto apo-E non può interagire.

Le LDL, adibite al trasporto dei colesteridi ai tessuti, sono riconosciute da recettori specifici per apo-B. Sono internalizzate per endocitosi; i colesteridi vengono idrolizzati nei lisosomi e il c. viene utilizzato. Con questo mezzo il fegato assume più di metà delle LDL circolanti e l'intestino la decima parte; i tessuti adiposo e muscolare e la cute introducono invece più c. per la via non recettoriale che per quella recettoriale. A differenza delle LDL, le HDL non sembrano essere rimosse dal plasma come particelle intatte, ma i componenti lipidici e proteici sono allontanati separatamente e in tempi diversi. Sito principale del catabolismo dei colesteridi e dei fosfolipidi è il fegato, delle apolipoproteine il rene.

V. anche: IPERLIPOPROTEINEMIE E IPOLIPOPROTEINEMIE (VIII, 63); LIPOPROTEINE (VIII, 2132).

Regolazione del colesterolo cellulare

Le due vie di rifornimento del c. all'organismo, quella esogena della dieta e quella endogena della biosintesi, sono interrelate. Lo dimostra il fatto che, quando il c. della dieta è ridotto, la sintesi *ex novo* nel fegato e nell'intestino aumenta per soddisfare alle necessità degli altri tessuti, che, pur avendo la capacità di formare c., sono poco attivi in tal senso; nella situazione opposta, la biosintesi è praticamente soppressa. L'enzima limitante la lunga e complessa via di sintesi è la 3-idrossi-3-metilglutaril-CoA-riduttasi (HMGCoA-riduttasi). La sua regolazione è possibile attraverso 2 meccanismi distinti: uno a breve termine, che rapidamente modula l'attività dell'enzima interconvertendo la forma defosforilata attiva in quella fosforilata inattiva, e uno a lungo termine, che modifica la concentrazione dell'enzima stimolandone la sintesi o la degradazione.

Il livello del c. stesso innesca i meccanismi di regolazione. Oltre a modulare la sintesi endogena, il c. ne controlla pure l'apporto dal plasma con le LDL. Pervenuti all'interno della cellula, recettori e lipoproteine si dissociano e i recettori ritornano in superficie, iniziando un nuovo ciclo. Ogni recettore, che ha la durata di 1-2 giorni, può compiere circa 150 cicli. Le LDL, invece, si fondono subito con i lisosomi, ove le apolipoproteine vengono degradate e i colesteridi idrolizzati. Con un meccanismo sconosciuto il c. induce il blocco, sia della sintesi di nuovi recettori per le LDL, limitandone così la continua assunzione, sia quello della HMGCoA-riduttasi inibendone la biosintesi. L'eccesso di c. introdotto e non utilizzato è riesterificato dalla acilCoA: colesterolaciltransferasi, attivata dall'assunzione delle LDL, e tenuto in riserva come colesteride nel citoplasma. Un'efficiente regolazione della sintesi dei recettori per le LDL e della sintesi endogena del c. permette quindi alle cellule di non accumulare quantità tali di c. da alterarne il regolare funzionamento.

Il colesterolo nelle membrane

Al fine di chiarire l'organizzazione e la funzione del c. nelle biomembrane, in particolare in quella citoplasmatica, sono state condotte numerose indagini su modelli sperimentali o su membrane isolate o, *in vivo*, su cellule normali o modificate nel loro contenuto di c. attraverso la dieta o con l'uso di inibitori della sintesi, e ancora su cellule patologiche. I dati ottenuti dimostrano che lo sterolo modula la fluidità dei fosfolipidi e previene la cristallizzazione della parte interna idrofobica del doppio strato lipidico, in cui le sue molecole sono sistemate, apparentemente, senza un ordine preciso; la permeabilità cellulare ne risulta sicuramente modificata, così come lo è la funzione di certi protidi costituenti.

La possibilità di movimenti del c. attraverso la membrana è ancora in discussione. Variazioni del contenuto dello sterolo analoghe a quelle osservate in determinate situazioni patologiche e riprodotte in modelli sperimentali, sembrano confermare l'importanza del c. nel mantenere l'integrità della membrana citoplasmatica e le normali funzioni fisiologiche delle cellule.

Per la determinazione del c. in chimica-clinica, si rinvia alla voce LIPEMIA (VIII, 2067).

Bibliografia

Brown M. S., Goldstein J. L., *Current Topics in Cellular Regulation*, 1985, **26**, 3-15.

Danielsson H., Sjövall J., *New Comprehensive Biochemistry - Sterols and Bile Acids*, 1985, **12**, Elsevier, Amsterdam-New York-Oxford.

Goldstein J. L., Brown M. S., Anderson R. G. W., Russell D. W., Schneider W. J., *Ann. Rev. Cell Biol.*, 1985, **1**, 1-39.
Gotto A. M. jr., *New Comprehensive Biochemistry - Plasma Lipoproteins*, 1987, **14**, Elsevier, Amsterdam-New York-Oxford.
Martin D. W. jr., Mayes P. A., Rodwell V. W., Granner D. K., *Harper's Review of Biochemistry*, 1985, Lange, Los Altos.
Norum K. R., Berg T., Helgerud P., Drevon C. A., *Physiol. Rev.*, 1983, **63**, 1343-1419.

NORA BARGONI

COLESTIPOLO: v. IPOCOLESTEROLEMICI FARMACI*.

COLESTIRAMINA: v. IPOCOLESTEROLEMICI FARMACI*.

COLITE PSEUDOMEMBRANOSA: v. CLOSTRIDIUM GENERE*; ENTERITI ED ENTEROCOLITI*; VANCOMICINA (XV, 1748).

COLITE ULCEROSA [v. vol. IV, col. 467]

SOMMARIO

Etiopatogenesi

A tutt'oggi, nonostante il grande numero di ricerche effettuate in varie direzioni, non è stato possibile definire con certezza l'etiopatogenesi della colite ulcerosa.

Per ciò che riguarda le possibilità di un'etiologia infettiva, l'attenzione dei ricercatori è presentemente rivolta agli anaerobi intestinali (in particolare alle sottospecie prive di parete cellulare) e ai micobatteri, sebbene gli studi sulla microflora intestinale nella c. u. siano altamente variabili e non permettano di trarre conclusioni univoche. L'ipotesi di un'etiologia batterica della c. u. rimane comunque interessante. Come sottolineato da alcuni AA., la malattia non sarebbe dovuta a un singolo batterio, ma a un'alterata risposta intestinale a costituenti batterici o a una combinazione di agenti virali e batterici che altererebbero le normali condizioni del *milieu* microbiologico nell'intestino di individui suscettibili. Analoghe considerazioni valgono nei riguardi di un'eventuale etiologia virale, anche se allo stato attuale delle conoscenze non può essere escluso l'intervento di particolari forme virali, quali i virus lenti e i viroidi.

Circa gli eventuali aspetti genetici della malattia, va rilevato che, sebbene alcuni dati di tipo epidemiologico pongano in risalto il loro possibile ruolo nella patogenesi (in associazione con altri meccanismi favorenti), le conoscenze presenti sono del tutto incomplete, essendo necessari ulteriori studi degli aplotipi HLA, con una maggiore caratterizzazione di possibili sottogruppi della malattia identificati da marcatori immunogenetici.

Negli ultimi anni, numerosi studi hanno evidenziato il possibile coinvolgimento di meccanismi immunologici nella patogenesi della c. u. Sebbene il ruolo preciso del sistema immunitario rimanga sconosciuto, alcune interessanti teorie propongono come movente etiopatogenetico una abnorme risposta immunitaria precipitata da agenti batterici e/o virali. Secondo tali teorie, gli antigeni scatenanti interagirebbero con un ospite geneticamente suscettibile, già dotato di cloni linfocitari T e B capaci di danneggiare l'intestino, ma normalmente tenuti sotto controllo. I dati finora disponibili non depongono, comunque, per un disordine fondamentale dell'omeostasi immunologica come causa primaria della c. u. Non sono state, ad es., dimostrate con certezza anomalie a carico dell'immunità umorale e cellulomediata antecedenti all'insorgenza della malattia, e molte delle anomalie immunologiche sinora identificate potrebbero essere solamente degli epifenomeni, che contribuirebbero alle reazioni tessutali della c. u. in modo del tutto secondario.

In conclusione, per quanto riguarda l'etiopatogenesi della c. u. possono essere formulate, allo stato attuale, le seguenti considerazioni:

a) sembrano coinvolti agenti esterni (batterici e/o virali) e, sul versante dell'ospite, influenze immunoregolatorie di tipo genetico. La reattività crociata tra gli antigeni «esterni» e l'ospite renderebbe conto di molte delle caratteristiche «autoimmuni» riscontrate nella c. u.;

b) se l'eventuale agente etiologico fosse un microrganismo normalmente presente nell'intestino, la sensibilizzazione dell'ospite ai suoi stessi antigeni potrebbe verificarsi già nei primi anni di vita, durante la colonizzazione dell'intestino. Infatti, antigeni enterobatterici e di altra natura giungono a contatto del tessuto linfoide intestinale e dei linfociti circostanti assai presto durante l'infanzia, prima che la regolazione del loro assorbimento mucoso sia pienamente controllata: ciò costituisce un «innesco» immunologico del tessuto linfoide intestinale. Anche se, presumibilmente, ogni individuo si sensibilizza agli antigeni della propria flora intestinale, probabilmente fattori genetici predispongono allo scatenamento di una risposta immune particolarmente intensa solo in alcuni individui. Gli antigeni di istocompatibilità potrebbero fungere da recettori cellulari di superficie per gli agenti microbici e facilitare la loro adesione e la loro penetrazione attraverso le superfici epiteliali. Una simile sequenza di eventi potrebbe essere postulata per altri tipi antigenici (come, per es., quelli di natura alimentare);

c) una volta stabilitasi tale ipersensibilità, ogni «insulto» che aumenti la permeabilità della mucosa intestinale agli antigeni microbici o di altra natura darebbe luogo a un'interazione tra questi antigeni e il tessuto linfoide intestinale già precedentemente innescato dal punto di vista immunologico. Tutto ciò determinerebbe un fenomeno infiammatorio molto intenso a carico della parete intestinale.

Diagnosi

La diagnosi di c. u. è suggerita dai rilievi anamnestici, obiettivi ed endoscopici ed è confermata dal clisma opaco, dalla valutazione istologica delle biopsie perendoscopiche e dall'esclusione mediante coprocoltura di agenti infettivi noti che possono determinare quadri simili di presentazione (*Salmonella, Shigella, Campylobacter, Yersinia*).

Endoscopia. – È l'esame strumentale più indicativo e permette inoltre di prelevare biopsie rettali, che nella maggior parte dei casi danno la conferma diagnostica. Le alterazioni mucose rilevabili sono uniformamente distribuite lungo il colon distale e iniziano in genere in sede immediatamente prossimale al margine anale. Nella fig. 1 sono raccolti alcuni quadri endoscopici tipici di c. u.

L'endoscopia permette nella maggior parte dei casi la diagnosi differenziale tra c. u. e colite di Crohn, ove il retto è spesso risparmiato e le lesioni hanno distribuzione segmentaria.

Radiologia. – L'esame radiologico con clisma opaco (fig. 2) è soprattutto utile per determinare la precisa estensione della malattia, una volta posta la diagnosi di rettocolite ulcerosa mediante rettosigmoidoscopia. Va però tenuta presente la controindicazione al clisma opaco nei casi di colite severa, per il rischio di provocare dilatazione o perforazione del colon.

A

B

C

D

E

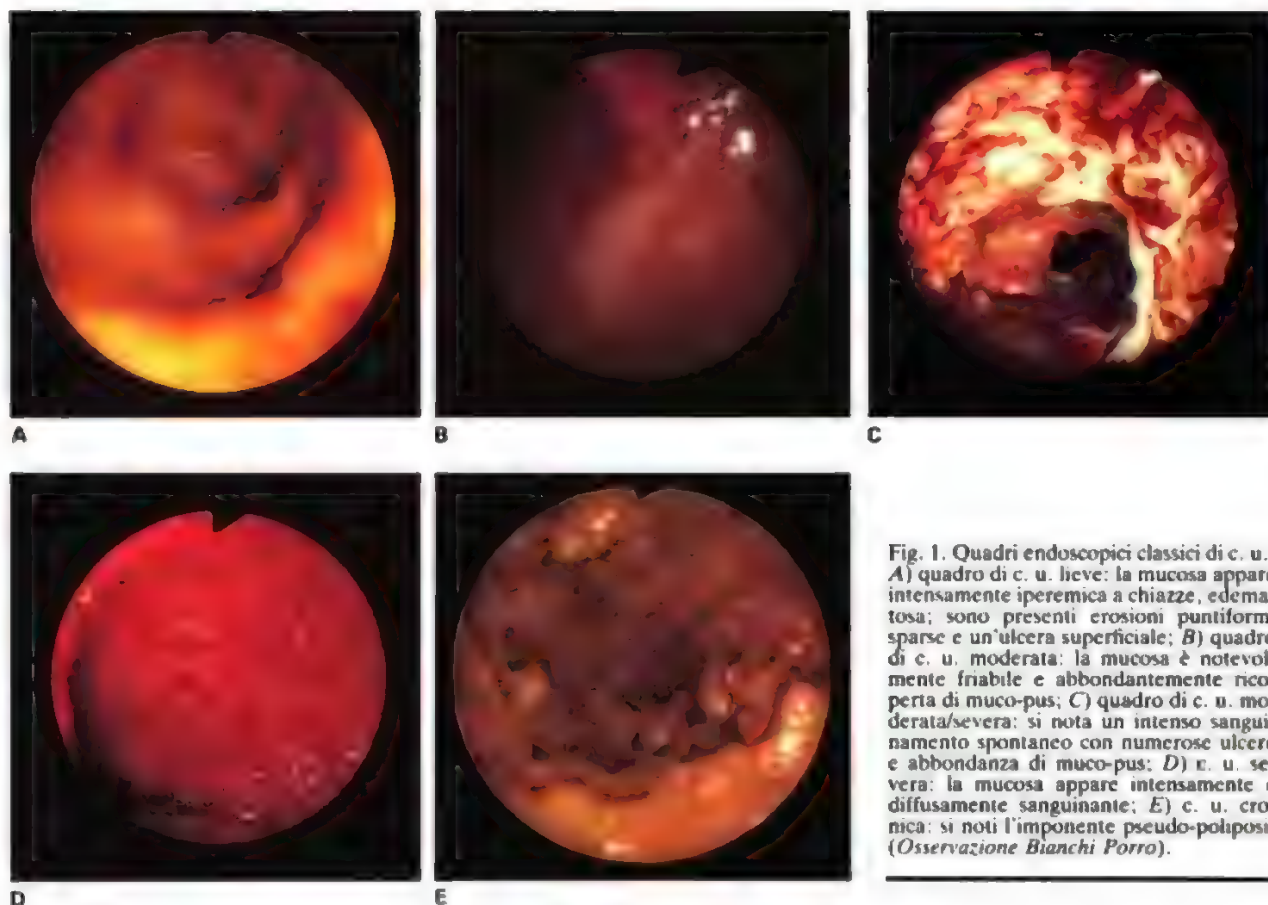



Fig. 1. Quadri endoscopici classici di c. u.: *A*) quadro di c. u. lieve: la mucosa appare intensamente iperemica a chiazze, edematosa; sono presenti erosioni puntiformi sparse e un'ulcera superficiale; *B*) quadro di c. u. moderata: la mucosa è notevolmente friabile e abbondantemente ricoperta di muco-pus; *C*) quadro di c. u. moderata/severa: si nota un intenso sanguinamento spontaneo con numerose ulcere e abbondanza di muco-pus; *D*) c. u. severa: la mucosa appare intensamente e diffusamente sanguinante; *E*) c. u. cronica: si noti l'imponente pseudo-poliposi. (*Osservazione Bianchi Porro*).

Lo studio con mezzo di contrasto va sempre fatto precedere da una lastra dell'addome a vuoto, per poter escludere una perforazione o un megacolon tossico. Questo esame può inoltre rivelare ulcerazioni profonde per la presenza di immagini riferibili a isole di mucosa. Tali isole indicano il distaccamento di gran parte dell'epitelio di superficie e rappresentano un segno prognostico sfavorevole.

Diagnosi differenziale

La principale affezione da cui la c. u. deve essere distinta è la malattia di Crohn del colon (v. CROHN, MALATTIA DI*). Esiste, comunque, una vasta gamma di affezioni, di natura varia, che possono simulare la c. u. ed entrano quindi nella sua diagnostica differenziale (tab. I).

Agenti infettivi. – L'enterocolite da *Campylobacter* (v. CAMPYLOBACTER GENERE*) può rassomigliare strettamente, sia dal punto di vista clinico che da quello endoscopico, alla c. u. Il *Campylobacter fetus*, in particolare, può provocare una colite non specifica indistinguibile dalla c. u., anche se il decorso clinico è breve (non cronicizza) e autolimitantesi. Non è, comunque, mai stato evidenziato, in questi pazienti, un successivo sviluppo di una classica c. u. Le gastroenteriti da salmonella, anche se clinicamente possono simulare un esordio acuto di c. u., hanno un differente quadro endoscopico e la sintomatologia clinica è generalmente autolimitantesi. Le enteriti da shigella possono simulare, sia clinicamente che endoscopicamente, il quadro di una c. u. e causare la presenza di leucocitosi fecale: perciò per la differenziazione diviene importante l'esame colturale.

Colite da antibiotici. – Anche se in questo tipo di patologia l'aspetto endoscopico è più simile al morbo di Crohn,

TAB. I. MALATTIE CHE POSSONO SIMULARE LA COLITE ULCEROSA

(da Farmer, 1985)

a) Malattia di Crohn del colon

b) Infezioni e infestazioni specifiche

1) Batteriche:	enterocolite da *Campylobacter*
	enterocolite da stafilococco
	enterocolite da antibiotici
	salmonellosi
	shigellosi
2) Da *Chlamydiae*:	linfogranuloma venereo
3) Fungine:	istoplasmosi
4) Protozoarie:	dissenteria amebica
	infezioni associate ad AIDS
5) Elmintiche:	schistosomiasi

c) Altre condizioni specifiche
1) Proctite da radiazioni
2) Diverticolite
3) Colite ischemica

d) Neoplasie e condizioni precancerose
1) Linfomi
2) Carcinomi
3) Poliposi familiare

e) Miscellanea
1) Malattia di Behçet
2) Ulcera solitaria del retto
3) Colon da catartici
4) Sindrome del colon irritabile
5) Emorroidi
6) Sindromi da malassorbimento

A

B

C

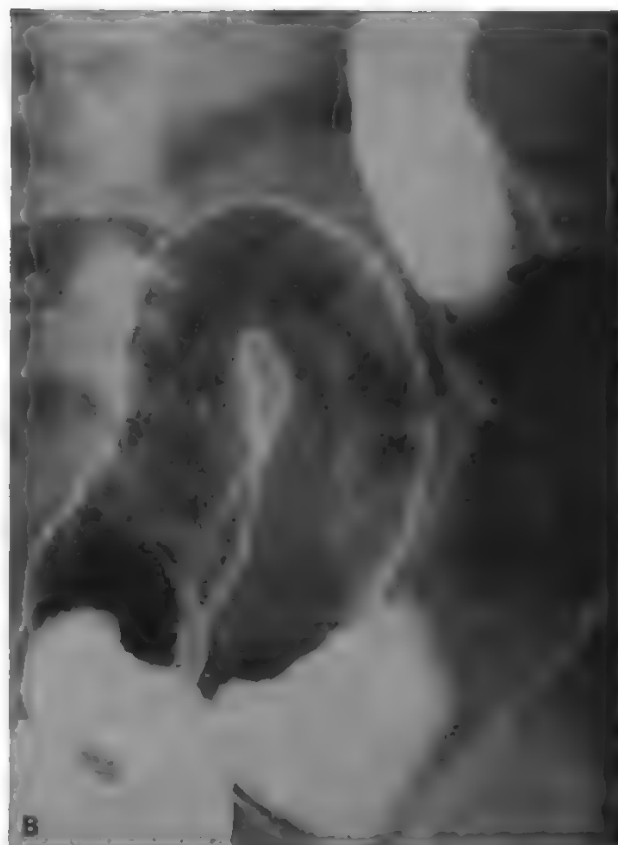



Fig. 2. Aspetti radiologici tipici di c. u. in vari stadi di attività: *A*) C. u. in fase iniziale: si notano numerose piccole raccolte baritate localizzate al retto da riferire ad ulcere. *B*) C. u. in fase conclamata: sono presenti ampie e profonde raccolte baritate diffuse a tutta la mucosa del sigma e del discendente attribuibili ad ulcere. *C*) C. u. conclamata in fase acuta: interessamento pressoché totale del colon caratterizzato dalla presenza di numerose raccolte baritate di varia grandezza e profondità, alcune delle quali raggiungono la sierosa (ulcere) e dalla presenza di falsi difetti di riempimento riferibili ad isole di mucosa residua (pseudopolipi). (*Osservazione Bianchi Porro*).

la possibilità di coesistenza di una c. u. con una sovrainfezione da *Clostridium difficile* è ben dimostrata e, dato il frequente impiego nella c. u. di terapie antibiotiche, deve essere tenuta ben presente nella possibile diagnostica differenziale.

Sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS). – In questa sindrome, numerosi agenti infettivi (shigella, salmonella, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, clamidie, criptosporidi) possono essere in causa nel determinare la sintomatologia diarroica riportata in un discreto numero di casi. Dato che, come visto più sopra, molti di questi agenti possono mimare una c. u., la diagnosi differenziale diviene talora assai importante.

Malattia di Behçet. – In questa rara malattia, caratterizzata da ulcerazioni orali e genitali, infiammazioni oculari e (talvolta) anomalie neurologiche, può essere riscontrata una colite simile alla c. u., che spesso si associa alle manifestazioni extraintestinali di quest'ultima, come artrite, uveite, eritema nodoso, stomatite aftosa.

Terapia medica

In questi ultimi anni la terapia medica della c. u. è stata oggetto di numerose ricerche, alcune delle quali hanno di-

mostrato la validità di diverse sostanze farmacologiche. Tra queste, la più usata è probabilmente la sulfasalazina (Salazopyrin®, Salisulf®), anche se il suo esatto meccanismo di azione non è del tutto noto. La sulfasalazina è un coniugato di ac. 5-aminosalicilico (5-ASA) e sulfapiridina; la maggior parte della dose ingerita è assorbita dal tenue, mentre circa il 10% del farmaco viene escreto nelle urine. Il rimanente ritorna immodificato nell'intestino attraverso il circolo enteroepatico: una volta raggiunto il colon, il farmaco è scisso dai batteri locali nei suoi due componenti, di cui la sulfapiridina è quasi del tutto assorbita ed escreta poi per via urinaria, mentre il 5-ASA rimane nel colon, ove esercita la sua azione terapeutica e viene infine eliminato con le feci. L'effetto antinfiammatorio del 5-ASA (che è ormai ben noto rappresentare la parte attiva del composto) sarebbe dovuto, secondo le più recenti teorie, all'inibizione della produzione di prostaglandine nella sede del processo infiammatorio, oppure alla sua capacità di inibire la migrazione delle cellule infiammatorie attraverso le pareti del colon. La dose usuale di sulfasalazina è di 1 g 2 volte al giorno, e può essere aumentata fino a un totale di 4 g (1 g ogni 6 h): la risposta terapeutica e il miglioramento clinico possono essere evidenti anche 3-4 settimane dopo l'inizio della terapia. Gli effetti collaterali (nausea, vomito, cefalea, leucopenia, emolisi, infertilità) sono, in genere, reversibili riducendo la dose del farmaco o sospendendolo del tutto. La terapia con sulfasalazina alla dose massima di 4 *g/die*, ridotta gradualmente a 2 *g/die* nel mantenimento, si è dimostrata efficace in soggetti con malattia lieve e/o moderata. L'esatta durata del trattamento non è ancora nota con precisione, anche se l'orientamento corrente tende a proseguirlo per almeno 1-3 anni dopo la remissione dei sintomi.

Assai recentemente, inoltre, si è dimostrata efficace la terapia della c. u. mediante il derivato attivo della sulfasalazina, il 5-ASA (o mesalazina, Asacol®) (e alcuni suoi analoghi): questo composto, usato sia in forma orale che come preparazione per uso topico (clisteri), sembra avere, praticamente, la stessa azione terapeutica della sulfasalazina, ma con minori effetti collaterali.

Per quanto riguarda il trattamento della forma acuta della c. u., della sua forma severa e di quella fulminante, i farmaci di elezione sono tuttora rappresentati dai corticosteroidi. Tra questi, il composto più impiegato è senz'altro il prednisone, il cui dosaggio nelle forme moderate-severe varia tra i 40 e i 60 mg*/die*, con progressiva riduzione a 20 mg*/die* o meno nel corso di alcune settimane. Gli steroidi possono in seguito essere ridotti ulteriormente o sospesi del tutto, mantenendo una terapia con sulfasalazina (2-4 *g/die*). Al contrario di quella con sulfasalazina, la terapia a lungo termine con corticosteroidi non previene le recidive: inoltre, i frequenti effetti collaterali riportati rendono la terapia steroidea più utile a breve che a lungo termine. In pazienti con malattia molto severa, può essere talvolta necessario l'impiego di steroidi per via parenterale (idrocortisone, 300-400 mg*/die* e. v.). Tale approccio terapeutico, in caso di c. u. fulminante e/o megacolon tossico, va utilizzato per 48-72 h, dopodiché, se non si ottiene una risposta adeguata, va preso in considerazione l'intervento chirurgico.

Per quel che riguarda altri agenti terapeutici, va rilevato che, sebbene esistano studi in merito all'impiego di farmaci immunosoppressivi, quali l'azatioprina, nella terapia della c. u., tale impiego, diversamente dal morbo di Crohn, non ha trovato largo consenso, dato anche l'aumento dell'incidenza di linfomi (fino a 12 volte in uno studio) osservato dopo tale terapia. Anche alcuni chemioterapici, come il metronidazolo, che si è dimostrato utile in un certo numero di soggetti affetti da morbo di Crohn del colon, non hanno trovato efficacia corrispondente nella c. u.

Le osservazioni istologiche di un aumento della quota di eosinofili nell'infiltrato infiammatorio e di un aumento di mastociti durante le ricadute in pazienti affetti da c. u. hanno condotto all'impiego terapeutico di un agente che ha proprietà stabilizzanti la membrana dei mastociti, il disodiocromoglicato. Gli studi finora effettuati con tale composto, anche se hanno dimostrato effetti benefici in un certo numero di casi, non sembrano ancora sufficienti per poter stabilire con certezza il ruolo di questo farmaco nella terapia della c. u.

Secondo alcuni AA., un'utile integrazione del trattamento farmacologico può essere costituita dalla completa temporanea interruzione dell'assunzione di cibi e bevande *per os* e dall'istituzione di un regime di alimentazione parenterale totale (sia per infusione venosa periferica, sia previo cateterismo di un vaso venoso centrale).

Terapia chirurgica

Il trattamento chirurgico, che trova indicazione soprattutto nei soggetti che non rispondono alla terapia medica, e che spesso ha esito risolutivo nella storia dell'affezione, dovrebbe consentire una buona qualità di vita, anche dal punto di vista psicologico, al maggior numero possibile di pazienti. È per questo motivo che negli ultimi anni, accanto alle pratiche demolitive con ileostomia, si sono affermati o si stanno affermando dei nuovi tipi di intervento tendenzialmente più fisiologici. In particolare, assai interessante appare l'intervento di colectomia totale con proctectomia mucosa ed ileoanoanastomosi, con confezionamento di un serbatoio ileale che funge da neoretto. Mediante tale tipo di intervento, che ormai è stato effettuato in un gran numero di soggetti, il paziente evita il notevole disturbo psicologico dell'ano artificiale; inoltre, il particolare tipo di serbatoio consente (dopo appropriata rieducazione) un'attività defecatoria ragionevolmente simile a quella naturale.

Bibliografia

Beart R. W., *Ileoanal Anastomosis for Ulcerative Colitis. Presented at the American College of Surgeons, 68th Annual Clinical Congress*, Chicago, October 29, 1982.
Bianchi Porro G., Fasoli R., *Medicina-Riv. EMI*, 1988, **8**, 125; 1988, **8**, 245, *bibl.*
Cello J. P., *Ulcerative Colitis*, in Sleisenger M. H., Fordtran J. S., *Gastrointestinal Disease*, 1983, Saunders, Philadelphia.
Farmer R. G., *Ulcerative Colitis. Clinical Types and Differential Diagnosis*, in Berk J. E., *Bockus Gastroenterology*, 1985, 4 ed., Saunders, Philadelphia.
Hodgson H. J. F., *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 1982, **14**, 159.
Kirsner J. B., Shorter R. G., *N. Engl. J. Med.*, 1982, **306**, 775.
Kirsner J. B., *Chronic Inflammatory Bowel Disease: Overview of Etiology and Pathogenesis*, in Berk J. E., *Bockus Gastroenterology*, 1985, 4 ed., Saunders, Philadelphia.
Lanfranchi G. A., Labò G., *Malattie del colon*, in Larizza P., *Manuale di medicina interna*, vol. IV. *Malattie dell'apparato digerente*, 1982, Piccin, Padova.
Morelli A., Narducci F., *Malattie dell'intestino crasso*, in Larizza P., Furbetta D., *Compendio di patologia medica*, 1987, Piccin, Padova.
Parks A. G., Nicholls R. J., Belleveau P., *Br. J. Surg.*, 1980, **67**, 533.
Rhodes J. M., *Curr. Opinion Gastroenterol.*, 1987, **3**, 438.

ANTONIO MORELLI E GABRIO BASSOTTI

COLLAGENE [v. vol. IV, 500-505]

Struttura

Quanto esposto nel corrispondente capitolo della precedente voce COLLAGENE vale per la struttura e le modalità con cui il monomero solubile si trasforma in polimero insolubile, sì da originare fibre, quali quelle del derma, delle aponevrosi, della dentina e dell'osso (collageno I, II, III).

TAB. I. DISTRIBUZIONE DEI VARI TIPI NOTI DI COLLAGENE GENETICAMENTE DIFFERENTI (*)
(da Bailey, 1987)

Tipo	Localizzazione tessutale
I	Cute, tendini, ossa, dentina
	Intestino, grossi vasi, parete uterina
II	Cartilagine, disco, vitreo, notocorda
III	Sistema vascolare, cute, intestino
	Cute, valvole cardiache
IV	Membrane basali
V	Tessuto embrionale, cute, sistema vascolare
VI	Sistema vascolare
VII	Cute, membrana amniotica
VIII	Endotelio aortico
IX	Cartilagine
X	Cartilagine
XI (1ª 2ª 3ª)	Cartilagine

(*) I tipi di collagene differenti da un punto di vista genetico, sono 11, e hanno localizzazioni tessutali diverse. Quelli più noti, oltre a essere i più rappresentati sono, tuttavia, solo i primi 5.

TAB. II. CLASSIFICAZIONE DEI VARI TIPI DI COLLAGENE (*)
(da Bailey, 1987)

Gruppo I
Collageni a fibre striate: tipi I, II, III
Gruppo II
Collagene non-fibroso: tipo IV
Gruppo III
Collageni microfibrillari
(a) Matrice: tipi VI, VII, (V)
(b) Pericellulare o associato a cellule: tipi V, IX, X, (XI)

(*) La tabella riporta le classificazioni dei vari tipi di collagene raggruppati in 3 gruppi. Il primo gruppo comprende i tipi I, II, III. Il secondo, il tipo IV. Il III, il meno indagato, è costituito da collageni microfibrillari del tipo VI, VII, VIII, IX, X, XI, presenti, anche se in quantità assai piccole, nella matrice extracellulare (v°.) in prossimità e attorno alle cellule.

Diversi sono la struttura e il modo con cui il monomero collagenico si polimerizza nel medio extracellulare quando dà origine a lamine, come nella membrana basale sottoepiteliale e sottoendoteliale (c. IV).

Altri tipi di c. vengono indicati con numeri diversi (tabb. I e II; fig. 1).

Biosintesi

La sintesi e il modo con cui viene escreto il precursore del c. IV sono diversi da quelli dei precedenti tipi. Il tipo IV, con le glicoproteine entactina, laminina e fibronectina, partecipa alla costruzione della membrana basale, già individuata per la sua argirofilia dagli istologi classici, al di sotto dell'epitelio e attorno agli endoteli.

Dalla testa e dalla coda del procollagene IV, pure costituito da un *core* trielicoidale, promanano estese aree, o *domains*, prevalentemente *random*, tenute insieme da ponti S-S. Il procollagene IV ha un tenore assai elevato di idrossiaminoacidi altamente glicosidati essendo intensa l'attività idrossilante e trasferasica del complesso di Golgi a livello delle cellule che lo formano (figg. 2 e 3).

Al contrario dei precedenti tipi, il procollagene non si trasforma in tropocollagene non essendovi una decapitazione da parte di peptidasi di membrana dei *domains* amorfi posti all'estremità della macromolecola.

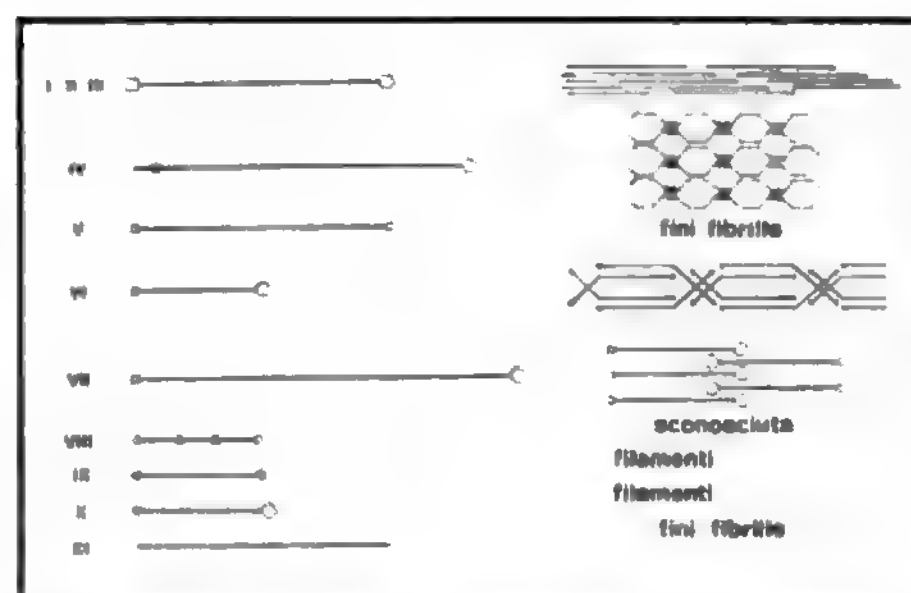



Fig. 1. Lunghezze relative dei c. geneticamente diversi (dal tipo I al XI). Rappresentazione della loro rispettiva organizzazione sovramolecolare, dove fu possibile determinarla. (*Da Bailey, 1987*).

Il precursore del c. IV viene poi escreto in tutta la sua lunghezza, nel *medium* extracellulare (fig. 4), ove dà origine, non a fibre ordinate secondo un asse preferenziale, ma a una rete tridimensionale nelle cui maglie (alla costituzione delle quali concorrono anche le glicoproteine) filtrano i metaboliti durante il loro percorso dai vasi ai parenchimi e viceversa.

In condizioni fisiologiche la membrana basale costituisce una barriera alle cellule del sangue, eccezion fatta per i monociti e i polimorfonucleati. Tale ostacolo, invece, viene facilmente rimosso dalle cellule neoplastiche, che così penetrano nel torrente circolatorio donde con eguale facilità rientrano nel connettivo di altri parenchimi, anche lontani

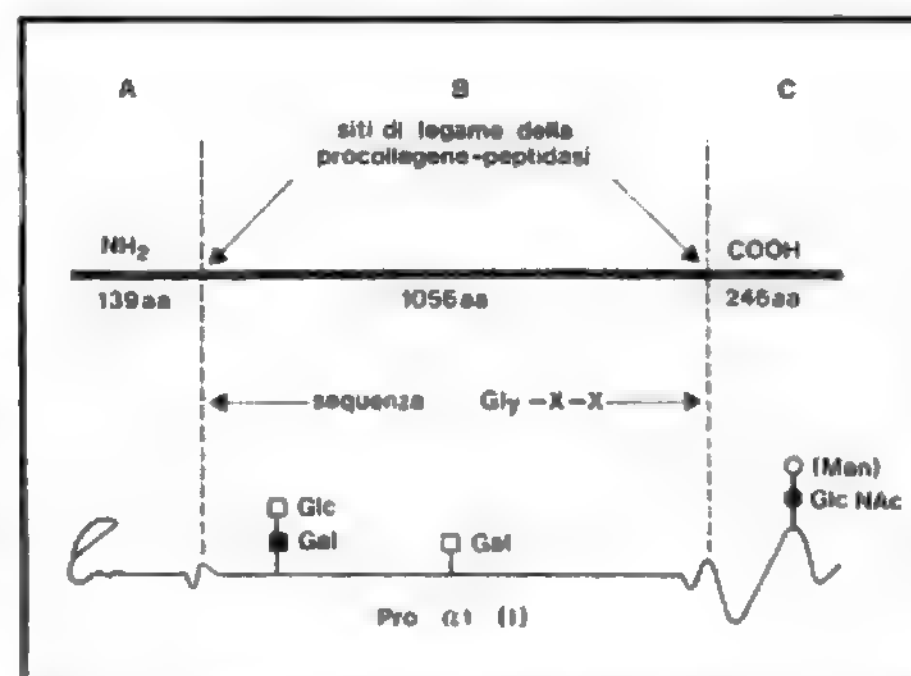



Fig. 2. È illustrata la struttura primaria della catena Pro- (I) del procollagene. Vi sono tre aree o *domains*. L'area A è formata da 139 aminoacidi e rappresenta la parte iniziale della catena. La B, formata da 1056 aminoacidi, rappresenta invece la porzione centrale di una delle tre catene elicoidali ed in cui si ripetono le triplette Gly-X-X. In tale area il punto X è molto frequentemente la prolina, mentre il secondo X è spesso la 4-idrossiprolina. La terza area è formata da 246 aminoacidi. Ha una costituzione *random*. In tale regione è presente la cisteina che può, se ossidata, formare ponti S-S con una cisteina presente nello stesso monomero in una adiacente catena. In tale regione è presente della galattosamina e del mannoso, mentre a livello dell'elica, regione ordinata dalla tripla (B), l'idrossiprolina è unita al galattoso che successivamente può attaccarsi al glicoso. (*Da Miller, 1983, modificata e ridisegnata*).

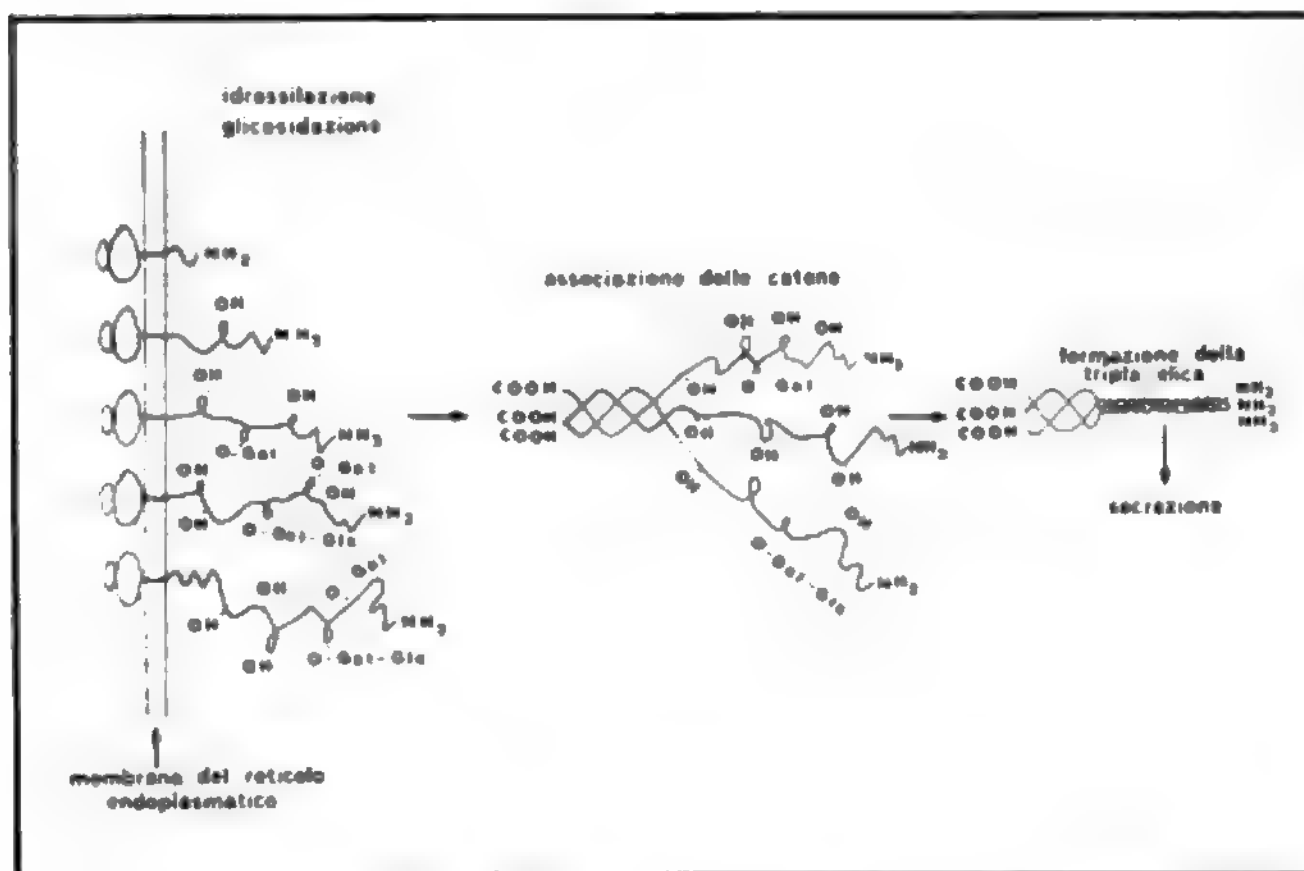



Fig. 3. Le varie tappe endocellulari con cui si forma il c. In quella del tipo IV manca la parte finale della tappa IV. La prima tappa interessa la traduzione a livello del reticolo endoplasmatico rugoso del RNA messaggero, traslato dal DNA nucleare. La seconda è caratterizzata dall'intervento della idrossilasi e della transferasi, in massima parte golgiane; questi enzimi consentono l'idrossilazione della prolina e della lisina a cui segue la glicosidazione a livello della idrossilisina. La terza tappa vede l'associazione delle tre catene di cui i gruppi COOH e NH_2 indicano rispettivamente la coda (carbossile terminale) e la testa (NH_2 iniziale) delle catene polipeptidiche. La quarta concerne il completamento della spiralizzazione delle tre eliche e la formazione dell'elica tripla. Dopo l'azione della peptidasi di membrana che decurta l'estensione dei *domains* amorfi, le molecole di procollagene a peso molecolare ridotto, vengono escrete nel *medium* extracellulare. (*Da Miller, 1983, modificata e ridisegnata*).

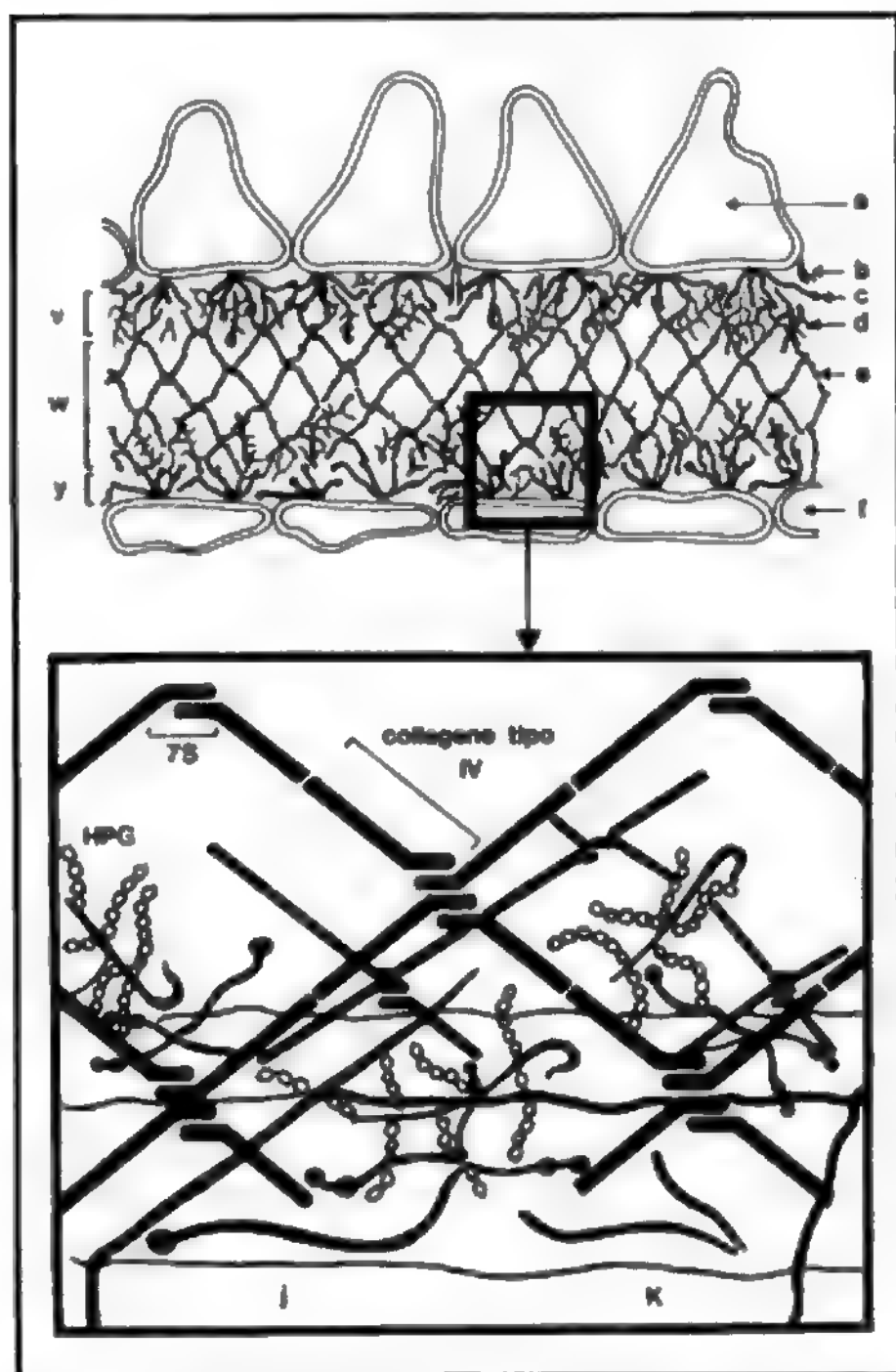



Fig. 4. Rete tridimensionale di c. extracellulare. *Nello schema soprastante*: a = cellula epiteliale; b = fibronectina; c = laminina; d = proteoglicano (eparansolfato); e = c. IV; v = lamina rara; w = lamina densa; y = lamina rara. *Nello schema sottostante*: j = lamina rara; K = fibronectina; HPG = eparansolfato. (*Da Garbisa et al., modificata e ridisegnata*).

dalla sede d'origine per dar luogo in essi a metastasi. Questo passaggio attraverso la membrana basale è dovuto a una degradazione del c. IV da parte della collagenasi IV, secreta dai monociti e dalle cellule neoplastiche (fig. 5). Questo enzima è una proteina globulare formata da una unica catena polipeptidica di circa 38.000 d, di composizione

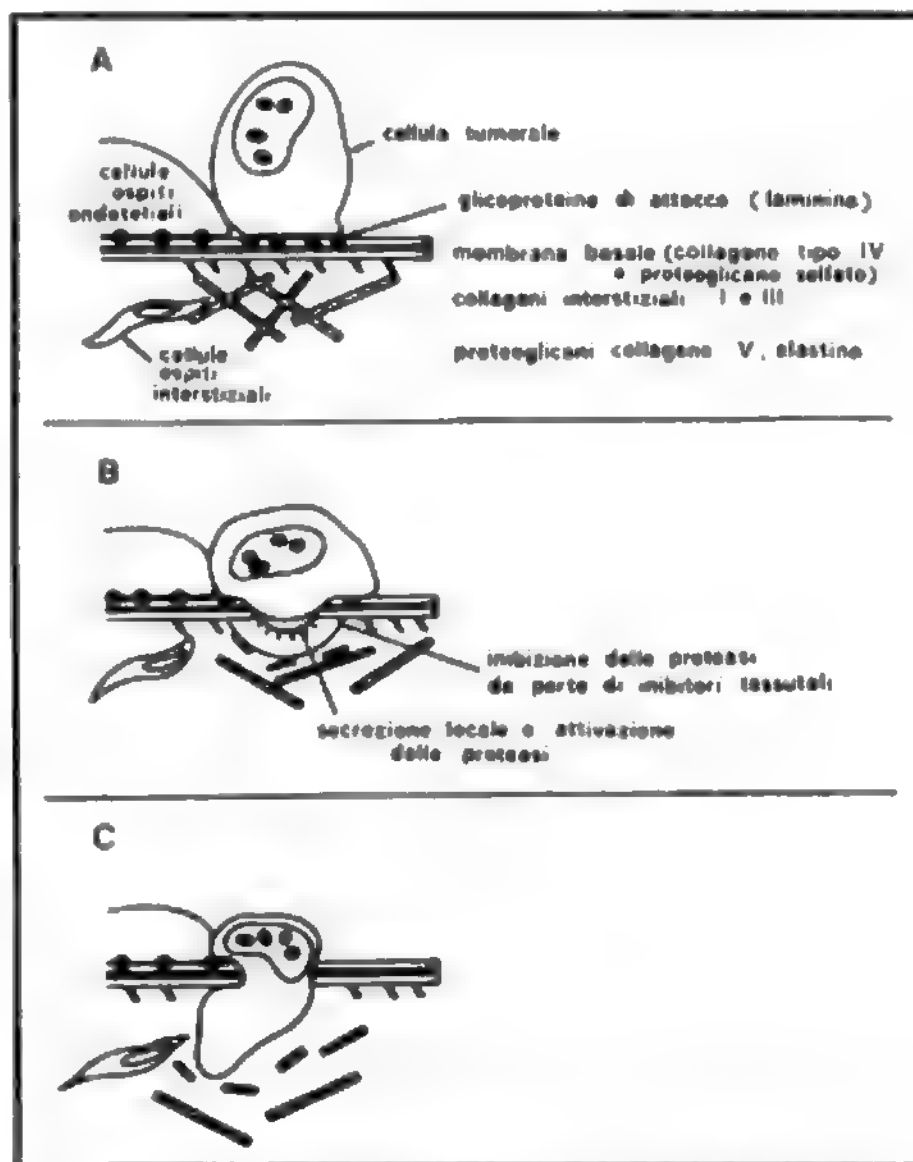



Fig. 5. *A*) Attacco della cellula tumorale alla membrana basale a opera di recettori cellulari della laminina. *B*) Degradazione locale della membrana basale. *C*) Invasione della cellula tumorale nel vuoto creato dalle proteasi. (*Schema ripreso da Garbisa et al.*).

aminoacidica ben definita, con un *optimum* di azione a pH 7,5, e con un'unica mobilità elettroforetica in SDS. L'enzima degrada selettivamente il c. IV, mentre non attacca i c. I, II e III, lisati, invece, da altre collagenasi, sia batteriche che cellulari.

È ovvia l'importanza di queste recentissime informazioni biochimiche e citologiche concernenti gli eventi molecolari che stanno alla base della diapedesi transendoteliale dei monociti e degli elementi neoplastici metastatizzanti.

Bibliografia

Bailey A. J., *Advances in the Molecular Biology of Connective Tissue Fibrous Proteins*, in *Prof. S. M. Partridge Fetschrift Volume*, 1987, Scottish Acad. Press, Edinburgh.
Eure, R. D., *Science*, 1980, **207**, 1315.
Fessler L. I., Kumanoto G. A., Fessler J. M., *J. Biol. Chem.*, 1981, **256**, 9640.
Garbisa S., Ballini M. *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 1986, **261**, 2396.
Garbisa S., Pozzatti R. *et al.*, *Cancer Res.*, 1987, **47**, 1523.
Gotte L., *Scienza e cultura*, 1987, Ed. Univ. Patavine, n. 1, p. 35.
Hannig K., Nordwig A., in Ramachandran G. N. ed., *Treatise on Collagen*, I, 1967, Academic Press, London, p. 73.
Hoffmann H., Fitzek P. P., Kühn K., *J. Mol. Biol.*, 1980, **141**, 293.
Miller R. J., in *The Structure of Collagen*, in *Connective Tissue Diseases Monograph Pathology*, 1983, Williams & Wilkins, Baltimore, p. 4.
Prockop D. J., Kivirikko K. I. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1979, **301**, 13.

LORENZO GOTTE

COLONNA VERTEBRALE [v. vol. IV, col. 598]

SOMMARIO

Terapia chirurgica delle fratture vertebrali amieliche

Le fratture vertebrali rivestono un notevole interesse nell'ampio quadro della patologia traumatica, sia per la gravità delle lesioni che a volte comportano, sia per la frequenza con cui occorrono.

Nella maggioranza dei casi la *noxa* patogena è da ricercare in un evento traumatico che, agendo con modalità diretta o indiretta, causi una frattura, una frattura-lussazione o una lussazione pura di uno o più segmenti vertebrali. L'evento può interessare esclusivamente la componente ossea o capsulolegamentosa causando una *lesione amielica*, oppure può, primitivamente o secondariamente, interessare il midollo osseo o le radici causando una *lesione mielica*.

In relazione all'evento traumatico e al tipo di lesione prodottasi le *fratture vertebrali amieliche* vengono classificate come: *a*) fratture da schiacciamento (provocate da un trauma in flessione); *b*) fratture da scoppio (provocate da un trauma ad andamento assiale); *c*) fratture-lussazioni (violento trauma in flessione-rotazione).

A questi 3 gruppi principali si possono aggiungere i seguenti sottogruppi: fratture da taglio (esclusive del tratto toracico, provocate da traumi diretti); frattura da schiacciamento semplice o di Chance (interessamento del solo corpo con integrità di tutte le altre strutture); frattura a spicchio (provocata da un trauma in flessione-rotazione); sublussazioni pure (il trauma avviene in flessione, la lesione ossea è assente o limitata a una frattura marginale del soma; si ha rottura del legamento longitudinale posteriore con perdita dell'allineamento del muro posteriore).

I differenti tipi di lesione pongono notevoli problemi di ordine valutativo e terapeutico: contenzione, riduzione, intervento.

Di fondamentale importanza per l'indicazione chirurgica è la valutazione della stabilità o meno della frattura. Già nel 1949 Nicoll giudicava instabili le fratture-lussazioni e le fratture con distruzione anche parziale degli elementi posteriori (limitatamente a LIV e LV).

Nel 1973 Roy-Camille *et al.*, introducevano il concetto del «segmento vertebrale intermedio» costituito dal muro posteriore, dai peduncoli, dalle apofisi articolari e dagli istmi; secondo questi AA. qualsiasi lesione interessante tali strutture è da considerare instabile e come tale l'indicazione all'intervento è assoluta. Casi a parte sono da considerare le fratture da scoppio e le fratture di Chance per le quali è stato introdotto il concetto di «instabilità tardiva»; come tali rientrano nel novero delle lesioni da sottoporre a terapia chirurgica.

Prima dell'avvento di validi mezzi di sintesi metallici le possibilità di intervento chirurgico erano limitate alla riduzione cruenta delle sole fratture-lussazioni accompagnate da lesioni mieliche, con risultati insoddisfacenti se non, a volte, disastrosi.

Fu Harrington che per primo (1958) trattò con buon ri-

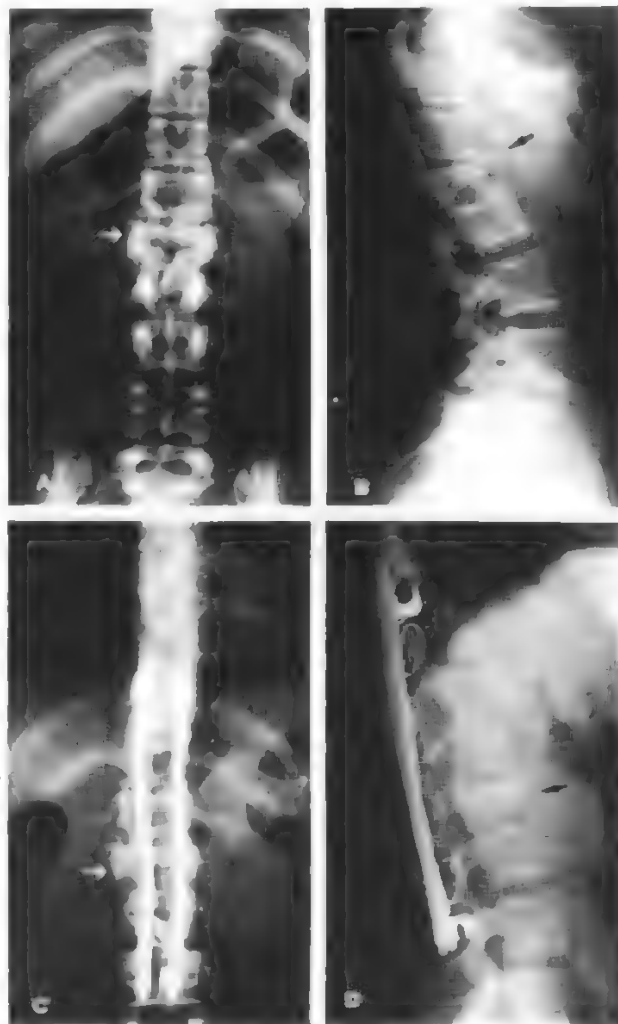



Fig. 1. Frattura vertebrale amielica (*A*: proiezione anteroposteriore; *B*: proiezione laterale). Stabilizzazione secondo Harrington (*freccia*) (*C*: proiezione anteroposteriore; *B*: proiezione laterale).

sultato una frattura vertebrale utilizzando per la fissazione lo strumentario da lui ideato per il trattamento chirurgico della scoliosi. Questo strumentario ha riscosso nel corso degli anni un sempre maggior consenso da parte degli ortopedici nel trattamento delle fratture vertebrali amieliche del tratto dorsolombare e lombare, facendo tralasciare gli altri mezzi di sintesi a eccezione delle placche a vite transpeduncolari di Roy-Camille che trovano elettiva indicazione nelle lesioni del rachide cervicale inferiore (CIII-CVII).

I distrattori di Harrington possono essere usati sia in distrazione che in compressione. Il sistema in distrazione sfrutta l'«effetto tubo» legato all'integrità dei legamenti somatici (quanto meno del legamento longitudinale anteriore). Il sistema in compressione risulta più solido del precedente e ha un'azione lordosizzante particolarmente importante nel ripristinare la curva fisiologica in caso di frattura dorsolombare e nel decifotizzare il tratto toracico in caso di lesione a questo livello.

Viene utilizzato un sistema di doppia compressione nel trattamento della frattura da schiacciamento e della frattura di Chance; un sistema di doppia distrazione nel trattamento della frattura da scoppio, della frattura da taglio, della frattura a spicchio e della sublussazione pura, mentre viene utilizzato un sistema di doppia distrazione o doppia compressione, nel caso in cui il sistema posteriore osseo sia ben conservato, in caso di frattura-lussazione.

Per ottenere una stabile riduzione è necessario fissare lo strumentario 3 livelli sopra il focolaio di frattura (con due uncini calettati sulla stessa asta) e 2 livelli sotto (fig. 1).

Per l'applicazione del sistema in compressione lo strumentario va fissato 2 livelli sotto e 2 sopra con almeno 2 + 2 uncini da ciascun lato della linea mediana.

Ultimamente trova validi consensi l'uso di un sistema misto in distrazione e compressione già usato da Gui nel 1975 in caso di frattura del passaggio dorsolombare.

All'uso dello strumentario di Harrington si può associare, soprattutto nei casi in cui non si sia raggiunta una soddisfacente riduzione anatomica, l'utilizzazione di innesti ossei, sia auto- che omoplastici, al fine di ottenere un'artrodesi stabilizzante.

Per quanto riguarda l'urgenza dell'atto chirurgico bisogna ricordare che, nelle fratture amieliche, «è necessario operare presto, senza per questo mettere a repentaglio l'equilibrio di altri parametri dell'organismo che in lesioni di questa gravità sono sempre pesantemente coinvolti» (Gui *et al.*, 1980). Come limite massimo non si devono superare le 3 settimane: infatti, dopo tale periodo risulta estremamente problematico il riallineamento del segmento fratturato.

Per quanto concerne il periodo postoperatorio, è necessario immobilizzare il paziente con un busto ortopedico o un gesso per 4 o 5 mesi; il carico viene concesso dopo 1 mese circa dall'intervento.

I vantaggi della tecnica con strumentario di Harrington, nelle fratture amieliche, si possono sintetizzare in: stabilizzazione sicura, mobilizzazione precoce del malato, inizio precoce della riabilitazione, riduzione del periodo di ospedalizzazione, prevenzione delle deformità tardive.

Fra le fratture instabili del rachide cervicale inferiore, quelle di gran lunga più frequenti sono a predominanza posteriore. Tali lesioni interessano il «segmento vertebrale medio» costituito dal muro posteriore, dai peduncoli, dai massicci articolari sino all'inserzione delle lamine, nonché il «segmento mobile rachideo» (o «SMR»: legamenti longitudinali, disco, legamenti e capsule interapofisari, legamenti gialli e interspinosi).

Le lesioni di queste componenti, anche in assenza di interessamento osseo, causano un'instabilità scheletrica che necessita dell'intervento chirurgico.

Le placche di Roy-Camille, che permettono un'osteosintesi stabilizzante, con via di accesso posteriore, trovano valida indicazione in questo tipo di lesione, come pure nelle fratture complesse che interessano contemporaneamente il segmento vertebrale medio, il corpo e le lamine (figg. 2, 3 e 4).

Più raramente le fratture cervicali sono a predominanza anteriore; fra queste ricordiamo: la frattura da scoppio vertebrale, trattata per via anteriore con corporectomia e innesti corticospongiosi, e le *tear-drops* (frattura dell'angolo anteroinferiore del corpo e del SMR), in cui ci si avvale,

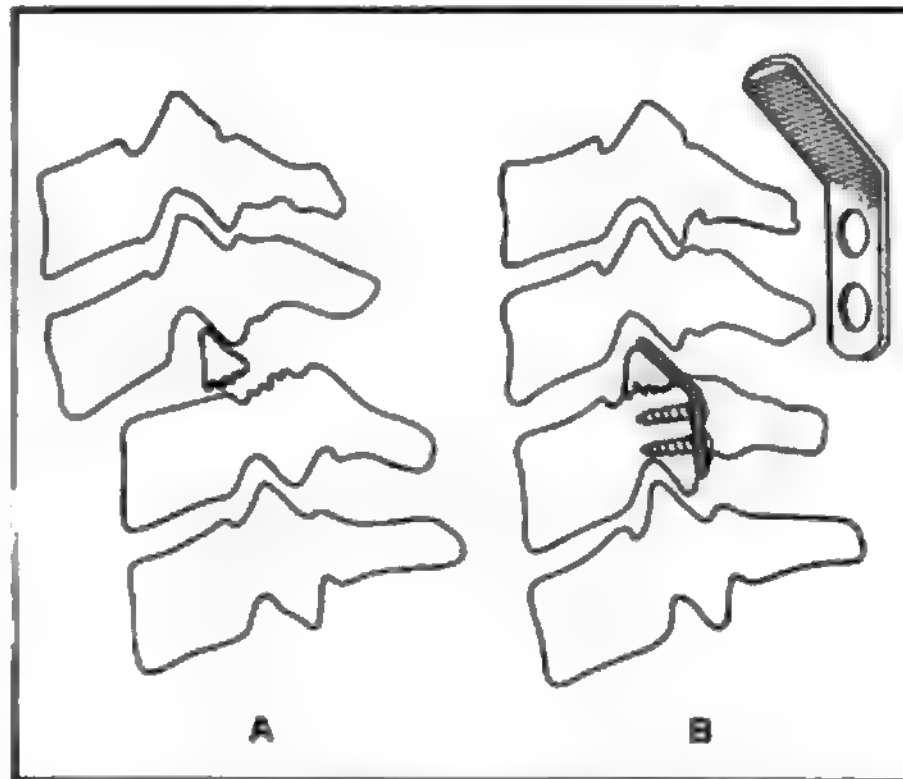



Fig. 2. *A*) Frattura-lussazione del processo articolare superiore. *B*) Riduzione e fissazione della frattura articolare con placca a due viti angolata a 145°. (*Da R. Roy-Camille, ridisegnata*).

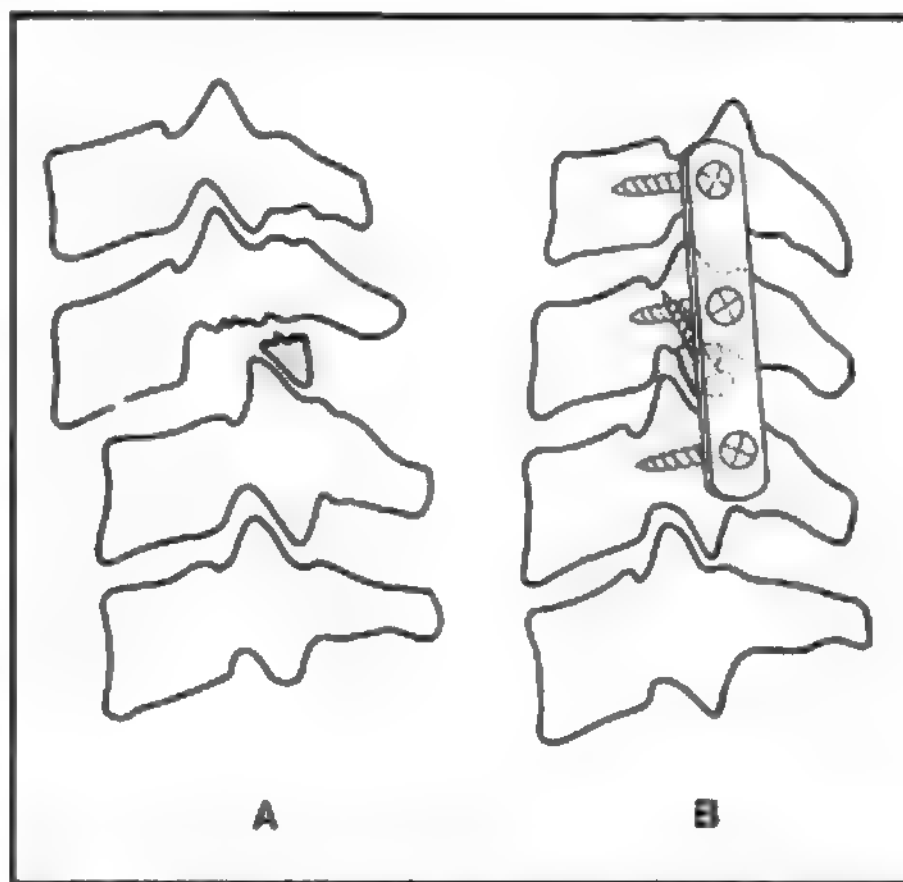
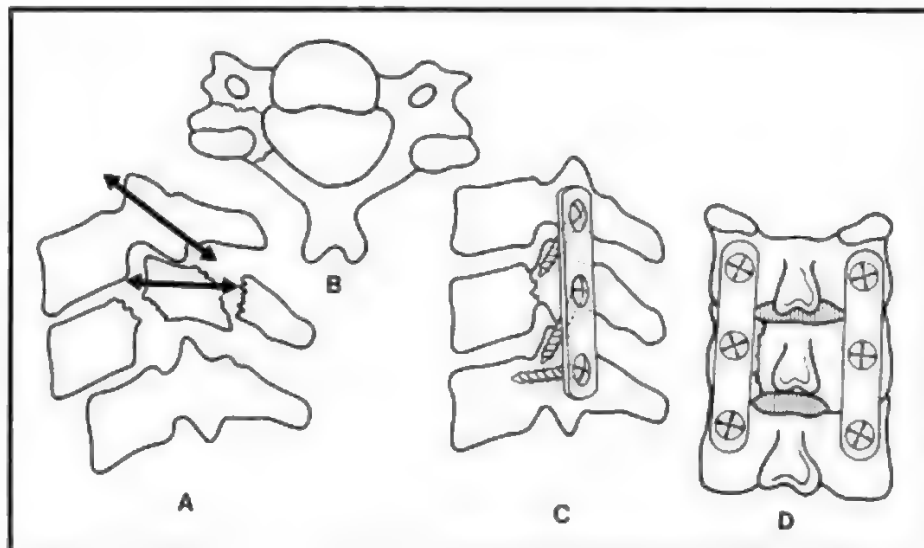



Fig. 3. *A*) Frattura-lussazione del processo articolare inferiore. *B*) Riduzione e fissazione della frattura tramite una vite diretta e una placca a tre viti. (*Da R. Roy-Camille, ridisegnata*).

Fig. 4. Frattura-separazione del massiccio articolare (*A*: visione laterale; *B*: visione cranio-caudale). Osteosintesi con placche a tre viti (*C*: visione laterale; *D*: visione posteriore). (*Da R. Roy-Camille, ridisegnata*).

A B C D

oltre che di una tecnica per via anteriore, anche di una stabilizzazione con placche per via posteriore.

Le placche di Roy-Camille vengono costruite in vitallium, con da 2 a 5 fori, distanziati di 13 mm (intervallo medio fra i massicci articolari), attraverso cui passano le viti transpeduncolari. Le caratteristiche principali di queste placche risiedono nella grande solidità, nella notevole stabilizzazione del grado di riduzione della lesione, nella versatilità d'uso (anche in caso di frattura delle lamine o di frattura-separazione del massiccio articolare o di laminectomie), nella possibilità di un'artrodesi concomitante, nella possibilità di montaggi bilaterali massivi, nell'eliminazione della minerva postoperatoria.

Bibliografia

Cervellati S., Cioni A., Savini R., *La fissazione segmentaria associata alla tecnica di Harrington*, VI Riunione del Gruppo Italiano Scoliosi, Bologna 1983.
Domenella G., Berlanda P., Bassi G., *G. Ital. Ortop. Traumatol.*, 1982, **VIII**, 237.
Gui L., Jacchia G. E., Bartolozzi P., Savini R., *G. Ital. Ortop. Traumatol.*, 1983, **IX** (Suppl.), 2, 131.
Harrington P. R., *S. Afr. J. Surg.*, 1967, **5**, 7.
Kerboul B. *et al.*, *Acta Orthop. Belg.*, 1986, **52**, 792.
Roy-Camille R., De La Caffiniere J. Y., Saillant G., *Traumatismes du Rachis Cervical Supérieur C1-C2*, 1973, Masson, Paris.
Roy-Camille R., Saillant G., *Inter. Orthop. (SICOT)*, 1984, **8**, 155.
Savini R., Di Silvestri M., *Minerva Orthop.*, 1987, **38**, 245.

GASPARE PERRICONE E LUIGI PRIOLI

Semeiotica strumentale del rachide

Le indagini strumentali costituiscono un elemento diagnostico altamente significativo, nelle più svariate patologie del rachide, soprattutto dopo i notevoli progressi dovuti alle nuove metodiche, prime fra tutte la T.A.C. e la risonanza magnetica nucleare (RMN); oltre a queste, non vanno dimenticate però alcune tecniche recentemente rivalutate, come, ad es., la discografia o altre, che necessitano di ulteriore approfondimento, come l'ecografia.

Saccoradicolografia

Fra le tecniche neurodiagnostiche staticodinamiche, fondate sull'utilizzazione dei mezzi radiopachi di contrasto, va menzionata la saccoradicolografia, che conserva ancora un alto significato diagnostico. Abbandonati i mezzi di contrasto oleosi, per la loro densità marcata e soprattutto perché erano i maggiori imputati delle aracnoiditi tardive, si utilizzano ora mezzi di contrasto idrosolubili (tipo iopamidolo) che permettono un'ottimale rappresentazione morfologica degli spazi subaracnoidei, soprattutto in presenza di «conflitti» contenente-contenuto (tipo ernia, protrusioni discali, neurinomi, processi espansivi ossei, etc.) (fig. 5).

Possiamo dire che la saccoradicolografia permette di evidenziare: alterazioni della morfologia del sacco durale e alterazioni della morfologia delle radici.

Con la massima flessoestensione del rachide è possibile ottenere immagini che dimostrano eventuali erniazioni fun-

A B

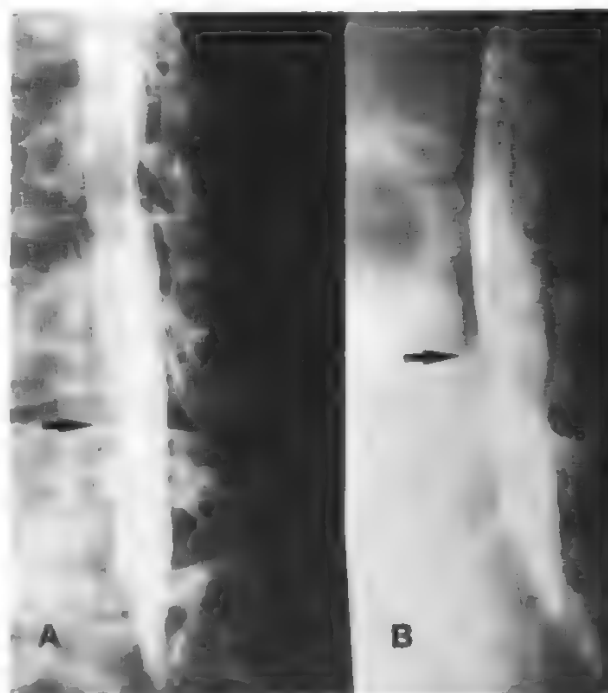



Fig. 5. Saccoradicolografia con mezzo di contrasto del tratto lombare in proiezione anteroposteriore (*A*) e laterale (*B*). Si evidenzia un'immagine di protrusione discale (*freccia*).

zionali. La saccoradicolografia è in grado, inoltre, di visualizzare «globalmente» la *cauda equina*. Dopo l'introduzione del liquido di contrasto, è possibile definire forma e dimensioni di eventuali neoplasie endo- ed extradurali, sottoponendo il paziente a movimenti oscillatori, mentre, con la flessoestensione del rachide si possono amplificare formazioni lesive poco appariscenti.

La saccoradicolografia è in grado di completare immagini T.A.C. non chiare o falsamente indicative.

L'impiego di questa tecnica invasiva è peraltro limitato, anche per l'impossibilità di esplorare con essa il tratto intraforaminale della radice.

Discografia

Si esegue iniettando un mezzo di contrasto, per via laterale extradurale, nello spazio discale e riprendendo radiogrammi in proiezione laterale. È stata ultimamente rivalutata in quanto viene eseguita come esame preliminare per la chimonucleolisi. La chimonucleolisi con chimopapaina (Discase®; cfr. Franzosi, 1985) è una metodica di trattamento dell'ernia del disco (v.*) intervertebrale attuata mediante l'iniezione intradiscale di una soluzione di chimopapaina, enzima estratto dal frutto tropicale *Carica papaya*. La chimopapaina provoca farmacologicamente la depolarizzazione del complesso condromucopolisaccaride-proteina, diminuendo in tal modo il contenuto idrico pulpare, principale costituente del nucleo polposo del disco intervertebrale, e determinando di conseguenza una diminuzione del volume stesso dell'ernia discale, con conseguente cessazione della compressione sulla radice e sul sacco durale. La chimopapaina può agire sull'ernia discale a condizione che: l'enzima venga a contatto con la parte di nucleo polposo prolassata; la riduzione del volume dell'ernia sia sufficiente a eliminare completamente la compressione delle strutture nervose; l'ernia costituisca la sola, o prevalente, causa della compressione sulle strutture nervose.

Ne consegue che l'azione ottimale della nucleolisi si esprime su ernie di piccole e medie dimensioni, non espulse nel canale vertebrale e costituenti l'unica causa di compressione radicolare.

La discografia può essere associata, inoltre, alla T.A.C. (disco-T.A.C.) per ottenere maggiori informazioni sulla integrità anulolegamentosa (ernia contenuta o espulsa, e particolarmente nelle «recidive» quale mezzo diagnostico differenziale fra cicatrice e nuova protrusione erniaria).

Ecografia

L'uso di questa tecnica è nato dalla ricerca di metodiche alternative alla T.A.C. e alla mielografia, che sono attualmente i cardini della diagnostica strumentale applicata al rachide. L'uso dell'ecografia sul rachide potrebbe rappresentare la metodica ideale data la non invasività, l'innocuità e il basso costo della tecnica.

Il limite principale è costituito dal fatto che necessita di sofisticate apparecchiature e di personale altamente qualificato ed esperto data la complessità di interpretazione delle immagini.

Tomografia Assiale Computerizzata (T.A.C.)

La T.A.C. ha notevolmente arricchito, negli ultimi anni, le possibilità diagnostiche e strumentali in molti campi di indagine. Si tratta di un esame non invasivo, scevro di complicazioni e di costo contenuto. Solo recentemente è entrato a far parte delle tecniche diagnostiche per lo studio del rachide in corso di patologie degenerative, traumatiche, infiammatorie e neoplastiche. L'ampio consenso è dovuto al fatto che la T.A.C. è in grado di discriminare con elevata sensibilità densitometrica i vari tessuti (osso, *anulus*, tessuto adiposo, muscoli, nervi e vasi) in base alla loro densità specifica e, mediante una ricostruzione elettronica secondo piani sagittali verticali e obliqui, permette di evidenziare le immagini con estrema chiarezza. Inoltre, l'introduzione di mezzi di contrasto permette di evidenziare aspetti patologici complessi.

Risulta uno degli esami strumentali ormai più conosciuti e richiesti dal paziente stesso in quanto viene nettamente preferito dai soggetti non disponibili psicologicamente a esami invasivi o in pazienti con sospetto di quadri settici acuti o subacuti dove le manovre invasive risultano fortemente controindicate; oltre a ciò è ripetibile nel tempo senza grossi rischi. La T.A.C. consente di studiare, a livello del rachide, il muro somatico posteriore, i massicci articolari, i peduncoli, le lamine e i legamenti gialli, ricostruendo

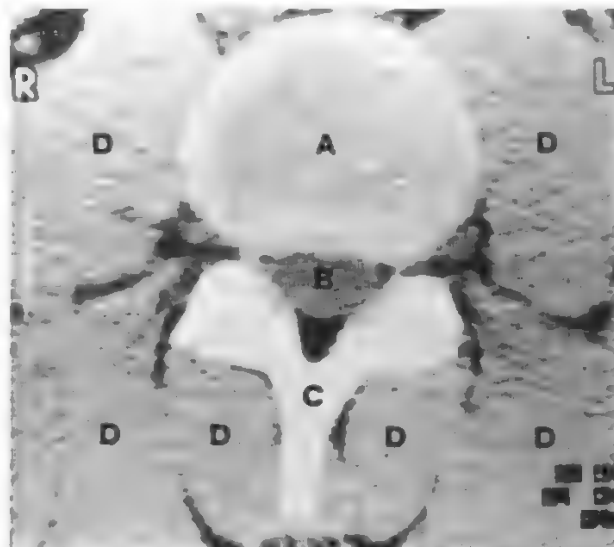



Fig. 6. Immagine T.A.C. a livello lombare dove si evidenziano le strutture ossee (A: soma vertebrale; C: archi e apofisi spinose), il canale con le formazioni nervose (B) e le masse muscolari paravertebrali (D).

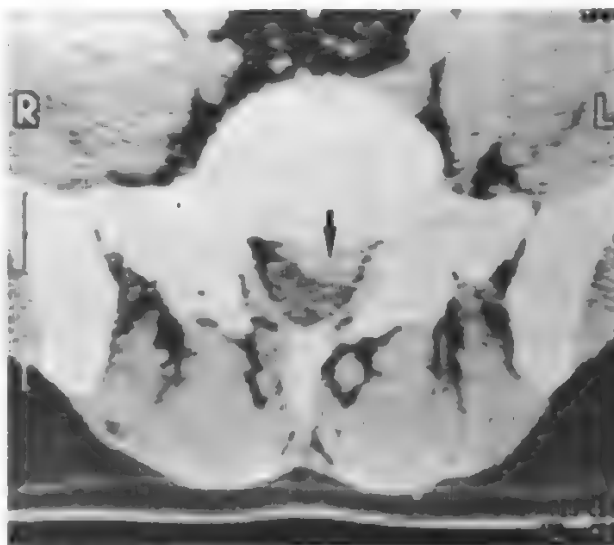



Fig. 7. T.A.C. di LIV-LV. Si evidenzia ernia del disco paramediana sinistra (*freccia*).

Fig. 8. RMN del rachide dorsale. La diversa densità dei vari tessuti permette una precisa rappresentazione grafica degli stessi. (A: soma vertebrale; B: canale e midollo spinale; C: archi vertebrali e muscoli paravertebrali).

Fig. 9. RMN: grave frattura mielica del tratto dorsale (*freccia*).

con precisione i diametri e le forme dei canali spinali, dei recessi e dei forami di coniugazione (figg. 6 e 7).

Oltre a ciò sono valutabili i rapporti spaziali fra le varie componenti nervose, il grasso epidurale e le strutture ossee.

Nonostante, però, la grande affidabilità di tale metodica esistono limiti non indifferenti imputabili alle caratteristiche della macchina, alla sua utilizzazione e all'interpretazione della ricostruzione anatomica che questa fornisce.

Risonanza magnetica nucleare (RMN)

La RMN è attualmente il mezzo diagnostico più sensibile per studiare le patologie del rachide. La RMN utilizza le modificazioni delle caratteristiche magnetiche del nucleo dell'idrogeno sottoposto all'azione di due campi magnetici, uno statico e uno fluttuante secondo precise sequenze individuate da 2 parametri: il TE o *echo time* e il TR o *repetition time*.

Diversi valori di TE e TR inducono un tempo di rilassamento longitudinale (T_1) e un tempo di rilassamento trasversale (T_2) tipici di ogni tessuto, riproducendoli quindi con immagini di diversa densità (figg. 8, 9, 10 e 11). (V. anche: RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE [XIII, 1526]; TOMOGRAFIA A RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE [XIV, 2417; 2438]).

Le immagini ottenute con il T_1 sono caratterizzate, oltre che da intensità del segnale complessivamente elevata, da

Fig. 10. RMN del tratto cervicale con processo siringomielico. L'immagine della RMN evidenzia chiaramente la lesione midollare (*frecce*).

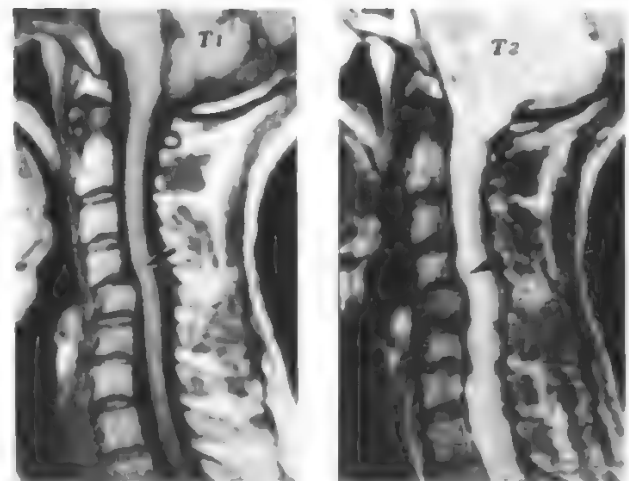



Fig. 11. RMN: rachide cervicale, lussazione vertebrale (*freccia*) con lesione midollare. La scansione T_1 viene eseguita per evidenziare la morfologia. La scansione T_2 evidenzia la densità tessutale.

un ricco contrasto fra i tessuti esaminati. Ciò comporta un'ottima risoluzione morfologica che può essere esaltata manipolando opportunamente i parametri a nostra disposizione, quali matrice, spessore dello strato, campo di vista, numero di misure. La possibilità di acquisire immagini secondo tutte le direzioni dello spazio consente una ricostruzione tridimensionale delle strutture esaminate.

Le immagini pesate in T_2 sono di scarsa utilità per studi morfologici; tuttavia sono utilissime per riconoscere i processi patologici che si accompagnano a un allungamento del tempo di rilassamento T_2. Questo esame è attualmente il più significativo nello studio dei tumori extra- e intraneurali e nelle infezioni del disco e del canale midollare. Tale metodica, inoltre, è tuttora in notevole evoluzione e l'utilizzazione di magneti di superficie o di campi magnetici più uniformi permetterà in breve tempo un livello di precisione diagnostica superiore all'attuale.

Bibliografia

Bodest M., *Spine*, 1986, **11** (7), 709.
Bombelli R., *Arch. Ortop.*, 1953, **66**, 705.
Cormio C., Zini R., *Radicolografia e T.A.C. Due metodiche a confronto nella diagnosi dell'ernia discale lombare*, 1986, Sandoz, Pesaro.
Dupuis P. R., *Spine*, 1985, **10** (3), 262.
Engel J. M., *Spine*, 1985, **10** (10), 928.
Erlacher P. R., *J. Bone Joint Surg.*, 1952, **34B**, 204.
Franzosi M. G., *Chimopapaina*, in *Medicina-Riv. EMI*, 1985, **5**, 359.
Fregnani L., De Marco G., Fabbri F. L., *La Peridurografia*, 1982, Minerva Medica, Roma.
Gandolfi M., Jucopilla N., Tomasso A., *La T.A.C. - Discografia lombare, Atti II Congresso Nazionale S.I.R.C.* tomo II, 1986, Monduzzi, Bologna, p. 1459.
Hichey D. S., *Spine*, 1986, **11** (7), 702.
Knutsson F., *Acta Radiol.*, 1941, **22**, 694.
Salvi V., Boux E., *Arch. Ortop. Reumatol.*, 1982, **95**, 269.
Trevisan C., Bernardi B., Spagnoli M. *et al.*, *Neuroradiologia oggi*, 1988, Idelson, Napoli, p. 147.
Trevisan C., Spagnoli M., *Riv. Neuroradiol.*, 1988, **1** (1), 59.

GASPARE PERRICONE E LUIGI PRIOLI

COLOPATIE FUNZIONALI [v. vol. IV, col. 665]

SOMMARIO

Definizione

Nella sua originaria e più ampia accezione, il termine *colopatie funzionali* indica tutte le affezioni del colon di natura motoria, secretoria o dismicrobica, nelle quali non siano presenti alterazioni anatomiche riconoscibili. Per quanto riguarda l'inquadramento di tali affezioni, è ancora sostanzialmente valido quanto riportato nella II edizione (v. COLOPATIE FUNZIONALI). Recentemente, peraltro, in seguito a diverse acquisizioni fisiopatologiche e cliniche, si tende a impiegare il termine *c. f.* in senso più restrittivo, cioè per indicare una sindrome di comune osservazione, ad andamento cronico, caratterizzata essenzialmente da dolori addominali, diarrea o stipsi, o più spesso ancora da alvo alterno, non riconducibile ad alcuna causa organica, ma espressione di un disordine della motilità digestiva, che si ritiene per lo più avviato e sostenuto da una personalità iperemotiva. Così inteso, il termine *c. f.* ha numerosi sinonimi, tra cui: colite nervosa, colite mucosa, colon irritabile, colite spastica e infine, secondo la dizione anglosassone più accreditata negli ultimi anni, sindrome dell'intestino irritabile (IBS = *Irritable Bowel Syndrome*). Quest'ultima denominazione trova la sua giustificazione nell'osservazione che la turba della motilità non riguarda in realtà solo il colon ma tutto l'intestino.

Epidemiologia

La c. f. può interessare tutte le età della vita ed entrambi i sessi, con una lieve prevalenza per l'età media e per il sesso femminile (con un rapporto maschi/femmine di 0,8-0,9).

I dati relativi alla prevalenza delle c. f. sono mal valutabili e hanno, nelle varie casistiche, uno spettro di variazione quanto mai ampio (dal 15 al 70% della popolazione generale), verosimilmente in conseguenza di alcuni aspetti caratteristici della sindrome: i pazienti che ne sono affetti non sempre si rivolgono al medico curante e più raramente ancora allo specialista; la c. f. non richiede abitualmente ricovero e non è gravata da mortalità; infine appare spesso mal delimitabile il confine tra disturbi funzionali dei tratti digestivi superiore e, rispettivamente, inferiore. Quando ci si limiti invece a considerare i dati epidemiologici relativi ai servizi specialistici, è opinione comune che il paziente «funzionale» incida almeno per il 50%, con un bilancio equilibrato tra dispepsia funzionale e c. f., quando i due aspetti non siano chiaramente associati.

È presumibile quindi, anche se non direttamente documentabile, che questa affezione apparentemente minore abbia in realtà un alto costo in termini di accertamenti radiologici e strumentali e in numero di giornate lavorative perse.

Aspetti clinici

Gli aspetti clinici dominanti sono la tensione emotiva ben evidente, l'assenza di segni di compromissione generale e l'andamento cronico dei disturbi, con una grande variabilità interindividuale e nello stesso individuo nel corso del tempo.

Il rilievo clinico più costante è la presenza di turbe dell'alvo, che si presentano con un ampio ventaglio di manifestazioni, in forma accessionale o continuativa, con prevalenza di stipsi o di diarrea vera o falsa, come evacuazioni frazionate, o più spesso ancora come alvo alterno.

Le forme con *prevalente diarrea* si esprimono al risveglio o nelle prime ore del mattino con due o più evacuazioni di feci poco composte o a volte acquose, spesso ricche di muco ma senza sangue evidente. Altre volte le evacuazioni si presentano anche durante il giorno e in tal caso vengono avvertite come impellenze postprandiali, riferite per lo più all'assunzione di cibi particolari, che tendono a essere gradualmente esclusi, rendendo la dieta sempre più monotona e limitata. Solo in casi eccezionali la diarrea è anche notturna, differentemente dalle diarree organiche.

Nelle forme con *prevalente stipsi*, il sintomo può essere avvertito ossessivamente dal paziente, che si sente limitato dall'impossibilità di una evacuazione quotidiana. A volte l'evacuazione può essere giornaliera, ma risulta insoddisfacente o frazionata. Altre volte ancora la stipsi è clinicamente più evidente, con evacuazioni realmente distanziate e con l'emissione di feci dure, secche, caprine, a volte deformate come per l'esistenza di un ostacolo. La stipsi può essere accessionale o costante e peggiorare progressivamente, specie quando vengano somministrati catartici che, agendo sui plessi mioenterici, portano a un'ulteriore alterazione della motilità intestinale.

Il *dolore* si associa di regola, nelle c. f., alle forme stitiche, ma è frequente anche in quelle diarroiche. Può manifestarsi come dolenzia sorda e continua o esordire più acutamente, esprimendosi come colica per più ore o più giorni, con possibili lunghi intervalli liberi. Può essere esteso a tutto l'addome o limitato ad un singolo quadrante, ponendo problemi diagnostici differenziali con le patologie

d'organo. Altre volte ancora, il sintomo dolore è assente e prevale piuttosto un senso di tensione addominale accompagnato a flatulenza, meteorismo, borborigmi; l'evacuazione e l'emissione di aria possono talora alleviare la distensione addominale.

In circa la metà dei casi, a questi sintomi predominanti e caratteristici, si associano aspetti clinici più sfumati, quali la digestione lenta e laboriosa, il senso di ripienezza postprandiale, a volte pirosi, acidità, cefalea. Tutti questi disturbi sembrano riferibili a dispepsia funzionale e appaiono evidentemente legati a un coinvolgimento globale della funzione motoria intestinale.

Nell'80% dei soggetti è presente uno stato di *ansia* più o meno controllato, a volte alternato o associato a una condizione depressiva con spunti ossessivi, in particolare per le abitudini alvine, ma anche per tutte le varie sollecitazioni della vita quotidiana. Alla base di tali disturbi sono insoddisfazioni familiari, scolastiche o lavorative, eccessivo perfezionismo, incapacità di risolvere difficoltà o paura di sostenere responsabilità anche di media entità. Allo stesso tempo, i pazienti hanno l'impressione di una scarsa valorizzazione dei propri meriti e sembrano compiere un tentativo, forse inconscio, di attirare l'attenzione. L'istinto di fuga, con rifugio nella malattia, che allo stesso tempo viene temuta come grave e definitiva, è un ulteriore importante aspetto della complessa e varia personalità di questi soggetti.

Sul piano obiettivo la c. f. può dar luogo al reperto di una corda colica sinistra o destra, con evocazione di dolore alla palpazione. Non necessariamente sono evidenti la distensione addominale e il meteorismo, a riprova della natura funzionale dei disturbi.

Etiopatogenesi e fisiopatologia

Si ammette abitualmente che la c. f. sia l'espressione clinica di un'alterazione elettrica e motoria del colon. Questo asserto è in realtà più suggerito dalle manifestazioni cliniche e dalle osservazioni roentgencinematografiche che non rigorosamente documentato da studi diretti controllati.

È noto, infatti, che lo studio della motilità globale del colon trova indubbi ostacoli nella difficile accessibilità dell'organo nella sua interezza. Esistono ancora, inoltre, notevoli difficoltà strettamente tecniche: le sonde a palloncino sono utilissime per le misurazioni pressorie anorettali, ma mal si adattano ad applicazioni più estese; le sonde a perfusione con estremità libera, introducibili anche tramite il coloscopio, tendono a bloccarsi in presenza di materiale fecale e, d'altra parte, una precedente preparazione di pulizia crea localmente condizioni certamente distanti da quelle fisiologiche. Infine, la valutazione dell'attività mioelettrica del colon richiede l'infissione di elettrodi ad ago nella mucosa o l'impiego di elettrodi sottili monopolari con minute ventose terminali, entrambi applicabili, nell'uomo, solo in aree limitate.

In pratica, gli studi manometrici ed elettromiografici del colon solo raramente vengono estesi oltre l'area rettosigmoidea e quasi mai vengono prolungati nel tempo, con risultati certamente falsati da registrazioni istantanee, o comunque di breve durata, che non possono cogliere eventi fisiologici così complessi e variabili di ora in ora e di giorno in giorno anche nello stesso individuo. Negli ultimi anni, tuttavia, in alcuni studi controllati, sia pure limitati in numero e ampiezza, sono state tracciate le linee essenziali su cui si basa l'attività elettrica e motoria del colon nel soggetto sano e in alcune condizioni patologiche.

Nel soggetto sano, lo studio elettromiografico del colon mostra onde del ritmo di base denominate BER (*Basic Electric Rhythm*) o ECA (*Electric Control Activity*), che hanno una frequenza da 2 a 13 cicli al minuto e sono Na-dipendenti. A queste si sovrappongono bruschi cambiamenti di potenziale d'azione, caratterizzati da picchi (*spikes*) di durata breve (espressione dell'attività motoria fasica) o lunga da pochi secondi a qualche minuto (espressione dell'attività tonica), che sono Ca-dipendenti e si associano alla contrazione delle fibrocellule. Questi fenomeni elettrici hanno il significato di potenziali d'azione e vengono anche definiti come attività elettrica di risposta o ERA (*Electric Response Activity*). Alcuni potenziali di azione di lunga durata si esprimono episodicamente come complessi motori migranti che si propagano rapidamente a tutto il colon. I potenziali d'azione lunghi o LSB (*Long Spike Bursts*) aumentano dopo i pasti e diminuiscono durante il sonno.

Nella c. f. questo quadro fisiologico si altera, anche se non è stato ancora possibile stabilire se sia presente un ritmo elettrico patologico di tipo caratteristico. Nelle forme con stipsi prevalente, si ha un aumento delle onde del ritmo elettrico di base e degli *spikes* di breve durata. Nelle forme con diarrea prevalente, si ha una riduzione di frequenza sia delle onde del ritmo elettrico di base che dei potenziali. Per la precisione, i potenziali di lunga durata mancherebbero del tutto, mentre quelli di breve durata sarebbero sensibilmente diminuiti. Infine, nelle forme in cui prevale il dolore, specie postprandiale, è stata dimostrata un'assenza dell'onda migrante, con conseguente difettoso trasporto del contenuto intestinale, mancato svuotamento del colon e distensione dello stesso.

Con le metodiche manometriche sono state ottenute informazioni soprattutto sui movimenti colici di segmentazione, cioè sulle contrazioni coliche non coordinate e non propulsive, mentre i movimenti propulsivi, espressione della contrazione circolare, sporadici e infrequenti, che pure dovrebbero avere una rilevante importanza nelle c. f., si sono rivelati di più difficile registrazione.

Nella c. f., l'indice di motilità colica (cioè il prodotto dell'ampiezza per la durata delle onde) non è necessariamente differente, in condizioni di base, dai controlli sani; differenze significative e costanti, nei diversi studi eseguiti, non emergono nemmeno nei soggetti con prevalente stipsi, prevalente diarrea né nelle forme cliniche con o senza dolore. È stata invece più volte dimostrata un'alterazione dell'indice di motilità, per un aumento di frequenza delle onde di segmentazione, alla distensione intestinale evocata con palloncini. È d'altra parte osservazione comune che nelle c. f. il dolore insorge, in corso di coloscopie, anche per minime insufflazioni di aria. Questa alterata risposta allo stimolo della distensione è un disturbo generalizzato, rilevabile anche in esofago, stomaco e tenue e viene interpretato come espressione di una ridotta soglia di sensibilità al dolore viscerale. Nelle forme di c. f. con stipsi, la distensione provoca un aumento delle contrazioni segmentarie con conseguente ridotta progressione, maggior durata dei fenomeni fisiologici di mescolamento e assorbimento e quindi distanziamento delle evacuazioni con emissione di feci secche. Nelle forme diarroiche si osserva, invece, una ridotta ampiezza delle onde segmentarie, pur se queste si presentano, nella maggior parte dei pazienti studiati, con una frequenza maggiore del normale.

Il pasto stimola la motilità del colon, sia nei soggetti normali che nelle c. f., attivando i potenziali elettrici. Nel soggetto sano la risposta elettrica motoria della muscolatura del colon torna al normale in un tempo variabile da 5 a 50 min; nelle c. f., invece, il pasto determina un aumento progressivo dell'attività motoria con ritardato e scoordinato ritorno alle condizioni basali. Questo fenomeno appare mediato da meccanismi colinergici e, infatti, può essere inibito dall'atropina.

Gli studi fisiopatologici hanno dimostrato che tipici fattori di innesco dei disturbi propri delle c. f. sono lo stress e il pasto. L'osservazione relativamente recente che la dieta

priva di latte e di suoi derivati migliora la sindrome in un gruppo di pazienti con c. f., mentre la reintroduzione di tali alimenti la riproduce, ha fatto ipotizzare che non solo il lattoso, ma anche alcuni allergeni alimentari possano giocare un ruolo importante nella genesi della c. f. Anche quando non sia possibile documentare una condizione propriamente atopica, si può ritenere che esista, almeno in un sottogruppo di pazienti, una particolare sensibilità ad alcuni elementi della dieta, sia pure attraverso meccanismi patogenetici non ancora conosciuti. Un'altra linea di ricerca ha dimostrato che il pasto agirebbe nelle c. f. attraverso la liberazione di acidi biliari. Il colon perfuso con acidi biliari mostra infatti un aumento dei potenziali di azione e un aumento della motilità: nella c. f. la stimolazione si ha per effetto di più modeste quantità di acidi biliari.

Gli stress e il pasto, tramite il sistema nervoso estrinseco e i plessi nervosi intrinseci del colon, modificano la circolazione generale e distrettuale, e portano a una variazione delle concentrazioni di ormoni intestinali, di peptidi oppioidi e di prostaglandine, che tutti insieme rappresenterebbero i mediatori della sindrome.

È noto come gli ormoni intestinali agiscano sul flusso ematico, sulla secrezione, l'assorbimento e la motilità intestinale. Nella varietà di c. f. con diarrea a digiuno, si è documentato un aumento della motilina, della gastrina e del polipeptide pancreatico, mentre si è osservata una ridotta liberazione di questi stessi ormoni nelle forme con stipsi; infine, nelle forme con prevalenza di dolore, si ha una riduzione dei valori della gastrinemia, sia a digiuno che nel periodo postprandiale. La colecistochinina, stimolata da pasto grasso o introdotta per via venosa, determina un aumento dell'attività mioelettrica lenta e della frequenza dei potenziali d'azione del colon, oltre a ricreare la caratteristica sintomatologia delle c. f. in circa la metà dei pazienti. Tutti questi peptidi stimolano la motilità intestinale tramite la mediazione dell'acetilcolina, azione com'è noto antagonizzata dall'atropina. Nella genesi della sindrome sembra intervenire anche la sostanza P, per la quale sono stati trovati recettori specifici nella parete colica e che ha una chiara azione attivante sulla motilità.

Un ruolo patogenetico certo è svolto dai peptidi oppioidi, che agiscono anch'essi stimolando la motilità del colon, ma sono antagonizzati dal naloxone e non dall'atropina, a riprova dell'esistenza di recettori specifici locali oltre che centrali. Le endorfine stimolano l'attività contrattile della muscolatura liscia circolare e un loro aumento determina un'accentuazione delle contrazioni segmentarie del colon.

Più recentemente anche le prostaglandine E_2 (PGE_2) sono state imputate come responsabili di alcuni aspetti della c. f. In condizioni fisiologiche esse inibiscono la contrazione delle fibrocellule circolari e stimolano le longitudinali; una loro aumentata produzione porta dunque ad alterazioni dell'attività motoria e a diarrea. Un aumento del contenuto di PGE_2 intraparietale è stato dimostrato nel retto di alcuni soggetti con c. f.

Diagnosi

La presenza di incostanti dolori addominali e di irregolari turbe dell'alvo, l'andamento cronico dei disturbi senza deterioramento delle condizioni generali, l'atteggiamento psicologico del paziente e, soprattutto, la negatività dei reperti oggettivi, sono gli elementi su cui poggia la diagnosi di c. f. Tuttavia la sindrome può mascherare l'interessamento organico di tutti gli organi digestivi e per una diagnosi di certezza si dovrebbero eseguire di routine un gran numero di accertamenti che avrebbero un costo non accettabile, specie se confrontati agli scarsi benefici che ne possono derivare.

Proprio in relazione alla problematica costi-benefici, si giustificano i recenti tentativi di isolare gli aspetti clinici probabilmente causati da una c. f. piuttosto che da una malattia organica dell'intestino e l'attribuzione di un punteggio a ciascuno di essi in modo da disporre di una grandezza numerica cui far riferimento per le successive decisioni diagnostiche. I risultati di questi studi non esimono però dalla necessità di eseguire alcune indagini essenziali almeno nelle forme di maggiore impegno clinico, mentre è evidente che nelle forme più sfumate si può adottare un atteggiamento di maggiore attesa.

L'esame delle feci è spesso determinante: il peso superiore ai 200 g nelle 24 h e il pH acido orientano verso una vera diarrea; la presenza di sangue occulto indirizza verso una forma organica; il reperto positivo per parassiti consente di isolare un sottogruppo di pazienti che con terapia specifica può definitivamente guarire. Insieme all'esame delle feci, l'esame emocromocitometrico, il dosaggio della sideremia e degli enzimi epatici (oltre ad altri accertamenti di routine) fanno parte delle ricerche di laboratorio inizialmente obbligatorie.

Il clisma opaco a doppio contrasto viene eseguito quasi sempre per escludere lesioni organiche, ma può consentire anche l'osservazione di aspetti caratteristici come, ad es., la presenza di pliche sottili, multiple e ravvicinate o l'esistenza di tratti ipertonici anche estesi, e, infine, nelle forme ipersecretive, la coesistenza di abbondante secrezione. Il clisma opaco viene a volte mal tollerato dai pazienti che possono riferire intense reazioni dolorose e incapacità a trattenere il mezzo di contrasto; in questi casi può essere programmato uno studio radiologico *per os* che può fornire utili conferme delle alterazioni motorie.

La rettosigmoidoscopia o, meglio, la coloscopia, va inclusa tra le indagini obbligatorie e consente di confermare l'assenza di lesioni della mucosa.

Lo studio dei tempi di transito con marcatori radiopachi, che pure sarebbe utilissimo per separare le forme con stipsi da quelle diarroiche e per differenziare forme diffuse e forme circoscritte di alterata motilità, non è entrato nella pratica comune e altrettanto può dirsi per la manometria colica, per i motivi già in precedenza esposti.

L'intolleranza al lattoso, presente dal 5 al 90% dei soggetti secondo differenti casistiche, più che con elaborate prove funzionali (quali il *breath-test* al lattuloso), può essere diagnosticata con dieta da esclusione e confermata con reintroduzione del latte e dei suoi derivati dopo 10-15 giorni.

Quando sia clinicamente prevalente o comunque presente una dispepsia funzionale, si rivela utile, oltre a un supplemento di indagini radiologiche o strumentali per il tratto digestivo superiore, uno studio delle vie biliari. Una colecisti pigra o dismorfica può infatti rendere ragione di molte dispepsie non ulcerose che potrebbero essere erroneamente interpretate come espressione di una c. f.

La diagnosi differenziale con patologie organiche a interessamento colico risulta in genere agevole, ma è sempre opportuno tener presente che una c. f. di vecchia data può mascherare l'esistenza di una patologia d'organo insorta successivamente.

L'esame clinico, le indagini di laboratorio e radiologiche, l'esplorazione endoscopica eventualmente estesa a tutto il colon possono risolvere facilmente il quesito differenziale con le lesioni produttive benigne o maligne. Qualche esitazione diagnostica può aversi nei confronti delle malattie infiammatorie croniche: l'assenza di sangue evidente nelle feci e la diarrea solo diurna sono elementi già di per se

stessi dirimenti per le forme più attive; semmai qualche dubbio può persistere per le forme fruste di Crohn ileale o colico che potranno però essere quasi sempre almeno sospettate con il programma di ricerche già previsto.

Terapia

L'approccio terapeutico delle c. f. risente delle incertezze conoscitive tutt'ora esistenti in merito all'etiopatogenesi della malattia, che rendono inattuabile un trattamento causale. In relazione alla variabilità dei sintomi, così spesso contrastanti tra di loro, si rivelano spesso inadeguati anche i vari provvedimenti sintomatici. D'altra parte, la storia naturale della sindrome, che è cronica, ma con possibili intervalli liberi, l'effetto *placebo* delle singole medicazioni e della stessa visita rendono poco attendibili i risultati della maggioranza delle sperimentazioni cliniche.

Necessariamente, il primo obiettivo terapeutico è cercare di intervenire sull'atteggiamento psicologico del paziente nei confronti della malattia. Instaurare un rapporto di fiducia, dimostrandosi presenti e partecipi e rassicurare il paziente sull'assenza di malattie organiche può certamente sortire più effetti che non le varie prescrizioni farmacologiche.

La dieta deve essere equilibrata e senza particolari esclusioni, tranne in quei casi in cui sia evidente un'intolleranza al lattoso o ad altri alimenti essenziali. In circa la metà dei casi con stipsi si ottengono buoni risultati clinici con dieta arricchita da fibre che, aumentando la massa fecale, riducono la pressione endoluminale e facilitano il processo dell'evacuazione. In un sottogruppo di pazienti con stipsi però (pari al 20% dei casi circa), l'assunzione improvvisa di un elevato contenuto di fibre o di crusca peggiora il quadro clinico: è probabile che in questi casi una precedente lunga astensione abbia creato localmente dei meccanismi di intolleranza e che un reinserimento graduale possa essere più razionale.

La terapia farmacologica trova non pochi ostacoli per l'assenza di veri modulatori della motilità del tratto digestivo inferiore; la metoclopramide, la bromopride, il domperidone (e anche la cisapride, di prossima commercializzazione) agiscono purtroppo solo sul tratto digestivo superiore e possono tutt'al più trovare un limitato impiego nel sottogruppo di pazienti con dispepsia associata. Largamente utilizzati sono i miolitici, dai vecchi vagolitici, gravati da numerosi effetti collaterali e di scarsa efficacia terapeutica, ai più recenti prodotti di sintesi che sembrano avere un'azione più selettiva sull'ipertono della muscolatura liscia intestinale e sono certamente dotati di minori effetti sistemici. Tra i miolitici più utilizzati ricordiamo il pinaverio bromuro, il prifinio bromuro, il clidinio bromuro, il maleato di trimebutina, la tiropramide cloridrato, la rociverina e l'ottilonio bromuro; quest'ultimo avrebbe anche un'azione Ca-antagonista locale, inibendo per questa via l'attività contrattile del colon, senza agire sui recettori vascolari o cardiaci.

Una medicazione, sia pure blanda, con ansiolitici associati ad antidepressivi è nella c. f. certamente utile, ma va prescritta con molta prudenza, come sempre nelle malattie croniche, per il rischio di creare dipendenze. Semmai tale terapia può essere riservata ai casi di concomitanti malattie psichiatriche o, per periodi brevi, ai casi dovuti a evidenti momenti di stress psichico. Nella pratica clinica trovano comunque largo impiego le associazioni di miolitici con benzodiazepine.

Nelle forme con diarrea prevalente, solo raramente è necessario ricorrere agli oppioidi sintetici tipo loperamide, mentre sembra sempre più complesso il trattamento delle forme con stipsi non controllate dalla dieta. Limitare al massimo l'impiego dei lassativi per evitare assuefazioni e ulteriori peggioramenti del disturbo, sembra essere l'approccio più razionale.

Prognosi

La malattia è cronica, ma quasi sempre consente una discreta qualità di vita, specie se il paziente riesce a convivere con la c. f. e ad accettarla come un male inevitabile ma comunque minore.

Bibliografia

Colosimo C., *Tubo digerente*, in Turano C., *Trattato di radiodiagnostica*, 1967, UTET, Torino.
Johnson L. R., *Physiology of the Gastrointestinal Tract*, 1987, Raven Press, New York.
Mandeloff A. I., *Gastroenterol. Clin.*, 1987, **XVI**, 62.
Read N. W., *Scand. J. Gastroenterol.*, 1987, **22** (Suppl. 130), 1-84.
Sleisenger M. H., Fordtran J. S., *Gastrointestinal Diseases*, 1989, Saunders, Philadelphia.

GIOVANNA PIPPA

COLOSCOPIA: V. ENDOSCOPIA DIGESTIVA*.

COLTURE DI TESSUTO [v. vol. IV, col. 730]

SOMMARIO

Premessa sulle colture di cellule

Sebbene le colture di cellule vengano talora ancora indicate con il termine di *colture di tessuti* (*tissue culture*), l'allevamento di cellule di mammifero disperse ha ormai raggiunto il rango di un autonomo e molto fiorente ramo della biologia. Esiste oggi una «biologia della cellula in coltura» che viene studiata anche indipendentemente dal riscontro che i fenomeni osservati *in vitro* possano aversi *in vivo*. Le cellule in coltura rappresentano anche uno strumento indispensabile per affrontare, e cominciare a risolvere, i problemi molto complessi della regolazione genica e del differenziamento negli organismi superiori.

Nuove applicazioni delle colture di cellule

Le applicazioni delle colture di cellule sono molto numerose e vanno evolvendosi e moltiplicandosi nel tempo. Ci limiteremo a elencare le più recenti lasciando da parte le colture di espianti di tessuto o di organo, oggi forse meno importanti che in passato, dato che molti problemi legati al differenziamento vengono affrontati a livello molecolare su colture di cellule disperse. Sono anzi disponibili numerose linee stabilizzate di cellule che possono differenziarsi *in vitro* e costituiscono preziosi modelli sperimentali per lo studio della regolazione del differenziamento cellulare (MDCK, EC, neuroblastoma, etc.).

Un importante contributo alle conoscenze sui meccanismi che sottendono i processi differenziativi è venuto dalle ricerche volte alla messa a punto dei terreni di coltura «completamente definiti», cioè a composizione nota. I terreni di coltura tradizionali contenevano infatti una componente non definita e variabile, rappresentata dal siero e da altri additivi complessi, quali gli estratti embrionali e i digesti di organi, spesso utilizzati per le colture primarie. In altri casi, per facilitare la crescita di cellule che esigevano particolari «induttori» non ben individuati, si faceva ricorso a terreni «condizionati» dai metaboliti prodotti da altre colture. Si è invece scoperto che questa componente

indefinita del terreno può essere sostituita da una miscela di ormoni, fattori di crescita e albumina sierica, in combinazioni variabili a seconda del tipo di cellule che si vogliono coltivare. L'uso dei terreni a composizione nota permette di far crescere selettivamente le cellule derivate dai parenchimi, evitando che i fibroblasti di origine connettivale (sempre presenti nelle popolazioni cellulari isolate di fresco dai tessuti) prendano il sopravvento. Questo fenomeno si verifica di regola in presenza di siero perché questo contiene il PDGF (fattore di crescita derivato dalle piastrine [v. FATTORI DI CRESCITA*]) per il quale i fibroblasti sono dotati di recettori.

Il diverso ruolo svolto dai vari fattori di crescita nello stimolare la proliferazione cellulare è stato riconosciuto grazie alla disponibilità dei terreni senza siero, di per sé vettore di agenti mitogeni. In queste nuove condizioni è possibile far esprimere alle cellule *in vitro* funzioni differenziate complesse, un tempo definite «di lusso», che con le tecniche di coltura tradizionali venivano rapidamente e definitivamente perse dalle cellule in coltura.

Le applicazioni delle colture di cellule di mammifero hanno di recente subito profonde trasformazioni in seguito alle nuove possibilità aperte dalle tecniche di biologia molecolare. La possibilità di isolare tratti specifici del genoma cellulare, e di amplificarli a piacere usando opportuni vettori che vengono fatti moltiplicare in cellule batteriche, rende possibile affrontare in modo nuovo i problemi fondamentali che riguardano il controllo dell'espressione dei geni e i meccanismi molecolari delle mutazioni geniche e della loro espressione fenotipica.

L'espressione genica può essere indagata a diversi livelli, dalle modificazioni strutturali della cromatina contenente i geni che entrano in attività, alla sintesi dei trascritti primari (gli RNA precursori dei messaggeri), alla maturazione degli RNA messaggeri, alla loro utilizzazione citoplasmatica per la sintesi delle proteine. La disponibilità di sonde specifiche per l'individuazione dei messaggeri ha permesso di riconoscere notevoli differenze nella stabilità (vita media) degli RNA durante il ciclo cellulare, che sono state riferite all'esistenza di meccanismi di controllo «post-trascrizionale» in gran parte ancora non noti.

Sistemi cellulari particolarmente adatti allo studio della regolazione genica sono gli *ibridi somatici*. Inducendo la fusione tra cellule a stadi diversi di differenziamento (programmate a esprimere geni diversi) si studiano le interazioni tra i due genomi e l'influenza dei fattori di controllo prodotti da un partner cellulare sull'attività dei geni dell'altro. Queste interazioni che una ventina d'anni fa venivano studiate al livello citologico o metabolico (produzione di enzimi) vengono oggi esaminate direttamente al livello della trascrizione dei geni. Gli ibridi somatici vengono tuttora impiegati per il mappaggio dei geni sui cromosomi (l'applicazione più fruttuosa originariamente individuata per gli ibridi). Dato che negli ibridi interspecifici uno dei due corredi cromosomici tende ad andare progressivamente perso nel corso delle divisioni cellulari, è possibile assegnare i geni ai vari cromosomi rilevando la coincidenza tra perdita di un dato cromosoma dall'ibrido e perdita del gene in esame. La localizzazione dei geni sui cromosomi viene anche stabilita tramite l'ibridazione *in situ*. I preparati cromosomici vengono parzialmente denaturati in modo da rendere le basi del DNA disponibili a formare legami idrogeno con polinucleotidi complementari, e vengono poi esposti a una sonda marcata specifica per il gene in esame. Si forma così un tratto «ibrido» a doppia elica messo in evidenza all'autoradiografia. Con questo metodo si possono anche riconoscere i geni presenti nel genoma in copie multiple localizzate su cromosomi diversi.

Un tipo di ibridi somatici di estremo interesse scientifico e tecnologico è rappresentato dagli *ibridomi*, ottenuti dalla fusione di cellule di mieloma (linea stabilizzata a crescita continua) con cellule della milza (o altri organi linfatici) di un animale immunizzato con un dato antigene. Dalle singole cellule ibride si possono ottenere cloni omogenei che producono un singolo tipo di anticorpo, detto appunto monoclonale (v. MONOCLONALI ANTICORPI*). Gli anticorpi monoclonali vengono usati sempre più di frequente per scopi di ricerca, terapeutici e industriali, e quindi gli ibridomi vengono coltivati non solo nei laboratori di ricerca ma anche a livello industriale su larga scala.

Lo studio delle interazioni tra geni di origine diversa può essere condotto, oltre che in ibridi somatici, in cellule trasformate tramite l'introduzione di singoli tratti di DNA estraneo, o di singoli cromosomi ricavati da altre cellule. I cromosomi si isolano per mezzo del FACS (*Fluorescence-Activated Cell Sorter*), un apparecchio che sfrutta la fluorescenza emessa da coloranti specifici (ad es. per il DNA) per separare cellule, o cromosomi, di diverse dimensioni che legano diverse quantità di colorante, emettendo quantità proporzionali di fluorescenza. I cromosomi così isolati sono anche il materiale di partenza per l'analisi delle sequenze del DNA cromosomico.

Anche nel campo dell'oncologia le colture cellulari trovano vastissima applicazione. Cellule derivate da tumori vengono coltivate *in vitro* e caratterizzate per quanto riguarda le loro proprietà genetiche, metaboliche, differenziative. La presenza e l'espressione di oncogeni attivi vengono esaminate con i metodi della biologia molecolare, le vie metaboliche, ad es. quelle responsabili della sintesi dei precursori del DNA, vengono studiate allo scopo di individuare possibili inibitori specifici della proliferazione delle cellule tumorali. L'espressione di caratteristiche differenziative sembra in relazione inversa al grado di malignità delle cellule cancerose, e quindi si saggiano le potenzialità terapeutiche degli induttori del differenziamento. L'efficacia dei farmaci antitumorali viene controllata sulle colture, anche in relazione alla scoperta che la trasformazione neoplastica spesso si accompagna a un'elevata suscettibilità agli agenti alchilanti, dovuta alla comparsa di cellule *mer*$^-$, cellule che non esprimono un gene implicato nella riparazione del DNA alchilato. L'assegnazione alla classe *mer*$^-$ delle cellule che compongono un tumore può essere di ausilio per la strategia farmacologica da seguire. Le «micromasse» e gli «sferoidi» (ottenuti mantenendo in agitazione le cellule in modo da facilitare la formazione di aggregati sospesi invece che l'adesione al substrato) sono tipi particolari di colture utilizzate come modelli di tumori o di metastasi per studi *in vitro* sulla chemioterapia del cancro.

Un campo molto vasto di applicazione delle colture di cellule di mammifero è quello dei saggi di geno- e citotossicità. Le colture rappresentano sistemi sperimentali economici e riproducibili per ottenere in tempi brevi indicazioni sul potere mutageno, clastogeno, cancerogeno o citotossico di agenti chimici. Sono stati proposti allo scopo un gran numero di test, che rilevano un ampio spettro di effetti (geno)tossici. La ricerca sui test è volta oggi più che a mettere in evidenza nuovi effetti, a mettere a punto condizioni *in vitro* più direttamente rapportabili a quelle dei tessuti od organi bersaglio *in vivo*. Si aggiungono perciò al sistema-test sistemi acellulari o cellulari in grado di metabolizzare i composti in esame analogamente a quanto avviene *in vivo*, oppure si trattano *in vitro* cellule specializzate che sono i bersagli specifici *in vivo* di particolari classi di agenti tossici.

Benché le condizioni di esposizione *in vitro* siano ovviamente molto diverse da quelle che si possono verificare

negli organismi *in toto*, è oggi largamente accettata la validità dei test *in vitro* come mezzi per eseguire indagini preliminari (*screening*) sul potenziale genotossico o citotossico delle sostanze. Le informazioni raccolte *in vitro* permettono così di eseguire i successivi saggi *in vivo* in modo più mirato. I test di tossicità *in vitro* vengono oggi considerati con favore anche in nome di principi etici sempre più condivisi negli ambienti scientifici e tra il grande pubblico, che spingono a ridurre l'impiego degli animali a sangue caldo nelle prove di tossicità e genotossicità.

Le metodologie messe a punto per i test *in vitro* trovano applicazione nel monitoraggio biologico dell'esposizione umana agli agenti genotossici ambientali (radiazioni ionizzanti, agenti chimici). Colture di linfociti o fibroblasti prelevati dai soggetti esposti vengono esaminate per rilevare danni cromosomici, alterazioni strutturali del DNA (rotture, formazione di «addotti» alle basi), induzione di mutazioni geniche.

Prima ancora che per l'individuazione degli effetti tossici degli inquinanti, le colture cellulari sono state utilizzate — e lo sono tuttora — nella messa a punto e nella sperimentazione preclinica dei farmaci, dati i vantaggi offerti da questi sistemi sperimentali semplificati. Attualmente nelle colture di cellule si studiano anche i meccanismi di citotossicità e genotossicità degli inquinanti per mezzo delle metodologie biochimiche, citogenetiche e molecolari impiegate anche negli altri campi della biologia cellulare.

In campo medico le colture cellulari servono per le diagnosi citogenetiche, per la caratterizzazione di difetti biochimici e metabolici, per il riconoscimento di antigeni marcatori di stati patologici (ad es. antigeni tumorali specifici). L'amniocentesi ha compiuto grandi progressi per quanto riguarda le informazioni ricavabili dalle cellule embrionali messe in coltura, anche grazie all'applicazione delle tecniche di biologia molecolare (impiego di sonde ed enzimi di restrizione) nella determinazione dell'assetto genico del feto.

Principali innovazioni tecniche nel campo delle colture di cellule

L'ampia diffusione, nel corso dell'ultimo decennio, di attrezzature di base moderne e perfezionate ha portato a un grande miglioramento della qualità delle colture di cellule di mammifero. La standardizzazione delle condizioni di coltura e la netta riduzione dell'incidenza degli inquinamenti hanno trasformato le colture *in vitro* da sistemi dotati di un elevato grado di variabilità, che spesso funzionavano soltanto nelle mani di pochi esperti, in sistemi sperimentali riproducibili e sicuri, che si prestano ad analisi fini a livello molecolare.

Tutte le attrezzature per l'allestimento e la manipolazione delle colture sono state perfezionate, ma un contributo fondamentale alle condizioni di sterilità è venuto dall'introduzione delle cappe a flusso laminare. In queste cappe, usate per la manipolazione delle cellule durante i trapianti e gli esperimenti, un flusso d'aria sterile impedisce che pulviscolo atmosferico e spore di microrganismi cadano nei recipienti di coltura o nelle bottiglie contenenti terreni e soluzioni che vengono a contatto con le cellule. Le cappe a flusso verticale di tipo «Biohazard» vengono impiegate per manipolazioni di cellule potenzialmente pericolose, ad es. cellule infettate con virus umani.

La disponibilità sul mercato di un'ampia gamma di terreni di coltura già pronti, di sieri esenti da micoplasmi e altri contaminanti batterici, di additivi per i terreni e di soluzioni varie rappresenta un'altra importante componente del perfezionamento delle colture *in vitro*. Gli incubatori con controllo automatico della temperatura e della percentuale di CO_2 immessa consentono di allevare le cellule in condizioni ambientali costanti, ottimizzandone la crescita.

Per quanto riguarda i recipienti da coltura, quelli di plastica monouso hanno ormai soppiantato quelli tradizionali di vetro. La sterilizzazione della plastica per colture viene eseguita dai produttori con raggi γ o, più raramente, con ossido di etilene. Il materiale più usato è il polistirene, ma ci sono anche altre plastiche (polivinilcloruro, policarbonato, politetrafluoroetilene, etc.) che possono risultare più adatte per la crescita di alcuni tipi di cellule.

Esistono recipienti di plastica da colture di molti tipi diversi, oltre alle tradizionali capsule Petri e alle bottiglie a lati paralleli di varie forme e dimensioni. Sono infatti disponibili piastre a pozzetti (le più usate hanno 24 o 96 pozzetti con superficie di rispettivamente 2 o 0,16 cm^2) adatte, ad es., per l'allestimento di piccole colture in replica da sottoporre a trattamenti con dosi diverse di una sostanza in esame, o all'allestimento di colture clonali.

Un tipo particolare di piastre a pozzetti di introduzione recente (Costar) è dotato di un doppio fondo permeabile alle macromolecole ma non alle cellule, che permette di studiare la secrezione o il trasporto di materiali da una faccia all'altra del monostrato, oppure di allestire co-colture di cellule diverse senza che esse vengano direttamente a contatto. Si può studiare così l'interazione tra cellule mediata dai loro metaboliti e recuperare le cellule di interesse in forma pura, non mescolate alle altre presenti nella co-coltura.

Nuovi recipienti da coltura di plastica sono stati ideati anche per le colture massive di cellule in monostrato. Mentre l'allevamento di grandi quantità di cellule è relativamente semplice per le colture in sospensione, nel caso delle cellule in monostrato si incontrano notevoli problemi di spazio a causa delle ampie superfici necessarie per far crescere le cellule. Il metodo tradizionale per aumentare il rendimento dei monostrati in coltura massiva, ancora in uso nei laboratori che si dedicano routinariamente a queste colture, è quello delle colture rotanti in bottiglie a sezione circolare mantenute orizzontali in continua lenta rotazione, in modo da bagnare di terreno l'intera superficie interna su cui crescono le cellule.

A questo metodo si affiancano oggi altri sistemi, adatti per la loro semplicità d'uso per laboratori che solo occasionalmente ricorrono alle colture massive (Cell factory®, Nunclon; Spiral propagator®, Sterilin). Questi recipienti offrono il vantaggio di essere poco ingombranti, a parità di superficie utile, rispetto ai recipienti tradizionali, mentre il rapporto volume di terreno/superficie rimane invariato rispetto a quello dei monostrati tradizionali.

Un netto miglioramento è invece offerto dal sistema dei *microcarriers*. I *microcarriers* (Pharmacia) sono sferette del diametro di 100-200 μm costituite da una matrice di destrano sostituito in superficie con gruppi carichi positivamente per favorire l'adesione delle cellule. Sui *microcarriers* le cellule crescono come monostrati, ma a densità analoghe a quelle delle sospensioni (la superficie utile per ml di terreno è dell'ordine dei 20 cm^2 contro i circa 4 cm^2 delle tradizionali colture in monostrato). Oltre che per la produzione di grandi quantità di cellule in volumi ridotti, questo sistema è utilizzato per ottenere virus da cui preparare vaccini. La legislazione di alcuni paesi, infatti, stabilisce che i vaccini ottenuti da colture cellulari possono essere impiegati per uso umano solo se ricavati da colture di cellule umane diploidi in monostrato (*anchorage-dependent*).

Sui *microcarriers* le cellule possono andare incontro a processi differenziativi, continuare a svolgere funzioni differenziate, come la secrezione di ormoni, rispondere a in-

duttori fisiologici e ad agenti mitogeni. Quindi queste colture si prestano alla purificazione di prodotti specifici del metabolismo cellulare e allo studio morfologico e biochimico del differenziamento.

Bibliografia

Arathoon W. R., Birch J. R., *Science*, 1986, **232**, 1390.
Freshney R. I., *Culture of Animal Cells. A Manual of Basic Technique*, 1987, 2 ed., Alan R. Liss, New York.
Jakoby W. B., Pastan I. H. eds., *Cell Culture, Methods in Enzymology*, 1979, vol. 58, Academic Press, New York.
Klaus G. G. B., *Lymphocytes. A Practical Approach*, 1987, IRL Press, Oxford.
Sato G. S., Pardee A. B., Sibasku D. A. eds., *Growth of Cells in Hormonally Defined Media*, 1982, Cold Spring Harbor Laboratory.

VERA BIANCHI

COLZA, OLIO DI

F. *huile di colza*. - I. *rape-seed oil*. - T. *Rapsöl*. - S. *aceite de colza*.

La colza (*Brassica napus* var. *oleifera*) è una pianta oleifera appartenente alla famiglia delle *Cruciferae*, dai cui semi viene estratto il cosiddetto *olio di colza* che trova impiego sia nel settore alimentare (limitato, però, per la presenza dell'ac. erucico [v. ERUCICO ACIDO]) che in quello industriale, nella preparazione di saponi e come lubrificante.

Sindrome da olio di colza avariato

Nel 1981, in Spagna, esplose un'intossicazione collettiva che colpì circa 20.000 persone, caratterizzata inizialmente da uno stato infiammatorio acuto generalizzato: ipertermia, polmonite, esantemi, mialgie. Dopo 2 mesi di indagini si scoprì che il responsabile di tale epidemia di intossicazioni era una partita di o. di c. denaturato con anilina, illegalmente mescolato a oli destinati all'alimentazione.

Il sequestro dell'olio sospetto bloccò l'epidemia, ma il bilancio fu di ben 386 persone che morirono per insufficienza respiratoria acuta. Le sostanze contaminanti sarebbero state identificate come «oleoanilidi», ritrovate in percentuale di 2 parti per milione sui campioni di olio responsabili, e delle quali ancora non si conosce la farmacocinetica; inoltre, finora non si è riusciti a riprodurre sperimentalmente l'avvelenamento.

L'effetto tossico primario sarebbe stato una «vasculite diffusa» a carico delle arteriole e vene con sclerosi intimale, obliterazione del vaso e conseguente fibrosi e atrofia tessutale.

La sindrome inizia con astenia, febbre, cefalea, tosse, dispnea, polmonite con infiltrati polmonari prevalentemente interstiziali, versamento pleurico, edema polmonare, sovraccarico ventricolare destro, blocco di branca. In una seconda fase prevalgono i sintomi a carico dell'apparato digerente: nausea, vomito, diarrea; epatomegalia con colostasi, splenomegalia. In una terza fase, circa due mesi dopo l'inizio dei sintomi, prevalgono le anomalie a livello neuromuscolare: mialgie, crampi, ipotonia, paresi, paralisi. L'atrofia muscolare colpisce gli arti superiori ed inferiori e anche i muscoli respiratori con conseguente insufficienza respiratoria. La cute va incontro a sclerodermia con edema, infiltrazioni nodulari, distrofia ungueale e alopecia. In fase tardiva può comparire la «sindrome secca» con iposecrezione lacrimale e salivare. Soprattutto nei pazienti con manifestazioni neuromuscolari erano presenti elevati livelli di anticorpi antinucleo e di IgE.

A 6 anni dall'epidemia, circa l'80% dei superstiti non aveva più sequele organiche, mentre un 20% soffriva di nevrosi depressiva. Non pare ci sia stato un aumento delle malformazioni nei neonati da donne colpite dall'intossicazione.

Bibliografia

Bozza-Marrubini M. L., Ghezzi Laurenzi R., Uccelli P., *Intossicazioni acute*, 1987, Organizz. Ed. Medico-Farmaceutica, Milano.
Kibourne E. M. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1983, **309**, 1408.
WHO, *Toxic Oil Syndrome, Reports of Two Meetings: Madrid, March 21-25, 1983; Copenhagen, July 1-3, 1985*.

SERGIO I. MAGALINI

COMA [v. vol. IV, col. 791]

SOMMARIO

Introduzione

Il coma rappresenta una comune causa di ricovero negli ospedali generali se si pensa che in una percentuale variabile dal 3 al 5% le ammissioni sono dovute a *stupor* o c., il più delle volte provocati da intossicazioni acute da farmaci e da encefalopatie metaboliche; in particolare nelle persone tra i 15 e i 55 anni, il c. è più probabilmente provocato da autoavvelenamento. Le novità di questi ultimi anni sull'argomento sono rappresentate da variazioni statistiche della frequenza con la quale le diverse cause provocano il c., dalla disponibilità di nuove terapie per il trattamento del c. indotto da farmaci, nonché dalla registrazione di casi di c. indotto da sostanze inalanti volatili introdotte nelle lavorazioni industriali.

Le tabb. I e II forniscono un ausilio per la diagnosi e il trattamento in caso di c.

Aspetti patogenetici

Lo stato di veglia viene mantenuto dall'attività di un sistema neuronale del tronco cerebrale, il *sistema reticolare attivatore ascendente* (o SRAA; in lingua inglese: *ascending*

TAB. I. PROCEDURA PER L'ESAME DEL PAZIENTE PRIVO DI SENSI

Livello di coscienza
- Apertura degli occhi
- Risposta motoria
- Risposta verbale

Riflessi propri del tronco cerebrale
- Riflesso pupillare alla luce
- Riflesso corneale
- Riflesso vestibolo-oculare

Esame delle funzioni vegetative
- Respirazione
- Pressione sanguigna
- Polso
- Temperatura

Esame della motilità
- Tono muscolare
- Riflessi tendinei
- Riflesso plantare

Esame generale
- Fondo oculare
- Cranio
- Orecchio (clinico e otoscopico)
- Spina dorsale
- Torace
- Cuore
- Cute

TAB. II. TRATTAMENTO D'EMERGENZA IN CASO DI COMA

Pronto soccorso

Assicurare la respirazione e la ventilazione: verificare la presenza di stridore, cianosi, retrazioni intercostali; nell'incertezza intubazione; sistemare il paziente in decubito laterale; liberare la bocca da materiale estraneo; aspirare o inserire il tubo nasogastrico con cautela dopo aver intubato la trachea.

Assicurare la circolazione: una pressione media di 80-90 mmHg è sufficiente in quasi tutti gli adulti; sollevare gli arti inferiori; incrementare il volume plasmatico; usare farmaci antipotensivi per raggiungere un livello pressorio adeguato; correggere le aritmie cardiache.

Correggere l'ipoglicemia: somministrare 50 ml di soluzione glicosata al 50% e. v. *dopo aver prelevato un campione di sangue* per gli esami di laboratorio; non attendere questi risultati; non fare affidamento sui risultati ottenuti con gli *stick*. Quantità eccedenti di glicoso non rappresentano un pericolo tranne che in caso d'infarto ischemico.

Abbassare l'eventuale aumento della pressione intracranica.

Tenere sotto controllo gli attacchi epilettici.

Trattare le infezioni.

Riportare la temperatura del corpo alla norma.

Correggere gli squilibri elettrolitici e dell'equilibrio acido-base.

Somministrare tiamina.

Considerare l'opportunità di somministrare antidoti specifici come il naloxone in caso di sospetto sovradosaggio di oppiacei o il flumazenil in caso di sospetto sovradosaggio di benzodiazepine.

Raccogliere informazioni anamnestiche

Parlare con familiari, eventuali testimoni e con il personale dell'ambulanza.

Rapido esame obiettivo del paziente in coma

reticular activating system [ARAS]) le cui fibre proiettano verso nuclei di relé talamici e attraverso questi, indirettamente, verso la gran parte della corteccia cerebrale che ne viene attivata. Al contrario, è più difficile precisare l'esatto ruolo di quest'ultima per il mantenimento dello stato di veglia (v. sotto).

Lo SRAA, che dobbiamo considerare più come un sistema fisiologico che anatomico, si trova all'interno della formazione reticolare, la rete di neuroni presenti nella materia grigia tegmentale del tronco, su entrambi i lati e ventralmente al sistema ventricolare, formazione che si estende dal midollo allungato alla parte posteriore del diencefalo. Strettamente addossati ai neuroni dello SRAA, a diversa altezza, si trovano centri e vie nervose responsabili di riflessi propri del tronco, i quali controllano l'oculomozione, i movimenti pupillari e facciali, il tono muscolare e la respirazione. Ne consegue che alterazioni della coscienza possono presentarsi in varia associazione con alterazioni di queste funzioni e che la loro assenza o presenza guida all'identificazione del sito o della natura della lesione.

Perché sia conservata la veglia è indispensabile, in genere, l'integrità anatomofunzionale di *un* emisfero cerebrale e dello SRAA. Conclusioni di questo tipo sono suggerite in particolare dalla patologia umana che indica come con l'estensione del danno emisferico, in maniera semiproporzionale, i pazienti abbiano un'alterazione della veglia sempre più grave sino a quando, con un danno massivo degli emisferi, questa funzione è compromessa anche in assenza di un danno nel tronco cerebrale. D'altra parte, al contrario di quanto avviene nel tronco cerebrale, non è possibile individuare negli emisferi cerebrali centri nervosi con un ruolo preciso nel mantenimento della veglia. Solo di rado una estesa lesione nell'emisfero dominante causa transitori disturbi della coscienza e, in genere, un c. «emisferico» è causato o da una compromissione bilaterale degli emisferi, di natura metabolica, tossica o lesionale, oppure da un danno unilaterale, in genere lesionale, con progressivo schiacciamento dell'emisfero controlaterale oppure, ancora, da un danno uni- o bilaterale con compromissione delle strutture del tronco cerebrale responsabili dello stato di veglia.

Importanti progressi sono stati compiuti in questi ultimi anni nello studio delle basi neurochimiche dello stato di veglia. È ormai chiaro, ad es., che l'acetilcolina e l'adrenalina svolgono un ruolo di primo piano nel circuito SRAA-talamo-corteccia. I collegamenti tra mesencefalo, altre aree della parte superiore del tronco, talamo e corteccia sono assicurati da fibre colinergiche; alla corteccia arrivano pure fibre noradrenergiche a partenza dal *locus coeruleus* e altre serotoninergiche del nucleo del rafe pontino. Sebbene serotonina e noradrenalina siano di grande importanza nel controllo del normale ritmo sonno-veglia, non conosciamo ancora la loro importanza nel meccanismo della veglia e quindi anche del c. sebbene esistano prove che sostanze «risveglianti» come le anfetamine agiscono probabilmente promuovendo la liberazione intracerebrale di catecolamine.

In conclusione, possono essere responsabili del c. un cattivo funzionamento dello SRAA, provocato da lesioni anatomiche o da cause metaboliche, oppure un esteso danno emisferico, di origine metabolica, tossica o provocato da una lesione cerebrale che abbia colpito entrambi gli emisferi cerebrali.

Coma metabolico

Il *c. metabolico*, di cui sfuggono in molti casi le precise basi patogenetiche, può essere provocato da diverse malattie sistemiche e intossicazioni. Il più delle volte in questi casi non è possibile decidere se la *noxa* abbia agito simultaneamente in modo diffuso, cioè su più centri del sistema nervoso, oppure se abbia selettivamente colpito un particolare sistema neuronale. Sebbene agenti fisici e chimici possano danneggiare il cervello e provocare un c. metabolico, i rischi maggiori per quest'organo vengono dalle condizioni che causano un'anossia tessutale o un suo analogo, per esempio un blocco del metabolismo ossidativo mitocondriale.

In termini generali, possono essere responsabili del c. metabolico o un'alterata funzionalità delle membrane neuronali, come avviene in genere nelle intossicazioni da farmaci o da alcol e nell'epilessia, oppure un'alterazione del metabolismo energetico, quale si verifica in caso di ipossia, ischemia o ipoglicemia. È ben noto infatti quanto i neuroni siano sensibili a un ridotto apporto di ossigeno e glicoso che in condizioni normali vengono consumati dal cervello nella misura di 3,5 ml per 100 g/min e rispettivamente di 5 mg per 100 g/min.

Per quanto riguarda il *c.* da *anossia-ischemia*, è da notare che entro 1 min dall'inizio di un'ischemia totale, la concentrazione intracerebrale di ATP diminuisce dell'80% e che alla fine dei 2 min l'attività energetica è individuabile con difficoltà. Peraltro una condizione come l'ischemia totale è abbastanza rara nella patologia umana e si osserva in genere in caso d'ipotensione grave o arresto cardiaco. Causa molto più frequente di danno cerebrale, e quindi non necessariamente di c., è l'anossia-ischemia parziale causata da *ictus*. Se l'*ipossia* o l'*ischemia* durano più di 1-2 min, a seconda delle condizioni preesistenti, si possono registrare *stupor*, confusione mentale e alterazioni del movimento che possono durare molte ore o anche permanere definitivamente; in particolari condizioni poi, in caso di un'anossia ischemica che duri più di 4 min, cominciano a morire i

neuroni, in primo luogo alcune popolazioni della corteccia cerebrale e del cervelletto, più sensibili all'assenza di ossigeno.

Per quanto concerne invece il *c. ipoglicemico*, è da osservare che sebbene la perdita di coscienza insorga appena 8-10 sec dopo la sospensione del flusso ematico, la quantità di glicoso presente all'interno della massa cerebrale assicura una disponibilità energetica per circa 2 min; in particolare le scorte della sostanza si esauriscono più rapidamente nel caso in cui all'ischemia si accompagni ipossia. Quando il flusso ematico cerebrale, variabile dalla sostanza bianca a quella grigia e comunque oscillante intorno ai valori di 55 ml per 100 g/min, si riduce intorno ai valori di 25 ml, si osserva un rallentamento dell'EEG, tipico dell'encefalopatia metabolica, e se arriva a 15 ml per 100 g/min l'attività metabolica si ferma. In genere il c. ipoglicemico è provocato dalla somministrazione di quantità eccessive di insulina a scopo terapeutico, meno spesso dall'autoassunzione del farmaco a scopo suicida e solo di rado da condizioni come la presenza di adenomi pancreatici secernenti insulina, sarcomi retroperitoneali e alcolismo.

Un'*ipotensione* improvvisa può produrre c. attraverso un'ischemia bilaterale della corteccia cerebrale. Ciò si verifica se la pressione scende al di sotto dei 60 mmHg nel giovane o degli 80-90 in un adulto o in un anziano. In questi casi la terapia d'urgenza consiste nel sollevamento delle gambe per migliorare il ritorno venoso, nella somministrazione di *plasma expanders* e di farmaci in grado di elevare la pressione arteriosa e, infine, nel trattamento della malattia di base.

Sul *c. epatico* sono ormai possibili diverse interpretazioni patogenetiche. La condizione è parzialmente connessa all'alta concentrazione intracerebrale di ammoniaca, composto che, oltre a interferire con il normale metabolismo energetico in maniera simile alla grave ipossia, riduce l'attività della pompa *ATPasi-trasportatrice* di Na^+ e K^+, o più semplicemente Na^+-K^+-*ATPasi*. Nel c. epatico sembrano avere un ruolo anche modificazioni neurochimiche e in particolare una diminuzione di noradrenalina e dopamina, un modesto aumento di serotonina e di alcuni aminoacidi, in particolare di tirosina, aumento quest'ultimo, che si pensa sia alla base della maggior produzione di *octopamina*, ritenuto un «falso» neurotrasmettitore, in grado di competere con alcune amine cerebrali.

Il *c.* legato a *insufficienza renale* dipende dalla presenza dell'encefalopatia uremica oppure, al contrario, dal trattamento dell'uremia cui sono legate la *sindrome da disequilibrio dialitico* e l'*encefalopatia dialitica progressiva*. Ciascuna di queste condizioni può provocare confusione mentale e disturbi di coscienza incluso il c. Non conosciamo ancora l'esatta causa dell'encefalopatia uremica perché la semplice urea non spiega l'intero quadro morboso. È pertanto possibile che intervengano vari elementi, dalla maggior permeabilità della barriera ematoencefalica, alla presenza di sostanze tossiche sino all'incremento di calcio nel tessuto cerebrale e di fosfati nel liquor.

Anche anomalie dell'osmolarità possono causare c. Tra le possibili cause di *iperosmolarità* sono da menzionare la ipernatriemia, come quella che si osserva in caso di grave disidratazione provocata, per es., nel bambino da diarrea intensa, nonché la chetoacidosi e lo stato iperosmolare non chetosico che si osservano nei diabetici. In particolare, la iperosmolarità è la causa più comune di c. in questi pazienti mentre la chetoacidosi causa c. solo nel 10% dei casi. Nonostante la denominazione possa suggerire il contrario, anche in caso di grave chetoacidosi si ha un qualche incremento dell'osmolarità plasmatica e, anzi, la gravità del disturbo di coscienza è correlabile più da vicino a questo parametro che a una variazione del pH con il quale non sembra esistere alcun legame.

D'altro canto anche l'*iposmolarità* può causare disturbi di coscienza sino al c. e per l'alta concentrazione del sodio nell'organismo, di fatto, l'iponatriemia, o «intossicazione d'acqua», rappresenta di gran lunga la più comune causa di iposmolarità. Questa condizione causa ottundimento del sensorio, *delirium* e c. provocati da un'eccessiva presenza di acqua nel cervello. La gravità dei sintomi è collegabile d'altra parte, non solo con il grado d'iponatriemia, ma anche con la rapidità con cui questa si è instaurata. I primi sintomi da iponatriemia, cioè nausea e malessere generale, compaiono quando la sodiemia scende al di sotto di 125 mmol/l; sonnolenza e ottundimento del sensorio sopravvengono per valori di sodiemia oscillanti tra 120 e 115 mmol/l mentre concentrazioni inferiori provocano convulsioni e c. In caso d'iponatriemia è importante che la scomparsa del disturbo metabolico avvenga gradatamente (2 mmol/l/h sino al raggiungimento di una concentrazione di circa 125 mmol/l, mai in ogni caso oltre il valore di 135 mmol/l); eccessivi zeli terapeutici sono non solo inutili, ma potenzialmente dannosi. È stata fatta l'ipotesi che una correzione troppo rapida o eccessiva dell'iponatriemia e, più in generale, dell'iposmolarità abbia un qualche ruolo nella patogenesi della *mielinolisi centrale pontina*, un quadro caratterizzato dalla rapida insorgenza di paraplegia o tetraplegia, disartria e disfagia.

Anche per quanto riguarda il *c. ipercapnico* sono state messe a punto alcune moderne linee guida in campo terapeutico. In primo luogo è stata confermata una correlazione diretta tra la pressione parziale di CO_2 nel sangue, la rapidità dell'aumento di questa, la conseguente acidosi liquorale e la gravità dei sintomi. In altri termini, quanto maggiore è l'aumento della $PaCO_2$, tanto più compromesso è lo stato di coscienza. Sul piano terapeutico ciò significa che: 1) debbono essere attentamente controllati i valori emogasanalitici in corso di ossigenoterapia. Infatti l'aumento della PaO_2 che si ottiene può essere associato a un ulteriore aumento della $PaCO_2$ (da ipoventilazione) e quindi dell'acidosi con accentuazione dei sintomi neurologici. Per evitare o limitare tutto questo è consigliabile la ossigenoterapia con basso flusso di O_2; 2) la correzione dell'acidosi respiratoria *non va mai* realizzata con la somministrazione di soluzioni di bicarbonato di sodio perché questo sale nell'organismo viene trasformato rapidamente in CO_2 che diffonde liberamente nel liquor facendo ulteriormente aggravare l'acidosi liquorale; 3) una possibile alternativa sembrerebbe essere costituita dall'impiego di soluzioni equimolari di carbonato e bicarbonato di sodio (*carbicard*). Usato in condizioni sperimentali il *carbicard* non ha provocato il temuto ulteriore aumento della CO_2.

Coma farmacoindotto

Il caso più frequente del c. farmacoindotto è quello dell'assunzione volontaria di quantità eccessive di un farmaco a scopo suicida, ma i farmaci possono provocare il c. in diverse altre circostanze. A parte i casi ovvi della deliberata somministrazione di certi farmaci ad azione anestetica generale, il sovradosaggio responsabile del c. può essere accidentale come avviene nella gran parte dei casi d'ipoglicemia da antidiabetici e in particolare da insulina. C'è inoltre l'importante capitolo del c. provocato da oppiacei che con la diffusione delle tossicodipendenze ha assunto una importanza sempre crescente.

Molti *farmaci attivi sul S.N.C.* possono provocare il c. se assunti in quantità sufficienti e tra questi, oppiacei a parte (v. sotto), hanno particolare importanza i sedativi e gli ipnotici come barbiturici, benzodiazepine, fenotiazine e al-

col. In questi ultimi anni sono state registrate alcune novità. Sono proporzionalmente meno frequenti i casi di c. o di autoavvelenamento da barbiturici, forse anche perché norme più rigide rendono più difficile procurarsi questi farmaci, mentre aumentano quelli da benzodiazepine, da antidepressivi e da cocktail di farmaci, o di farmaci e alcol. Per avere un'idea della diffusione dell'uso delle benzodiazepine basti pensare che stime effettuate nel 1986 sull'uso di questi farmaci valutavano che circa mezzo milione di persone del Regno Unito e 2-3 milioni di persone nel mondo fossero dipendenti da benzodiazepine. Sul piano strettamente medico, d'altra parte, si tratta di modificazioni favorevoli perché gli psicofarmaci diversi dai barbiturici causano il c. meno frequentemente di questi e comunque semplicemente sopprimono l'attività bioelettrica cerebrale senza danni permanenti al sistema nervoso. Dosi moderate di barbiturici sembrano agire interrompendo la trasmissione sinaptica mentre dosi maggiori deprimono direttamente il metabolismo cellulare mediante un'interferenza con gli enzimi ossidativi cerebrali. L'azione depressiva delle benzodiazepine sembra localizzata alla formazione reticolare del tronco cerebrale. In entrambi i casi, comunque, e più in generale per tutti i casi di autoavvelenamento e c. da farmaci gli effetti diretti dei farmaci sono aggravati dal sovrapporsi di disturbi metabolici, in particolare dall'ipossia da insufficienza respiratoria.

In tutti questi casi alcuni elementi, non solo d'ordine clinico, guidano nella corretta diagnosi del c. farmacoindotto. Come rilevato all'inizio l'autoavvelenamento è la causa più probabile di c. in pazienti tra i 15 e i 55 anni. Nell'esame generale della persona occorre valutare intanto le condizioni respiratorie e circolatorie. Infatti, la maggior parte dei c. farmacoindotti sono accompagnati da depressione respiratoria e negli avvelenamenti con antidepressivi triciclici si osservano spesso disturbi circolatori con ipotensione. Sulla cute occorre cercare inoltre la presenza di punture o bolle. Queste, osservate per la prima volta nell'avvelenamento da monossido di carbonio, e ritenute da molti tipiche di quello da barbiturici, si possono osservare in realtà in ogni forma di c. farmacoindotto di cui, in ogni caso, non sono affatto patognomoniche.

Per quanto poi concerne i segni neurologici, occorre intanto premettere che la compromissione dello stato di coscienza è proporzionale di norma alla quantità del farmaco assunto; un interessamento profondo dello stato di coscienza è più comune nell'intossicazione da ipnotici, oppure quando questi sono stati associati ad altri farmaci o ad alcol. Anche se la maggior parte dei pazienti in c. farmacoindotto si presenta con flaccidità e riflessi tendinei deboli vi sono delle eccezioni prodotte in genere dall'ipossia secondaria, responsabile di iperreflessia e clono. I riflessi del tronco cerebrale sono di grande aiuto nella diagnosi e nella valutazione neurologica in questi casi. Le pupille sono tipicamente piccole e reattive anche se, nell'avvelenamento massivo da barbiturici possono essere fisse e dilatate. Gli occhi sono caratteristicamente fissi e divergenti mentre mancano i movimenti erranti degli occhi, così caratteristici nel c. metabolico. I movimenti oculari riflessi sono depressi in modo caratteristico: normalmente se il capo viene ruotato sul piano orizzontale da un lato all'altro gli occhi deviano insieme controlateralmente (*riflesso degli occhi di bambola* o *oculocefalico*). Questi movimenti sono spesso soppressi o indeboliti in caso di c. farmacoindotto, allo stesso modo della risposta labirintica alla stimolazione calorica (*riflesso oculovestibolare*). Infatti i pazienti in c. senza lesioni strutturali del tronco presentano una deviazione tonica degli occhi dal lato stimolato con acqua fredda ma una risposta assente o asimmetrica può indicare non solo una lesione del tronco ma anche un'intossicazione da barbiturici o antidepressivi triciclici. Si tratta di reperti tendenzialmente sempre presenti tanto che *in ogni paziente in c. in cui siano conservati i riflessi pupillari ma assenti i riflessi oculomotori è possibile attribuire il c. a un sovradosaggio di farmaci.*

Rimandando per uno svolgimento più ampio alla trattazione dei diversi farmaci, si ricorda qui brevemente che nell'intossicazione acuta da farmaci depressori del sistema nervoso è fondamentale mantenere la pervietà delle vie aeree e correggere lo shock con infusione di liquidi. Effettuata l'intubazione, sono utili il lavaggio gastrico e l'introduzione di carbone attivato per eliminare la quota di farmaco ancora non assorbito. L'emodialisi e l'emoperfusione si limitano al trattamento dello shock che non abbia risposto ad altri trattamenti.

Per quanto poi concerne il c. da intossicazione acuta da benzodiazepine è attualmente in fase di sperimentazione, anche nel nostro Paese, un composto che agisce da antagonista specifico dei farmaci in questione e indicato un tempo dalla Roche con la sigla RO 15-1788, al quale la DCI ha assegnato il nome di flumazenil (Anexate®) (v. AVVELENAMENTI*; BENZODIAZEPINE*).

I segni caratteristici del *c.* da *oppiacei* sono le pupille «a punta di spillo», di cui, per la miosi serrata, è difficile elicitare il riflesso alla luce che pure è presente. Pressoché costanti sono anche irregolarità e rallentamenti del respiro causati direttamente dalla depressione respiratoria indotta dal farmaco e così pure dall'edema polmonare, d'incerta patogenesi, ma frequente in questi casi. A questi sintomi si aggiungono ipotensione, ipotermia e ritenzione urinaria. Il naloxone (Narcan®) è spesso decisivo in questi casi e può contrastare il c. e l'apnea provocati da eroina, morfina, codeina, meperidina, metadone e pentazocina; il naloxone al contrario non è utile contro l'edema polmonare. Il farmaco ha un'emivita molto breve e dopo un'iniezione iniziale e. v. o i. m. di 0,4-2 mg può essere ripetuto a intervalli di 2-3 min o può essere seguito da un'infusione endovenosa per fornire ogni ora 2/3 della dose iniziale totale. Il naloxone, che è un farmaco non pericoloso, anche se dosi eccessive possono precipitare segni e sintomi di astinenza in pazienti dipendenti da oppiacei, svolge la sua azione nell'arco di pochi minuti e per questo può anche risultare utile nella diagnosi differenziale del c.: se non si osserva alcun effetto entro 2-3 min dopo la sua somministrazione si può escludere che gli oppiacei siano causa del c.

Coma da inalanti volatili

La possibilità di un c. indotto da sostanze inalanti volatili è ben nota. Ne è un esempio il caso delle inalazioni massicce di vapori di benzina che possono provocare il c. insieme ad altri sintomi neurologici (v. BENZINA, II, 2203). Sono stati di recente segnalati casi di c., aritmie cardiache e morte causati da inalazione di 1,1,1-tricloroetano, percloroetilene e tricloroetilene presenti nei nastri autoadesivi («*scotchgard*»), nelle colle e nei liquidi correttori per macchine da scrivere. Il c., insieme ad altri disturbi più o meno gravi, può seguire anche all'inalazione di toluene (v.) insieme a idrocarburi volatili e metilchetone, presenti nelle vernici e nelle colle.

Bibliografia

Adverse Drug Reaction Bulletin, 1981, **21**, 81.
Bersin R. M., Arieff A. I., *Circulation*, 1988, **77**, 227.
Dubois G. D., Arieff A. I., *Treatment of Hyponatremia*, in Narins R. C. ed., *Controversies in Nephrology and Hypertension*, 1984, Churchill-Livingstone, New York.
Plum F., Posner J., *The Diagnosis of Stupor and Coma*, 1980, 3 ed., Davis, Philadelphia.
Plum F., Posner J., *Disturbances of Consciousness and Arousal*, in

Wyngaarden J. B., Smith L. H., *Cecil Textbook of Medicine*, 1988, 18 ed., Saunders, Philadelphia.
Ropper A. H., Martin J. B., *Coma and Other Disorders of Consciousness*, in *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 1987, 11 ed., McGraw-Hill, New York.
Rose B. D., *Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders*, 1984, McGraw-Hill, New York.
The Medical Letter, 1985, **21**, 87.
The Medical Letter, 1987, **22**, 99.
Vulterini S. *et al.*, *Il Policlinico*, sezione pratica, 1984, **91**, 331.

RED.

COMPACTINA: V. IPOCOLESTEROLEMICI FARMACI*.

COMPLEMENTO [v. vol. IV, col. 810]

La definizione e il significato della parola *complemento* (c.) hanno subito nel corso del tempo un'importante evoluzione. Mentre infatti il termine *c.* o *alessina* era stato ideato all'inizio del secolo per identificare una proprietà del siero non specifica, a partire dagli anni '40, a seguito dell'isolamento di alcune delle proteine del sistema, si arrivò a una definizione del sistema del c., ufficializzata nel 1968 dall'OMS, comprendente almeno 11 diverse proteine che agivano su una membrana cellulare in una sequenza ben definita che portava alla lisi cellulare. Tale sequenza è quella già descritta in questa Enciclopedia (v. COMPLEMENTO, *il sistema del complemento* [IV, 810]); la prima parte di essa (C1q, C1r, C1s, C4, C2) è oggi comunemente indicata come *via classica* (anticorpodipendente) di attivazione complementare.

L'esistenza di una diversa via di attivazione (anticorpoindipendente), ipotizzata per la prima volta nel 1954 da Pillemer *et al.*, i quali ebbero a subire violente contestazioni per l'ipotesi della *via properdinica* (v. PROPERDINA), venne chiaramente definita nel 1980 a opera di Müller-Eberhard. L'attivazione del c. può dunque avvenire attraverso due vie, quella classica e quella alternativa (fig. 1).

Nella *via classica* il componente C3 viene attivato da

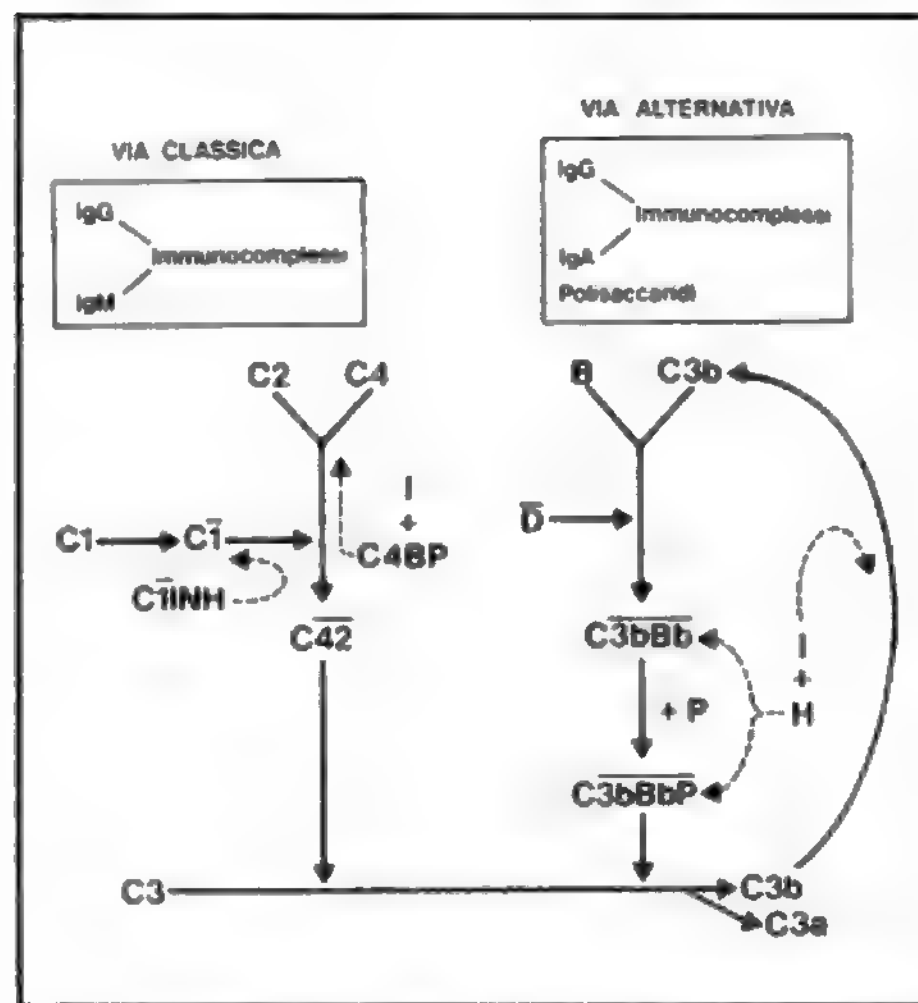



Fig. 1. Attivazione del c. secondo la via classica e quella alternativa. (*Da S. Ruddy, 1986, ridisegnata*).

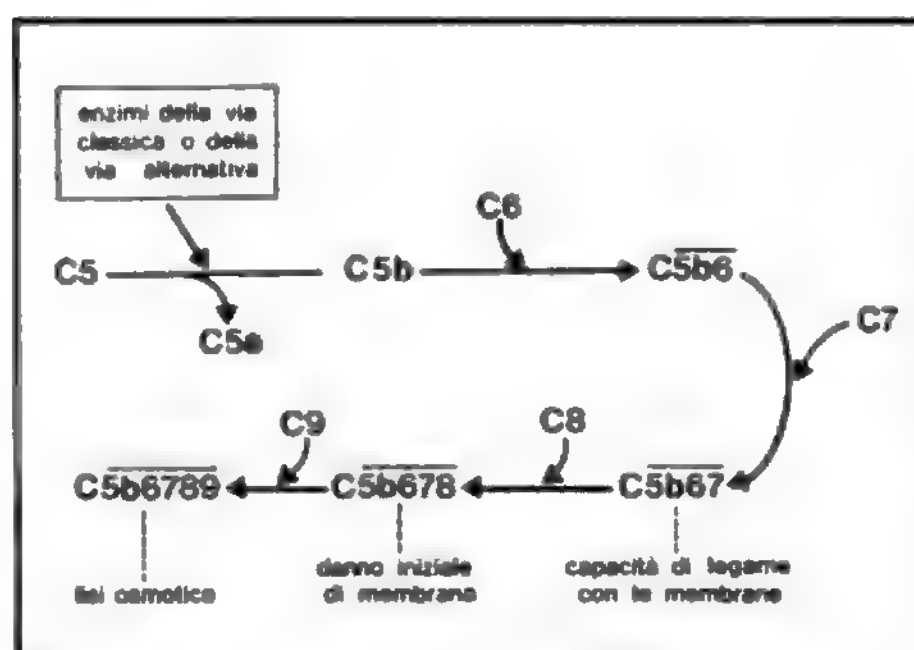



Fig. 2. Formazione del complesso di attacco della membrana. (*Da S. Ruddy, 1986, ridisegnata*).

complessi immuni contenenti IgM e/o IgG delle sottoclassi IgG1, IgG2 e IgG3, i quali legano la porzione C1q di C1. Tale legame porta all'attivazione sequenziale e a cascata di C1r, C1s, C4 e C2 e alla scissione di C3. Il sistema è controllato ovvero modulato da alcune molecole, quali ad es. C$\overline{1}$INH (inibitore di C$\overline{1}$), C4BP (*binding protein* o proteina legante C4) e C3bINA o I (inattivatore di C3b). Inoltre il frammento C4b generato dall'azione di C1s su C4 viene ulteriormente scisso da I, in presenza di C4BP in due frammenti inattivi, C4c e C4d.

Nella *via alternativa* C3 viene scisso dal cosiddetto sistema properdinico. Questo sistema, più antico dal punto di vista filogenetico, può essere attivato da immunoglobuline, quali aggregati di IgA, di IgG e probabilmente di IgE, e da polisaccaridi, incluse le endotossine. La sequenza consiste in una scissione di C3 a opera di diverse proteine, fattore B, fattore $\overline{D}$ e properdina (P), e di un modulatore (fattore H). Essa comprende altresì un meccanismo di *feedback* in quanto il frammento C3b, originato da C3, tramite la via alternativa e quella classica, si combina con il fattore B formando il complesso $\overline{C3bB}$; questo viene trasformato in una C3-convertasi, $C\overline{3bBb}$, a seguito della perdita di un piccolo frammento Ba ad opera dell'attività enzimatica del fattore $\overline{D}$. La properdina (P) serve a stabilizzare la C3-convertasi, che analogamente a $C\overline{42}$, nella via classica, è in grado di scindere C3 e C5 e di iniziare la sequenza terminale. Il frammento C3b, prodotto nella reazione catalizzata da $C\overline{3bBb}$, è in grado di complessarsi con altro B, rendendolo sensibile all'azione di $\overline{D}$ con ulteriore produzione di C3bBb e quindi il ciclo *feedback* continua. Il ciclo viene modulato dalle seguenti reazioni: *a*) il fattore H dissocia il complesso $C\overline{3bBb}$, rendendolo inattivo; *b*) il fattore I degrada C3b in presenza di H, producendo C3c e C3dg.

Una volta attivato C3, o tramite la via classica o tramite quella alternativa, inizia la *sequenza terminale* (fig. 2) tramite i componenti diretti del meccanismo di lisi cellulare, C5, C6, C7, C8 e C9, anche definito come *complesso di attacco della membrana* (*MAC*, da *membrane attack complex*).

Il frammento C3b si lega con C5, che può essere quindi scisso dalle convertasi prodotte o dalla via classica o da quella alternativa in C5a e C5b. Quest'ultimo reagisce quindi con C6 formando il complesso $C\overline{5b6}$, che a sua volta reagisce con C7 formando il complesso $C\overline{5b67}$, che rappresenta il primo passo di attacco alla membrana cellulare. La reazione di C8 con questo complesso dà inizio infatti al

TAB. I. PROTEINE DEL SISTEMA COMPLEMENTARE

Proteine	p. m.	Mobilità elettroforetica	Concentrazione sierica approssimativa (μg/ml)	Frammenti di scissione
Componenti della via classica				
C1q	385.000	γ_2	70	
C1r	190.000	β_1	34	
C1s	174.000	α_2	31	
C4	209.000	β_1	430	C4a, C4b, C4c, C4d
C2	117.000	β_2	30	C2a, C2b
C3	180.000	β	1.300	C3a, C3b, C3c, C3d, C3g
Fattori della via alternativa				
Properdina	220.000	γ_1	25	
$\overline{D}$	23.500	γ	2	
B	100.000	β_2	240	Ba, Bb
Componenti della sequenza terminale				
C5	206.000	β_1	75	C5a, C5b
C6	128.000	β_2	60	
C7	121.000	β_2	55	
C8	153.000	γ_1	80	
C9	79.000	α_2	160	

danno di membrana, che si trasforma in lisi osmotica della cellula nel momento in cui, con l'addizione di numerose molecole di C9, si forma un vero e proprio canale, che attraversa il doppio strato lipidico della membrana stessa.

Da quanto sopra si può dedurre facilmente come le proteine note del c. siano oggi molte di più delle 11 descritte inizialmente. Esse vengono raggruppate in tre gruppi: 1) i componenti della via classica e della sequenza terminale denominati con la lettera C e con una cifra da 1 a 9; 2) i fattori della via alternativa indicati da lettere (B, $\overline{D}$ e P); 3) le proteine di controllo, quali l'inibitore di C1 ($\overline{C1}$INH), il ligando di C4 (C4 *binding protein* e C4BP), l'inattivatore di C3b (I o C3bINA) e la globulina β1H (H). Le forme attive come enzimi sono indicate con una linea al di sopra del componente (ad es. $\overline{C5b6}$). Le principali caratteristiche chimicofisiche e le concentrazioni sieriche delle proteine del c. (componenti della via classica, componenti della sequenza finale e fattori della via alternativa) sono indicate nella tab. I. Le caratteristiche delle proteine di controllo ($\overline{C1}$INH, I, H e C4BP) sono indicate nella tab. II.

Le funzioni biologiche delle diverse proteine del c. sono oggi in gran parte note. C1, C4 e C2 intervengono nei meccanismi di neutralizzazione virale; inoltre la loro interazione porta alla produzione di un peptide che stimola localmente la permeabilità vascolare. C3a e C5a hanno proprietà anafilotossiche; inoltre, C5a è anche chemiotattico per neutrofili, eosinofili e monociti. Tramite C3b i complessi immuni vengono fagocitati con liberazione di enzimi lisosomali, oppure si legano sulle piastrine con liberazione di amine vasoattive. Molte di queste reazioni avvengono tramite il legame tra i vari componenti (C1q, C3a, H, C5a) e i corrispondenti recettori, più o meno specifici, che si ritrovano sulla membrana di vari tipi di cellule (eritrociti, polimorfonucleati, monociti, linfociti, mastociti, etc.). Tali recettori o molecole di membrana agiscono praticamente da recettori/regolatori dei frammenti dei componenti attivati del c. e il loro numero è oggi in continuo aumento. Oltre ai più noti recettori di C3b (CR1, CR2 e CR3), che peraltro possono anche legare altri frammenti, si ricordano qui la *membrane cofactor protein* (MCP), che regola la scis-

TAB. II. PROTEINE DI CONTROLLO DEL SISTEMA COMPLEMENTARE

Proteine	p. m.	Mobilità elettroforetica	Concentrazione sierica (μg/ml)	Specificità	Funzione
$\overline{C1}$INH	105.000	α_2	150	C1r, C1s	Inattiva C1 mediante formazione di complessi con C1r e C1s
I	88.000	β_1	35	C4b, C3b	Proteasi che inattiva C4b e C3b in associazione con i cofattori C4BP, H, CR1 e MCP
H	150.000	β	360	C3b	Accelera il decadimento del complesso $\overline{C3bBb}$ e funziona da cofattore nella scissione di C3b da parte del fattore I
C4BP	590.000	β_1	400	C4b	Accelera il decadimento del complesso $\overline{C4b2a}$ e funziona da cofattore nella scissione di C4b da parte del fattore I

sione di C3b, e il *decay accelerating factor* (DAF), che accelera il decadimento delle convertasi di C3 e di C5.

Le proteine del c. sono sintetizzate quasi esclusivamente nel fegato e vengono catabolizzate rapidamente nel plasma. I livelli plasmatici aumentano, per aumento della sintesi, all'inizio di un processo di infiammazione e in genere diminuiscono, per aumentato consumo, con il progredire di essa. Pertanto, la misurazione della concentrazione plasmatica ha valore clinico solo se ripetuta nel tempo.

Gli studi sulla genetica del c., sugli allotipi e sulle deficienze ereditarie (omozigoti ed eterozigoti) non hanno ancora portato a una conoscenza completa del problema, soprattutto per la bassa incidenza di queste deficienze nella popolazione e di conseguenza per il limitato numero di famiglie studiate.

Per quanto riguarda i geni, con la sola eccezione della properdina, il cui gene è localizzato nel cromosoma X, tutti gli altri geni vengono ereditati secondo modalità autosomiche codominanti. I geni per C4 e per C2 e per il fattore B sono localizzati nel cromosoma 6 nella regione del complesso maggiore di istocompatibilità.

Per quanto riguarda gli effetti delle deficienze ereditarie del c. è stata notata un'elevata associazione tra deficienze complementari e sindromi da complessi immuni o simil-lupose. Inoltre, la deficienza di C3 è associata a infezioni gravi, quali setticemia pneumococcica o meningococcica, meningite e peritonite. Le deficienze di C5, C6, C7 e C8 sono associate a infezioni meningococciche e gonococciche disseminate. Le principali associazioni tra deficienze complementari e malattie sono schematizzate nella tab. III; in essa sono anche indicati gli effetti delle deficienze delle proteine di controllo, tra cui il ben noto angioedema ereditario da deficienza di C1INH e quelli della deficienza a carico del recettore di C1, associata a lupus eritematoso sistemico.

TAB. III. ASSOCIAZIONI PIÙ COMUNI TRA DEFICIENZE DEL COMPLEMENTO E MALATTIE

Componente	Malattia*
Via classica	
C1q	LES, glomerulonefrite, poichilodermia congenita
C1r	Glomerulonefrite, infezioni
C1r e C1s	Infezioni, LES
C4	LED, infezioni, glomerulonefrite
C2	LES, LED, infezioni, disordini immunitari, sindrome di Schoenlein-Henoch, normalità
Via alternativa	
C3	Infezioni, glomerulonefrite
P	Infezioni
D	Infezioni
Sequenza terminale	
C5	Infezioni (neisserie), LES
C6	Infezioni (neisserie)
C7	Infezioni (neisserie), glomerulonefrite, LES, artrite reumatoide
C8	Infezioni (neisserie), xeroderma, normalità, LES
C9	Infezioni (neisserie), normalità
Proteine di controllo	
C1INH	Angioedema ereditario
I	Infezioni
H	Sindrome uremicoemolitica, normalità
Recettori del complemento	
CR1	LES

* LES = lupus eritematoso sistemico, LED = lupus eritematoso discoide.

Il sistema del c. può essere valutato utilizzando la classica tecnica di misurazione del c. emolitico totale. Tale tecnica permette di appurare deficienze del sistema o di parti di esso (via classica, via alternativa o sequenza finale) ma non permette di valutare differenze a carico dei singoli componenti o di loro frammenti. Questi possono essere oggi misurati con tecniche emolitiche o immunochimiche; tra queste ultime le più impiegate sono l'immunodiffusione radiale, l'elettroimmunodiffusione e la nefelometria.

Attualmente, è possibile anche valutare varianti allotipiche delle proteine complementari e costruire mappe genomiche applicando la tecnica del *Southern blotting* alle regioni del DNA che codificano per le varie proteine (v. BLOTTING*).

Le indicazioni cliniche per una misurazione del c. e dei suoi componenti sono limitate; le più comuni sono attualmente la malattia reumatica, che è una malattia attivante il c., e le infezioni ricorrenti da diminuite difese dell'ospite, che possono quindi far sospettare una deficienza del c.

Bibliografia

Campbell R. D. *et al.*, *Ann. Rev. Immunol.*, 1988, **6**, 161.
Müller-Eberhard H. J., *Adv. Immunol.*, 1980, **29**, 1.
Pillemer L. *et al.*, *Science*, 1954, **120**, 279.
Ruddy S., *Complement*, in Rose N. R., Friedman H., Fahey J. L. eds., *Manual of Clinical Laboratory Immunology*, 1986, American Society for Microbiology, Washington D.C.
Shur P. H., *Ann. Rev. Med.*, 1986, **37**, 336.
W.H.O., *Nomenclature of Complement, Bull. W.H.O.*, 1968, **39**, 845.
W.H.O., *Nomenclature of the Alternative Activating Pathway of Complement, Bull. W.H.O.*, 1981, **59**, 489.

GIUSEPPE VICARI

COMPORTAMENTO, FARMACOLOGIA DEL

Sin.: farmacologia comportamentale. - F. *pharmacologie comportamentale*. - I. *behavioral pharmacology*.

SOMMARIO

Introduzione

Sebbene i farmaci che modificano il comportamento umano siano stati usati per migliaia di anni, la scienza della farmacologia comportamentale [f. c.] non si è sviluppata fino alla metà del XX sec. Una delle principali ragioni di tale ritardo è che solo di recente gli studiosi si sono resi conto che il comportamento è un fenomeno studiabile utilizzando i metodi delle scienze naturali. Una volta dimostratene la precisione e la sensibilità, le tecniche di laboratorio sviluppate per l'analisi sperimentale del comportamento hanno condotto alla loro applicazione in altre discipline. La f. c. rappresenta solo una delle numerose emanazioni della scienza del comportamento.

La f. c. è una branca delle scienze biologiche che usa gli strumenti e i concetti della psicologia sperimentale e della farmacologia per esplorare gli effetti comportamentali dei farmaci: sebbene essa si sia dedicata principalmente alle risposte apprese o condizionate (con particolare accentua-

zione del comportamento operante, così come esso è stato concettualizzato da B. F. Skinner), include anche lo studio degli effetti dei farmaci sul comportamento innato.

Obiettivi della disciplina

Gli scopi degli studi di f. c. includono sia una completa descrizione e un'analisi degli effetti dei farmaci sul comportamento in un'ottica scientifica, sia una applicazione dei metodi comportamentali. Più specificatamente, questi obiettivi sono: 1) l'uso dell'osservazione comportamentale per vagliare nuovi composti chimici per quanto riguarda il loro potenziale d'abuso oppure d'impiego terapeutico nella patologia comportamentale o psichiatrica; 2) l'uso di tecniche comportamentali per l'analisi sperimentale dei meccanismi d'azione dei farmaci; e 3) l'uso dei farmaci come strumenti per analizzare i processi comportamentali.

Un forte incentivo allo sviluppo della f. c. è derivato dall'introduzione, negli anni '50, della clorpromazina e della reserpina come tranquillanti. Negli U.S.A. e in altri paesi, il successo di questi farmaci nell'acquietare i comportamenti aggressivi e distruttivi nei pazienti psicotici istituzionalizzati ha stimolato sia il governo che le industrie farmaceutiche a sviluppare nuovi farmaci attivi sul comportamento da impiegare nelle malattie psichiatriche. Per stabilire quali delle migliaia di composti prodotti annualmente dai chimici possedessero effetti comportamentali clinicamente desiderabili a dosaggi privi di effetti tossici, vi è stata la necessità di nuovi ed efficaci protocolli di sperimentazione animale. L'uso di tecniche comportamentali nello *screening* farmacologico è un'applicazione pratica della f. c. L'uso di tali tecniche comportamentali, allo scopo di selezionare i farmaci da impiegare in terapia, non richiede che il comportamento determinato sperimentalmente rassomigli alla malattia psichiatrica. Ad es., uno dei metodi più efficaci di valutazione dei neurolettici consiste nell'addestrare i ratti a premere una leva per evitare una scossa elettrica. Nel caso in cui l'evitamento si trovi interrotto, e quindi la scossa elettrica venga erogata, gli animali possono ancora premere la leva per sfuggire alla scossa. Quando sono somministrati neurolettici, il comportamento di evitamento è eliminato a dosi molto basse, mentre sono necessarie dosi molto più alte per sopprimere la risposta di fuga. In genere, altre classi di farmaci non producono questo effetto differenziato sulla risposta di evitamento e su quella di fuga. Il comportamento degli animali consistente nel premere una leva per evitare la scossa o sfuggire a essa non rassomiglia al comportamento del paziente schizofrenico. Tuttavia, resta il fatto che l'unico criterio per scegliere un test comportamentale atto a valutare l'attività di un farmaco consiste nella sua capacità di predire l'azione di tale farmaco a livello umano. D'altra parte, se i problemi comportamentali potessero essere imitati dai modelli comportamentali, sarebbe più facile scoprire metodi validi di valutazione. Ad es., uno dei migliori modelli animali usati in f. c. per la previsione del potenziale d'abuso di un farmaco consiste nelle tecniche di autosomministrazione di esso: autosomministrazione per la quale gli animali assumono volontariamente farmaci quali cocaina o eroina. In questo caso, il comportamento animale, che può essere descritto come pulsione verso il farmaco (*drug-seeking* o *drug-taking*) rassomiglia alla tossicodipendenza umana.

Sebbene la f. c. si sia sviluppata rapidamente negli anni '50 e '60 sotto la spinta di esigenze pratiche, il nocciolo della disciplina consiste nella ricerca di base sull'interazione tra farmaco e comportamento. Per definire completamente le azioni dei farmaci è necessario studiare tutti gli effetti che essi producono sui vari sistemi biologici. Lo studio degli effetti di un farmaco sul S.N.C. comprende la valutazione delle modificazioni anatomiche, neurochimiche e neurofisiologiche. Ma, per capire completamente l'effetto di un farmaco sul S.N.C., è anche necessario descrivere e analizzare le azioni che esso svolge su quella parte del comportamento di un organismo che è osservabile. Sfortunatamente, gli effetti comportamentali dei farmaci sono stati pesantemente ultrasemplificati dall'abitudine speciosa di etichettare i farmaci come «tranquillanti, stimolanti», etc. Il comportamento degli organismi viventi, anche i più semplici, è il risultato di un'interazione altamente complessa tra l'organismo e l'ambiente al cui controllo è sottoposto. Inoltre, poiché i farmaci hanno azioni multiple su numerosi sistemi comportamentali, l'analisi delle interazioni tra il farmaco e il comportamento non è semplice. Fortunatamente, gli ultimi 30 anni hanno visto svilupparsi con successo i metodi dell'analisi sperimentale del comportamento e oggi si comprendono molte cose riguardo il modo con cui i farmaci modificano il comportamento.

Il terzo obiettivo della f. c. consiste nello sviluppo di metodi di misura del comportamento. Nella misura in cui erano interessati a capire gli effetti comportamentali dei farmaci, alcuni studiosi sono stati indotti a interessarsi anche a capire le variabili che controllano i comportamenti. Hanno così scoperto che, così come i farmaci possono essere strumenti d'analisi in fisiologia, così possono esserlo per descrivere i processi comportamentali. Uno dei limiti nell'uso dei farmaci come strumenti per la comprensione del comportamento consiste nel loro ampio spettro di azione: appena ne saranno prodotti di dotati d'azioni più specifiche, i farmaci potranno essere usati più efficacemente per comprendere il comportamento.

Farmaci. – Sebbene tutti i farmaci dotati di effetti comportamentali (ad es., gli antibiotici) siano passibili di essere studiati in f. c., la ricerca si è tradizionalmente concentrata su quei farmaci le cui azioni principali sono a carico del comportamento: tra questi sono inclusi gli analgesici, l'alcol, gli anestetici, gli antidepressivi, gli ansiolitici, le benzodiazepine, gli allucinogeni, i neurolettici, la nicotina, gli oppiacei, gli stimolanti psicomotori, i sedativi, così come i composti non terapeutici che hanno azioni specifiche sul S.N.C. (acetilcolina, endorfine). I farmaci sono spesso divisi in quelli che hanno effetti terapeutici sulle malattie comportamentali e psichiatriche (ad es., gli antidepressivi) e quelli con effetti tossici sul comportamento, incluso il potenziale d'abuso. Tuttavia, queste classificazioni non si escludono a vicenda, come dimostra il caso degli oppiacei, e spesso è necessario analizzare, per i singoli farmaci, il bilancio tra benefici (azioni terapeutiche) e costi (disgregazione del comportamento, abuso). L'interesse nella disgregazione del comportamento come forma di tossicità ha anche ampliato le indagini agli xenobiotici, inclusi gli agenti inquinanti, qual è il toluene. Tuttavia, questi studi sono in genere considerati come facenti parte della tossicologia comportamentale, malgrado la metodologia sia identica a quella della f. c.

Controllo del comportamento. – Una caratteristica essenziale dei metodi usati dalla f. c. consiste nell'esercitare un controllo sperimentale sul comportamento in esame, in maniera che possa essere ottenuta una stabilità del comportamento stesso in condizioni di base. Quando tutte le variabili che modificano il comportamento sono tenute costanti, gli effetti dei farmaci sono misurati, per mezzo di indici quantitativi, in termini di variazioni rispetto ai livelli di controllo della prestazione. Nel caso sia possibile mantenere per un lungo periodo di tempo il controllo sul comportamento, si possono anche determinare sia la comparsa che la durata degli effetti comportamentali dei farmaci. Una delle maggiori scoperte nel campo della f. c. consiste nell'avere stabilito che, nel determinare l'effetto di un farmaco, le variabili comportamentali possono svolgere un ruolo altrettanto importante di quello del farmaco stesso.

Gli effetti dei farmaci non possono essere definiti senza che sia specificato come sia stato misurato il comportamento e quali rapporti siano intercorsi tra il comportamento e gli eventi ambientali che tale comportamento hanno preceduto, accompagnato, o seguito. Ad es., gli stimolanti psicomotori, come l'anfetamina, in certi casi aumentano, e in certi altri riducono, la frequenza con cui un determinato comportamento accade. Questo è essenzialmente ciò che si intende per interazioni tra farmaci e comportamento.

Effetti dei farmaci sui comportamenti non condizionati

La valutazione degli effetti dei farmaci su quei comportamenti che avvengono spontaneamente rivela importanti aspetti delle azioni dei farmaci stessi. Ciò è particolarmente vero rispetto ai comportamenti non condizionati (cioè, non appresi), quali l'assunzione di cibo e la funzione motoria, di cui sono abbastanza ben conosciuti i meccanismi fisiologici sottostanti al loro controllo. Pertanto, la valutazione degli effetti dei farmaci su questi sistemi aumenta la nostra comprensione sul come i farmaci interagiscono con i sistemi neuronali nel cervello. In un certo senso, è stato più difficile valutare gli effetti dei farmaci sul comportamento non appreso per la difficoltà di esercitare un controllo su di esso. Tuttavia, gli studi etologici, identificando parecchie delle variabili che controllano i comportamenti non appresi nell'ambiente naturale, hanno permesso agli studiosi di ricondurre parecchi di questi comportamenti sotto il controllo sperimentale in laboratorio.

Il comportamento motorio è stato ampiamente studiato, in particolar modo con gli stimolanti psicomotori e i sedativi. È disponibile tutta una serie di tecniche di valutazione quantitativa. Tali tecniche, che sfruttano la naturale predisposizione dei ratti a esplorare uno spazio aperto (*open field*), includono l'uso di alloggiamenti forniti di stabilimetri e di fotocellule per rilevare i vari tipi di movimenti. Sebbene i ratti necessitino di un adattamento a questi ambienti, in generale il comportamento motorio prodotto in queste condizioni è prevedibile, stabile nel tempo e quantificabile. Gli effetti motori dei farmaci sono stati misurati anche usando l'attività in una ruota in movimento, ma l'affidabilità di questa misura non sembra altrettanto grande. Come atteso, il comportamento locomotorio, misurato con svariate tecniche, è potenziato dagli stimolanti psicomotori. Tuttavia, a dosaggi elevati questi farmaci suscitano un altro tipo di comportamento motorio, la stereotipia. Per comportamento stereotipato si intende il ripetersi continuo e senza variazioni di un determinato comportamento. Le risposte stereotipate non sono anormali, eccetto che per la loro esagerata frequenza. Nel ratto, il comportamento stereotipato può consistere nell'ondeggiamento del capo, nel rosicchiamento e nel leccamento. Una delle difficoltà nel misurare le stereotipie consiste nel fatto che tale misura può basarsi solo sull'osservazione diretta dello sperimentatore.

L'uso delle metodiche dello spazio aperto ha permesso anche di dimostrare che le benzodiazepine aumentano l'attività motoria spontanea a basse dosi, mentre la deprimono se sono somministrate ad alti dosaggi. Tuttavia, il deterioramento della funzione motoria prodotto dai sedativi è stato più frequentemente studiato con altre tecniche come il *rotorod test* e l'*inverted screen test*. Nel *rotorod test*, un topo è posto su di un'asta ruotante e, se vuole evitare di cadere, deve muoversi nella direzione opposta a quella della rotazione. Questo comportamento, che può essere facilmente indotto, richiede una considerevole coordinazione e può essere facilmente distrutto da farmaci quali l'alcol e i barbiturici.

Uno dei comportamenti dell'animale più importanti per la sua sopravvivenza consiste nell'ingestione di cibo e di acqua: pertanto, esso ha ricevuto una grande attenzione nella f. c. Poiché si sa molto dei meccanismi cerebrali che controllano il mangiare e il bere nell'animale, questi studi sono stati utili nel suggerire il sito d'azione dei farmaci. L'analisi del comportamento di ingestione può consistere semplicemente nel misurare il cibo e il liquido assunti giornalmente o durante un limitato periodo di tempo. Un'analisi più dettagliata è fornita dalla determinazione dei modelli alimentari e dei rapporti tra i singoli bocconi e le singole sorsate. Sebbene non vi sia bisogno di apparecchiature automatizzate per valutare i comportamenti ingestivi, occorre una notevole attenzione per ottenere misure accurate.

Poiché gli stimolanti psicomotori possono essere usati in terapia come anorettici, parecchi studi hanno tentato di valutare gli effetti di questi farmaci sull'assunzione di cibo. È stato così dimostrato che l'anfetamina può diminuire l'assunzione di cibo, non solo per un effetto diretto sui centri cerebrali che controllano l'assunzione di cibo, ma anche perché l'aumento dell'attività locomotoria e le stereotipie che l'anfetamina produce interferiscono con la capacità di assumere il cibo.

L'aggressività è un altro tipo di comportamento che ha suscitato l'interesse dei farmacologi comportamentali. È stato particolarmente difficile escogitare affidabili metodiche di misura dell'aggressività. Inoltre, siccome l'aggressività spontanea non è abbastanza frequente nella maggior parte delle condizioni sperimentali, è stato necessario sviluppare, basandosi sulle osservazioni del comportamento aggressivo speciespecifico nell'ambiente naturale, tecniche sperimentali che provocassero comportamenti aggressivi facilmente quantizzabili. Un metodo consiste nel somministrare una breve scossa elettrica a due ratti posti assieme in una gabbia. L'intensità del combattimento, provocato in queste condizioni, è misurata contando il numero delle tipiche posture che ogni ratto assume di fronte al contendente prima del combattimento, il numero di contatti fisici che intervengono tra i due ratti in questa fase preliminare, e infine il numero di morsi che i due ratti si scambiano. In questa situazione, le anfetamine tendono ad aumentare il comportamento aggressivo, mentre le benzodiazepine sembrano avere un effetto di ammansimento.

Ci sono parecchi altri tipi di comportamenti che avvengono in condizioni naturali e che sono stati studiati dai farmacologi comportamentali (ad es., il comportamento sessuale). Una delle ipotesi su cui si basano questi studi è che i farmaci abbiano effetti specifici su particolari sistemi motivazionali che controllano tali comportamenti; se ciò potesse essere dimostrato, sarebbe possibile usare i farmaci per migliorare la patologia comportamentale (ad es., la bulimia, la mancanza di controllo degli impulsi). Tuttavia questi comportamenti possono essere modificati anche da svariate condizioni ambientali che possono influenzare anche gli effetti prodotti dai farmaci. Ne consegue che è azzardato fare delle affermazioni semplicistiche riguardo agli effetti dei farmaci su specifici sistemi motivazionali. Infatti anche condizioni sperimentali, quali la temperatura ambientale e la luce, possono influenzare il modo attraverso il quale i farmaci modificano i comportamenti innati, e ognuna di queste classi comportamentali può essere suddivisa in sottocategorie, che, a loro volta, possono essere differentemente modificate dai farmaci. La ricerca sui comportamenti appresi rende questo punto ancora più chiaro.

Effetti dei farmaci sui comportamenti operanti condizionati

Una delle aree della f. c. che suscita maggiore interesse è costituita dalla valutazione degli effetti dei farmaci sui com-

portamenti appresi. Il concetto di comportamento operante, così come è stato originariamente sviluppato da B. F. Skinner, dimostra che il comportamento può essere mantenuto o controllato dalle conseguenze che esso produce. Nei procedimenti di condizionamento operante, una risposta, come il premere una leva, viene attuata da un soggetto sperimentale, e, come una conseguenza di tale risposta, lo sperimentatore offre un evento, quale la disponibilità di cibo o di acqua. Queste conseguenze sono definite come dipendenti dalla risposta, poiché la loro presentazione dipende dall'accadimento della risposta. Sia la frequenza che la caratteristica della risposta sono a loro volta modificate da tali conseguenze. La frequenza con cui il comportamento compare può essere aumentata quando eventi positivi, quale la disponibilità di cibo, sono resi contestuali a tale comportamento (rinforzi positivi), oppure quando eventi negativi, quale una scossa elettrica, sono interrotti dalla risposta (rinforzi negativi). Il comportamento può essere inibito se gli eventi positivi vengono rimossi quando l'animale emette la risposta (*time out*), o se gli eventi negativi vengono presentati quando il comportamento accade (punizione). Il rapporto tra la risposta e l'evento contestuale può essere modificato, pianificandolo sulla base di un numero richiesto di risposte per evento (programmi a rapporto fisso: *ratio schedules*), o presentando l'evento solo per le risposte che avvengono dopo un determinato intervallo di tempo (programmi a intervallo fisso: *interval schedules*). Infine, ci sono numerosi tipi di eventi che possono essere usati per controllare le risposte, quali il cibo, l'acqua, la stimolazione elettrica dei centri di gratificazione cerebrale, i rumori forti, l'accesso a una ruota che gira, la scossa elettrica, e anche i farmaci stessi. Il vantaggio di usare comportamenti operanti programmati per studiare i farmaci consiste nel fatto che il comportamento è ripetibile, stabile per lunghi periodi di tempo, anche anni, quantificabile, e, con un programma opportuno, si può generare una risposta quasi per ogni tipo e frequenza.

I primi studi sugli effetti dei farmaci sul comportamento operante dimostrarono che, contrariamente al «buon senso», questi effetti sono determinati in egual misura dal farmaco e dalla natura del comportamento in questione. Ad es., gli stimolanti psicomotori incrementano le risposte mantenute dalla presentazione del cibo a intervalli fissi (*interval schedule*). Ma alla stessa dose, questi farmaci diminuiscono le risposte mantenute dal cibo reso disponibile in rapporto a un determinato numero di risposte (*ratio schedule*). Questi due programmi generano, tuttavia, differenti tipi di comportamento e con differenti frequenze di risposte, ed è stato in seguito scoperto che le anfetamine in genere stimolano i comportamenti attuati a bassa frequenza, come quelli mantenuti dai programmi a intervallo fisso (*interval schedules*), ma deprimono quelli attuati ad alta frequenza, come i comportamenti controllati dai programmi a rapporto fisso (*ratio schedules*). Tuttavia, le anfetamine incrementano la frequenza di risposta in quei programmi a rapporto fisso che, richiedendo un alto numero di risposte (ad es., 900) per la presentazione di ogni rinforzo, generano basse frequenze di risposta. In altre parole, la variabile importante nel determinare la natura di un effetto farmacologico consiste nella frequenza di risposta e non nel programma che genera tale risposta. Effetti similmente dipendenti dalla frequenza sono stati osservati con altri tipi di farmaci, quali gli oppiacei. Anche con i barbiturici gli effetti dipendono dalla frequenza, ma in questo caso la relazione è alquanto diversa. Infatti, a basse dosi i barbiturici diminuiscono i comportamenti a bassa frequenza, mantenuti da programmi a intervalli di tempo fissi, mentre incrementano i comportamenti ad alta frequenza, mantenuti da programmi a rapporto fisso. Dosi ancora più basse di questi farmaci cosiddetti depressivi aumentano entrambi i tipi di risposta. I primi studi hanno anche dimostrato che, nel determinare gli effetti dei farmaci, le motivazioni non sono necessariamente così importanti quanto il comportamento stesso. Le anfetamine, ad es., hanno esattamente gli stessi effetti sui comportamenti mantenuti dal cibo, consistenti quindi in risposte appetitive, e su quelli mantenuti dall'evitamento di una scossa elettrica, e quindi presumibilmente dovuti alla paura (naturalmente i due comportamenti debbono essere uguali in termini di caratteristiche e di frequenza). Inoltre, farmaci, quali gli stimolanti e gli oppiacei, che si presume abbiano proprietà motivazionali profondamente diverse, hanno effetti identici su comportamenti che sono simili per frequenza e caratteristiche.

D'altra parte, i farmaci posseggono effetti peculiari su certi tipi di comportamento. La scoperta di questi effetti è stata estremamente utile nello sviluppare procedimenti di *screening* farmacologico per identificare nuovi farmaci con azioni simili a quelle degli agenti terapeutici già noti. I barbiturici, ma specialmente le benzodiazepine, stimolano il comportamento che sia stato soppresso dalla punizione. Poiché ciò non accade con altre classi di farmaci, i procedimenti di punizione sono usati nell'individuazione di nuovi ansiolitici. I neurolettici riducono le risposte che salvaguardano da una scossa elettrica a dosi che non modificano le risposte di fuga dalla stessa scossa elettrica. Sebbene ci siano altre classi di farmaci (ad es., gli oppiacei) dotati di un simile effetto differenziale, questa non è una caratteristica generale di tutti i farmaci, tanto che, inizialmente, tale effetto è stato il test principale di selezione dei farmaci neurolettici.

Gli ulteriori studi, condotti negli ultimi 30 anni, riguardo agli effetti dei farmaci sui comportamenti programmati hanno dimostrato che una certa dose di un farmaco psicoattivo può avere effetti drammaticamente diversi, anche opposti, sul comportamento in esame, se le condizioni sperimentali sono modificate. Variazioni nei parametri del programma che risultino in modificazioni nella frequenza di risposta, variazioni nell'intensità e nella modalità di presentazione degli stimoli ambientali associati al programma, nonché l'introduzione di altri eventi programmati, sia in concomitanza con il programma in corso, sia anteriormente a esso, possono modificare gli effetti di un farmaco. Tali effetti possono essere anche completamente invertiti da precedenti esperienze comportamentali. Ad es., le anfetamine, diversamente dalle benzodiazepine, tipicamente non incrementano un comportamento che sia stato punito. Tuttavia, se gli animali che mostrano questo tipo di risposta all'anfetamina sono addestrati a un differente modello comportamentale (in questo caso, un procedimento di evitamento della scossa), i successivi test, in cui sono saggiati gli effetti dell'anfetamina sul comportamento punito, mostrano un drammatico aumento delle risposte, sebbene, in assenza del farmaco, non sia mutato il comportamento di controllo mantenuto dal programma punitivo.

Gli effetti dei farmaci mutano anche per ripetute somministrazioni. I farmacologi comportamentali non sono interessati solo agli effetti acuti dei farmaci, a quegli effetti, cioè, che avvengono dopo una singola somministrazione del farmaco stesso, ma anche come il comportamento si modifichi per l'ulteriore esposizione al farmaco. Con la somministrazione ripetuta si sviluppa la tolleranza a parecchi effetti dei farmaci. In altre parole, dopo ripetute somministrazioni la dose di farmaco che produceva un particolare effetto non è più efficace e sono necessarie dosi più alte per causare modificazioni comportamentali di simile inten-

sità. Anche lo sviluppo della tolleranza può essere modificato da variabili comportamentali. Ad es., se l'anfetamina è somministrata quotidianamente prima delle sessioni in cui le risposte sono mantenute dal cibo, si svilupperà tolleranza alla diminuita frequenza di risposta. Tuttavia, la tolleranza non si sviluppa se, con la somministrazione della stessa dose di farmaco, non si permette agli animali di esercitare il comportamento in oggetto sotto l'influenza del farmaco (bensì solo in altro momento della giornata, quando gli effetti del farmaco siano scomparsi). La tolleranza, il cui sviluppo è influenzato dalle variabili comportamentali, prende il nome di tolleranza comportamentale. Ripetute esposizioni a un farmaco possono inoltre portare a un'aumentata sensibilità ai suoi effetti e anche questa condizione può essere influenzata dalle variabili comportamentali.

Effetti dei farmaci sui comportamenti complessi

È anche possibile programmare comportamenti atti a misurare processi comportamentali più complessi. Gli animali, ad es., possono essere addestrati a premere differenti sistemi di manipolazione dello stimolo in una data sequenza che cambia ogni giorno. Questo comportamento è stato usato come base per determinare la capacità di vari farmaci di interferire con l'apprendimento, o, addirittura, di incrementarlo. Se questi stessi animali svolgono anche un compito simile, ma con una sequenza di risposte che rimane la stessa tutti i giorni, gli effetti dei farmaci su altri aspetti del comportamento, come la funzione motoria e l'ingestione di cibo, possono essere differenziati dagli effetti specifici sull'apprendimento. Anche i comportamenti considerati naturali, come l'aggressività, possono essere ricondotti sotto il controllo di un programma. I piccioni attaccano facilmente, e in maniera prevedibile, un fantoccio, quando, durante una sessione, il rinforzo costituito dal cibo sia momentaneamente sospeso. Questo procedimento è stato usato per determinare gli effetti di vari farmaci sull'aggressività.

Effetti dei farmaci sul comportamento condizionato rispondente

Un altro tipo di comportamento appreso implica il condizionamento classico, come originariamente descritto da Pavlov. Nel condizionamento classico, o rispondente, una risposta incondizionata (RI), come la salivazione, è provocata da uno stimolo incondizionato (SI), quale può essere il cibo. Se uno stimolo, ad es., una luce rossa, viene temporaneamente associato allo SI, alla fine lo stimolo condizionato (SC) è in grado da solo di causare la risposta. Sebbene gli studi sugli effetti dei farmaci su questo processo di condizionamento siano limitati, è stato possibile dimostrare che farmaci quali l'LSD facilitano, nel coniglio, il condizionamento del riflesso della membrana nitittante a un determinato suono, mentre la scopolamina interferisce con questo condizionamento. Questi studi hanno importanti implicazioni per comprendere i processi d'apprendimento, tenuto conto del fatto che si sa molto circa l'anatomia e la fisiologia del riflesso corneale. Gli studi di condizionamento classico sono stati anche condotti usando i farmaci stessi come SI. Ad es., l'aumento di attività motoria (RI) provocato dall'anfetamina può essere condizionato al semplice posizionamento dell'animale nell'apparato dove l'attività è misurata (SC). Cioè, dopo avere sperimentato l'aumentata attività motoria causata dall'anfetamina in uno specifico ambiente, lo SC (in altre parole: l'ambiente di per sé) produce l'incremento dell'attività motoria, in assenza del farmaco (lo SI). Ciò può complicare l'interpretazione di quegli studi sull'attività motoria in cui gli stessi animali sono usati ripetutamente.

Proprietà di stimolo dei farmaci

Una delle scoperte della f. c. è che i farmaci hanno parecchie proprietà in comune con altri stimoli, quali possono essere il cibo o le luci colorate. Una delle proprietà più interessanti dei farmaci dotati di effetti comportamentali consiste nella loro capacità di agire come stimolo discriminativo (SD). La possibilità che un comportamento sia seguito dalla presentazione di un rinforzo spesso dipende dalle condizioni che precedono lo stimolo: ad es., le risposte attuate da un animale sperimentale su una leva possono essere rinforzate solo quando sia accesa una luce rossa, mentre quando tale luce è spenta le risposte non hanno conseguenze; questa luce rossa è uno SD. Se un rinforzo consegue a un comportamento solo quando sono presenti certi SD, le risposte verranno di regola attuate prevalentemente in presenza di tali stimoli. Se ciò avviene, si dice che l'organismo ha fatto una discriminazione, o, in alternativa, si dice che le risposte sono sotto il controllo dello stimolo.

Sebbene, tradizionalmente, a essere usati come SD siano stati le luci e i suoni e sebbene siano stati studiati gli effetti dei farmaci sulla discriminazione stessa, è possibile usare anche i farmaci come SD. In uno studio di farmacodiscriminazione, gli animali sono addestrati a rispondere in maniera differente in presenza di differenti condizioni farmacologiche. In un tipo di procedimento, agli animali è data la possibilità di attuare le risposte scegliendo tra due leve presenti nella gabbia. Durante alcune sessioni, viene somministrato il farmaco e sono rinforzate solo le risposte attuate sulla leva di destra; nelle altre sessioni, è somministrato un *placebo* (ad es., la soluzione fisiologica) e il rinforzo è presentato solo se le risposte sono emesse sulla leva di sinistra. Se, per ottenere il rinforzo, sono necessarie parecchie risposte, come, ad es., nei programmi a rapporto fisso, all'inizio della sessione l'animale non sa quale leva debba premere, a meno che la presenza, o l'assenza, del farmaco non venga usata come indizio. Si è visto che la maggior parte dei farmaci dotati di effetti comportamentali sono in grado di agire come SD e di controllare un'attuazione differenziale di risposte.

Una delle caratteristiche dei comportamenti sottoposti al controllo di uno stimolo, è che possono avvenire anche in presenza di stimoli simili. Questa caratteristica permette di utilizzare i procedimenti di discriminazione nella ricerca sulla percezione. Gli animali addestrati a discriminare una luce rossa da una blu possono rispondere alla luce arancione o anche a quella gialla. Determinare quali colori sono discriminati come rosso fornisce informazioni circa il funzionamento dei processi sensoriali e percettivi. Similmente, gli animali addestrati a discriminare 1 mg/kg di anfetamina risponderanno come se avessero ricevuto questa dose anche nel caso venga loro somministrato 0,5 mg/kg di anfetamina. Tuttavia, se la dose è ulteriormente ridotta, la somministrazione del farmaco porterà all'attuazione di risposte sulla leva associata al *placebo*. Inoltre, gli animali addestrati a discriminare l'anfetamina rispondono come se avessero ricevuto questo farmaco anche quando siano somministrati altri stimolanti, come la cocaina. Questo tipo di generalizzazione permette di usare i metodi di farmacodiscriminazione per assegnare i farmaci a classi farmacologiche e per determinare quali aspetti delle azioni di un farmaco sono in relazione alla sua capacità di agire come SD.

La capacità dei farmaci di servire da SD è in genere spiegata sulla base di segnali enterocettivi indotti farmacologicamente. Questi segnali sono simili a quelli prodotti da stimoli esterni, come la luce, la quale, infatti, produce modificazioni nella retina. Parecchi studiosi sono convinti che tali segnali siano analoghi agli effetti soggettivi dei farmaci descritti dall'uomo. I procedimenti di farmacodiscrimina-

zione possono essere dei modelli animali utili nel caso in cui gli effetti soggettivi dei farmaci siano in rapporto con i loro effetti terapeutici o siano responsabili del loro abuso.

Oltre a funzionare da SD, i farmaci possono agire anche da rinforzo. La contestuale presentazione di un farmaco può, cioè, aumentare l'attuazione delle risposte. I metodi che studiano i farmaci come rinforzo sono chiamati *procedimenti di autosomministrazione dei farmaci*. Numerosi farmaci che inducono abuso nell'uomo sono autosomministrati volontariamente dagli animali sperimentali. È questo il caso degli oppiacei, dei barbiturici e degli stimolanti psicomotori. Al contrario, i farmaci che non inducono comportamento d'abuso nell'uomo, come i neurolettici e gli antidepressivi, non sono autosomministrati. In effetti, gli animali attuano risposte atte a evitare l'infusione di neurolettici, così come quelli resi dipendenti alla morfina evitano l'infusione di antagonisti degli oppiacei. Sebbene ci siano delle eccezioni, vi è una rimarchevole correlazione tra proprietà di rinforzo e potenziale d'abuso e ciò sanziona la validità del modello di autosomministrazione di farmaci nell'animale come mezzo per studiare il problema dell'uso non terapeutico di farmaci nell'uomo. Così, gli studi di autosomministrazione si sono orientati a determinare i fattori che aumentano le probabilità di avvio del comportamento d'abuso. Allo scopo di sviluppare nuovi trattamenti della farmacodipendenza, altri studi si sono occupati dell'efficacia di diversi fattori comportamentali e farmacologici nel diminuire l'autosomministrazione di farmaci. Infine, questi metodi possono essere estremamente utili nel determinare i meccanismi molecolari che contribuiscono all'abuso di un farmaco.

Conclusioni

La f. c. consiste nello studio degli effetti comportamentali dei farmaci ed è, a un tempo, parte della psicologia sperimentale, la quale dà rilievo alla valutazione dei processi comportamentali, e della farmacologia, che invece accentua la determinazione di ogni effetto dei farmaci negli organismi viventi. Come disciplina, è relativamente giovane e il suo sviluppo ha dovuto attendere la disponibilità di metodi per il controllo del comportamento. Il rapporto tra i farmaci e i loro effetti sul comportamento è estremamente complesso. All'attuale livello di sviluppo della f. c. come scienza, gran parte della ricerca deve essere semplicemente orientata a descrivere gli effetti dei farmaci nel maggior numero di condizioni possibile. Sebbene la straordinaria complessità delle interazioni tra farmaco e comportamento sia stimolante e abbia messo in discussione concetti semplicistici riguardo al modo attraverso cui i farmaci modificano il comportamento, è spesso difficile per il profano utilizzare le scoperte di queste ricerche. Tuttavia, alla fine, la f. c. andrà oltre le descrizioni e produrrà princìpi generali, delineando quali classi di variabili ambientali siano più importanti nel determinare gli effetti dei farmaci.

Bibliografia

Blackman D. E., Sanger D. J. eds., *Contemporary Research in Behavioral Pharmacology*, 1978, Plenum, New York.

Colpaert F. C., Slangen J. L. eds., *Drug Discrimination: Applications in CNS Pharmacology*, 1982, Elsevier, Amsterdam.

Goldberg S. R., Stolerman I. P. eds., *Behavioral Analysis of Drug Dependence*, 1986, Academic Press, New York.

McKim W. A., *Drugs and Behavior: An Introduction to Behavioral Pharmacology*, 1986, Prentice-Hall, Englewood Cliffs, New Jersey.

Mello N. K. ed., *Advances in Substance Abuse*, vol. 1, 1980, JAI Press, Greenwich, Conn.

Mello N. K. ed., *Advances in Substance Abuse*, vol. 2, 1981, JAI Press, Greenwich, Conn.

Mello N. K. ed., *Advances in Substance Abuse*, vol. 3, 1983, JAI Press, Greenwich, Conn.

Seiden L. S., Dykstra L. A., *Psychopharmacology. A Biochemical and Behavioral Approach*, 1977, Van Nostrand Reinhold, New York.

Thompson T., Dews P. B. eds., *Advances in Behavioral Pharmacology*, vol. 1, 1977, Academic Press, New York.

Thompson T., Dews P. B. eds., *Advances in Behavioral Pharmacology*, vol. 2, 1979, Academic Press, New York.

Thompson T., Dews P. B., Barrett J. E. eds., *Advances in Behavioral Pharmacology*, vol. 4, 1984, Academic Press, New York.

Thompson T., Schuster C. R., *Behavioral Pharmacology*, 1968, Prentice-Hall, Englewood Cliffs, New Jersey.

CHARLES R. SCHUSTER

CONCENTRAZIONE, PROVA DELLA [v. vol. IV, col. 844]

Errata-corrige

Il rinvio a URINARIO APPARATO, posto a col. 845, è errato; *leggasi*, v. RENE E BACINETTO (XIII, 399).

CONDILOMI ACUMINATI [v. vol. IV, col. 845]

Negli ultimi anni è stato definitivamente dimostrato che i condilomi acuminati sono causati da papillomavirus umani (HPV) facenti parte del gruppo dei papovavirus (v.; v.*) e, più precisamente, della famiglia *Papovaviridae*. Si tratta, come è noto, di virus a DNA di forma icosaedrica, che causano infezioni della pelle e delle mucose contigue, di cui sono stati fino a oggi identificate diverse decine di tipi. Nei c. a. si trovano normalmente i tipi 6 o 11, che possono essere responsabili anche di papillomi laringei. Di rado può essere isolato l'HPV di tipo 2 (causa in genere di verruche volgari) e in tali casi si tratta quasi sempre di trasmissione da altre zone cutanee (particolarmente dalle mani).

Si ritiene che l'unica riserva naturale dei papillomavirus responsabili dei c. a. sia costituita dall'uomo e che la loro trasmissione avvenga, nella maggior parte dei casi, durante i rapporti sessuali. È peraltro anche possibile un'infezione di origine non venerea. Perché avvenga il contagio sarebbero comunque necessari alcuni cofattori locali quali piccole lesioni o macerazione della mucosa o della cute.

Ben poco si sa sul ruolo dell'immunità nelle infezioni da HPV.

Il potenziale oncogeno dei papillomavirus e di altri virus responsabili di infezioni genitali è stato negli ultimi anni oggetto di numerosi studi, peraltro non conclusivi. Ciò soprattutto in relazione ai condilomi della cervice uterina, virtualmente capaci di evolvere in carcinomi del collo dell'utero. Va peraltro rilevato, al riguardo, che i condilomi causati dagli HPV di tipo 6 e 11 non sembrano mostrare, a differenza di forme infettive genitali sostenute da altri tipi di HPV, una tendenza evolutiva maligna (v. anche: UTERO [XV, 1464]).

Nella diagnosi differenziale dei c. a. bisogna tenere presente anche la *papulosi bowenoide*, che è un'affezione descritta di recente (1978-1979), di probabile origine virale, costituita da papule verruciformi di colore dal rosso al marroncino, localizzate sul glande, spesso in soggetti circoncisi, che frequentemente confluiscono a formare una placca a ciottolato. L'aspetto istologico è simile a quello del morbo di Bowen (carcinoma *in situ*) ma il decorso è benigno. Nei casi dubbi è dirimente l'esame istologico.

Merita di essere menzionato l'effetto terapeutico che sui casi di c. a. ha recentemente dimostrato di svolgere l'interferon somministrato per via generale (o, anche, intralesionale), eventualmente in associazione con il trattamento chirurgico. È ancora in corso di valutazione la frequenza delle recidive dopo cicli di trattamento più o meno prolungati.

Appare comunque fin d'ora evidente come, a causa della sua potenziale tossicità, la terapia con interferon dei c. a. vada in ogni caso limitata a casi selezionati.

Bibliografia

Fitzpatrick T. B. *et al.*, *Dermatology in General Medicine*, 1987, 3 ed., McGraw-Hill, New York.
Kopf A. W., Bart R. S., *J. Dermatol. Surg. Oncol.*, 1977, **33**, 265.
Rook A. *et al.*, *Textbook of Dermatology*, 1986, 4 ed., Blackwell, Oxford.
Wade T. R. *et al.*, *Cancer*, 1978, **42**, 1890.
Wade T. R. *et al.*, *Arch. Dermatol.*, 1979, **115**, 306.

FRANCESCO BASSETTI

CONDROCALCINOSI

F. *chondrocalcinose*. - I. *chondrocalcinosis*. - T. *Chondrocalcinosis*. - S. *condrocalcinosis*.

Definizione

La condrocalcinosi è un'artropatia dismetabolica caratterizzata dalla formazione e dal deposito di cristalli di pirofosfato di calcio diidrato nelle articolazioni ed elettivamente nel tessuto fibrocartilagineo. Nota anche come *pseudogotta*, fa parte del gruppo delle artropatie da microcristalli. Se ne distinguono una forma primitiva, talvolta familiare, e una associata ad altre condizioni dismetaboliche, quali il diabete, l'emocromatosi e l'iperparatiroidismo. Sembra prediligere il sesso femminile e insorge quasi sempre dopo il 4° decennio di vita.

Etiopatogenesi

L'etiologia della forma primitiva è sconosciuta; quella delle forme secondarie sarebbe in rapporto al danno condrale, con conseguente maggiore vulnerabilità delle strutture articolari, indotto dalla malattia di fondo. In entrambi i casi, si osservano un aumento della sintesi di pirofosfato di calcio e un suo ridotto catabolismo nelle articolazioni, verosimilmente per un disordine metabolico multifattoriale. La sovrasaturazione di pirofosfato di calcio nel liquido sinoviale favorisce la formazione di cristalli e il loro accumulo tessutale. I cristalli presenti nel liquido sinoviale, sia per precipitazione in tale sede che per liberazione dagli strati più superficiali delle aree di deposito, vengono fagocitati dai polimorfonucleati con formazione del fagolisosoma; la rottura della membrana lisosomale e la conseguente distruzione cellulare sono alla base della liberazione nel cavo articolare di cristalli e di enzimi lisosomali responsabili della flogosi articolare.

Anatomia patologica

Pur essendo più facilmente reperibili nel tessuto fibrocartilagineo, i cristalli possono essere localizzati anche nelle cartilagini e nelle capsule articolari, oltre che nelle inserzioni tendinee; in tali sedi si aggregano e si depositano. È possibile anche una localizzazione sinoviale caratterizzata dalla presenza di infiltrati linfomonocellulari attorno ai depositi; la presenza di edema e di elementi granulocitari è tipica della variante clinica similreumatoide. L'esame a fresco del liquido sinoviale con microscopio a luce trasmessa consente di evidenziare polimorfonucleati, cellule linfomonocitoidi e i caratteristici cristalli; questi ultimi, localizzati in sede sia intra- che extraleucocitaria, appaiono tozzi, romboidali o a forma di tavoletta. Al microscopio a luce polarizzata sono dotati di debole birifrangenza positiva.

Quadri clinici

Forma pseudogottosa. – È quella più tipica e rappresenta il 25-50% dei casi. Il quadro clinico è molto simile a quello dell'attacco acuto di gotta dal quale si differenzia per la sintomatologia più attenuata e per la più frequente localizzazione in corrispondenza del ginocchio. Possono essere interessate, contemporaneamente o isolatamente, anche altre sedi, quali le articolazioni scapolomerali, i gomiti, i polsi e le caviglie. L'agoaspirazione del liquido sinoviale consente di identificare i tipici cristalli. Solitamente il quadro clinico esordisce dopo un intervento chirurgico, un trauma o stress fisici. Possono coesistere aumento della VES, della temperatura e leucocitosi.

Forma pseudoreumatoide. – È caratterizzata da episodi dolorosi subacuti, subentranti, di durata variabile da poche settimane ad alcuni mesi. Rappresenta il 5-15% dei casi e si accompagna a un quadro clinico similreumatoide con rigidità mattutina, astenia, dolore, tumefazione e limitazione articolare. Possono coesistere aumento della VES e debole positività dei test per il fattore reumatoide. Le articolazioni più colpite sono quelle scapolomerali, dei ginocchi, dei piedi e delle mani.

Forma pseudoartrosica. – Presente nel 30-40% dei casi, è caratterizzata da alterazioni degenerative di tipo artrosico dovute alle lesioni condrocitarie provocate dai cristalli. Rappresenta, generalmente, l'esito di episodi recidivanti di attacchi acuti pseudogottosi. Pur prediligendo il ginocchio, può interessare qualsiasi distretto articolare degli arti superiori e inferiori. La sintomatologia, ove si escluda quella tipica degli episodi acuti, è analoga a quella dell'artrosi.

Forma destruente. – È riscontrabile solo nell'1-2% dei casi, soprattutto in persone anziane e obese di sesso femminile; sedi elettive sono i ginocchi e le anche. Il quadro radiologico è sovrapponibile a quello tipico delle artropatie neuropatogene; quello clinico è dominato dal dolore, dall'instabilità articolare e dalla compromissione funzionale.

Forma asintomatica. – Tipica delle età più avanzate, rappresenta il 25-40% dei casi ed è quasi sempre diagnosticata sulla base di riscontri radiologici occasionali.

Quadro radiologico

L'esame radiografico evidenzia opacità, quasi sempre lineari, dovute a deposito di pirofosfato di calcio; le immagini più caratteristiche sono quelle a carico del ginocchio

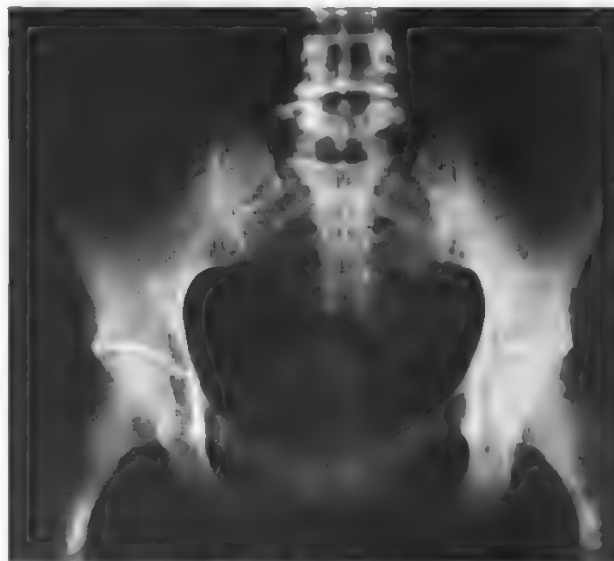



Fig. 1. Radiografia del bacino. Tenue calcificazione in corrispondenza della sinfisi pubica e sul margine esterno del cotile a sinistra.

Fig. 2. Radiografia dei ginocchi. Irregolari calcificazioni in corrispondenza delle rime articolari e sul contorno dei condili femorali, particolarmente a destra.

(calcificazione della cartilagine articolare e/o dei menischi), del polso (calcificazione del legamento triangolare), dei dischi intervertebrali e della sinfisi pubica (figg. 1 e 2). Le calcificazioni possono essere evidenziate anche in corrispondenza delle inserzioni tendinee e delle capsule articolari delle articolazioni scapolomerali, delle anche, dei gomiti e dei ginocchi; più raramente sono documentabili anche nelle articolazioni delle mani e dei piedi e nelle sacroiliache.

Diagnosi

Formulata sulla base della sintomatologia e dei dati radiografici, può trovare un elemento di conferma nel reperimento dei tipici cristalli. Andrà, comunque, ricercata una possibile malattia di base al fine di stabilire la primitività o meno dell'affezione. Dovrà, infine, essere esclusa la diagnosi di gotta, specie se la malattia è contrassegnata da episodi articolari acuti.

Terapia

È sintomatica, a eccezione di quei casi secondari per i quali si riesca a individuare la malattia primitiva. Il trattamento degli attacchi pseudogottosi prevede l'impiego della colchicina *per os* associata o meno ad altri farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS); può risultare utile l'aspirazione del liquido sinoviale e l'eventuale introduzione di steroide nel cavo articolare. La terapia delle rimanenti forme sintomatiche è a base di FANS, tra i quali quelli più efficaci sembrano essere l'indometacina e il piroxicam.

Bibliografia

Adamo V., Grassi W., Cervini C., *Reumatismo*, 1986, **38**, 262.
Howell D. S., *Disease Due to the Deposition of Calcium Pyrophosphate and Hydroxyapatite*, in Kelley W. N., *Textbook of Rheumatology*, 1984, Saunders, Philadelphia.
McCarty D. J., *Ann. Intern. Med.*, 1977, **87**, 240.
Ryan M. L., McCarty D. J., *Calcium Pyrophosphate and Chrystal Deposition Disease; Pseudogout; Articular Chondrocalcinosis*, in McCarty D. J. ed. *Arthritis and Allied Conditions*, 1985, Lea & Febiger, Philadelphia.
Salvini S., Nicolazzo F. *et al.*, *Clin. Ter.*, 1987, **121**, 319.
Schumacher H. R., *Arthritis Rheum.*, 1976, **19**, 413.

GIOVANNI MINISOLA

CONDROMA [v. vol. IV, col. 879]

Errata-corrige

I rimandi posti all'inizio del capitolo *Encondroma* (IV, col. 879) sono errati; *leggasi*:
L'encondroma s'incontra come tumore solitario o come encondromatosi multipla (per l'encondromatosi multipla, v. OLLIER, MALATTIA DI [X, 1618]; per l'encondromatosi multipla con emangioma o sindrome di Maffucci, v. CONDRO-OSTEODISPLASIE GENOTIPICHE [IV, 912]).

CONDRO-OSTEODISPLASIE GENOTIPICHE [v. vol. IV, col. 884]

Errata-corrige

Il rimando sotto il titolo **Encondromatosi**, posto a col. 912 (vol. IV), è errato; *leggasi*:

Encondromatosi multipla

La malattia è svolta sotto l'esponente OLLIER, MALATTIA DI (X, 1618).

CONDROSARCOMA: v. osso (XI, 66; 139); v. anche: SARCOMA (XIII, 2043).

CONN, SINDROME DI: v. ALDOSTERONISMI (I, 1084); SURRENALI GHIANDOLE (XIV, 1702; 1720; 1727).

CONTRACCEZIONE: v. ANTICONCEZIONALI FARMACI*; CONTROLLO DELLE NASCITE*; OVAIO (XI, 527).

CONTRASTO, MEZZI DI [v. vol. IV, col. 980]

SOMMARIO

Mezzi di contrasto organoiodati idrosolubili di terza generazione

Negli anni recenti, soprattutto con l'impiego del computer nei processi di formazione dell'immagine, la radiodiagnostica (v.) ha goduto di notevoli progressi (tomografia computerizzata [TC], radiologia digitale [RD], risonanza magnetica nucleare [RMN]).

Tali progressi, però, sono stati mediati anche dalla comparsa sul mercato di una nuova generazione (terza) di mezzi di contrasto organoiodati idrosolubili a eliminazione renale, i cosiddetti m. di c. «non ionici».

È cosa risaputa che la somministrazione di m. di c. or-

ganoiodati può determinare effetti indesiderati riassumibili sinteticamente in due gruppi: *a*) reazioni anafilattoidi; *b*) reazioni probabilmente non anafilattoidi (di tipo tossico) (Hildreth).

Recentemente si è potuto dimostrare che alcune reazioni del secondo gruppo sono direttamente dipendenti dall'elevata pressione osmotica (od osmolalità) dei preparati (Bonati, 1986). L'osmolalità di una soluzione è in rapporto al numero di particelle che si trovano in soluzione.

I m. di c. tradizionali (ionici), con un rapporto iodio/particelle in soluzione, I/P = 1,5, hanno una osmolalità da 5 a 7 volte superiore a quella del sangue; ciò determina trasferimenti di acqua e di elettroliti tra gli spazi intra- ed extracellulari.

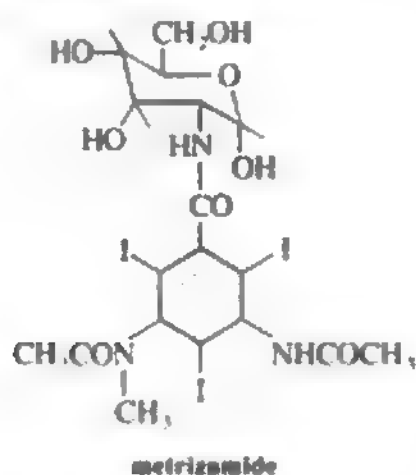
D'altra parte, anche alla caratteristica «ionica» dei m. di c. tradizionali vengono attribuite le reazioni indesiderate a livello del S.N.C. e del miocardio, sostenute da squilibri elettrolitici.

Partendo, quindi, da queste recenti acquisizioni, gli sforzi dei ricercatori si sono indirizzati verso la sintesi di un nuovo gruppo di m. di c. con caratteristiche fisicochimiche tali per cui la loro solubilità non è più mediata da una catena laterale acida (gruppo carbossilico COO−) variamente salificata (sodio o metilglucamina), ma si verifica per la presenza di catene laterali idrofile ricche di gruppi ossidrilici −OH− sul tipo di quelle che permettono agli zuccheri di sciogliersi in acqua senza la formazione di sali. I m. di c. «non ionici» hanno un rapporto I/P = 3, quindi una osmolalità dimezzata rispetto a m. di c. ionici.

Pertanto, le basse osmolalità e viscosità hanno migliorato sia la tollerabilità generale che quella d'organo e/o d'apparato. La tossicità generale è infatti così ridotta che la dose letale 50 (DL_{50}) è quasi raddoppiata; mentre quella d'organo, per es. per il S.N.C., è ridotta di almeno 4-5 volte. Ciò è dovuto anche all'eliminazione della carica elettrica.

Ad Almen si deve la sintesi della metrizamide (Amipaque®), primo m. di c. non ionico realizzato. L'alto costo della sintesi e la scarsa stabilità in soluzione acquosa ne hanno però impedito un largo impiego.

HO CH₂OH O HO HN OH CO I I I CH₃CON NHCOCH₃ CH₃

metrizamide

Gli sforzi di diversi gruppi di ricercatori diretti verso la sintesi di molecole più stabili hanno portato alla realizzazione di iopamidolo (Felder e Pitré), iohexol (Nordal e Holtermann) e iopronide (Speck, Blaszkiewicz, Seildmann e Klieger). Altre molecole sono ancora in sperimentazione preclinica e clinica.

È da segnalare che Tilly *et al.*, sintetizzando un dimero monoacido, l'ac. ioxaglico, hanno ideato un m. di c. che occupa una posizione intermedia tra quelli tradizionali e quelli non ionici; infatti il rapporto I/P è di 3 come nei m. di c. non ionici, ma la tossicità sistemica, e soprattutto la neurotossicità, non sembrano trascurabili (Felder).

Per il futuro gli sforzi dei ricercatori sono puntati verso la sintesi di m. di c. sempre meno tossici e di elevato rendimento radiodiagnostico caratterizzati da: *a*) alto contenuto di iodio; *b*) elevata solubilità in acqua; *c*) bassa viscosità; *d*) isotonicità con il sangue e col liquido cefalorachidiano; *e*) carattere non ionico; *f*) carattere spiccatamente idrofilico; *g*) assenza di siti idrofobici nella molecola; *h*) stabilità al calore; *i*) stabilità all'idrolisi e alla deiodurazione *in vivo* (Felder, 1986).

L'impiego dei m. di c. artificiali nell'*imaging* ottenuta con fonte energetica a raggi X, è attualmente, e sarà anche nel futuro a breve e medio termine, indispensabile nonostante l'avvento di nuovi sistemi come la TC e la radiologia digitale. In queste metodiche la somministrazione di m. di c. ha un duplice scopo: quello di opacizzare sia i vasi che il parenchima, sfruttando, in questo caso, un *enhancement* diverso, in senso sia temporale che densitometrico, tra tessuto sano e tessuto patologico, e quello di opacizzare, e quindi diversificare, il canale digerente con somministrazione anche orale (TC addominale).

Bibliografia

Almen T., *Brevetto G. B. 1321591*, 1969.
Almen T., *J. Theoret. Biol.*, 1969, **24**, 216-226.
Bonati F., *La farmacologia dei mezzi di contrasto ionici e non ionici; i molteplici aspetti dei mezzi di contrasto*, 1986, Class, Brescia, 21-27.
Felder E., Pitré D., *Brevetto CH 616403*, 1975.
Felder E., *Evoluzione dei mezzi di contrasto ionici o non ionici; i molteplici aspetti dei mezzi di contrasto*, 1986, Class, Brescia, 11-19.
Hildreth E. A., *Minuti*, 1987, 9, 5-14.
Nordal V., Holtermann H., *Brevetto G. B. 1548594*, 1976.
Speck U., Blaszkiewicz P., Seildmann D., Klieger E., *Brevetto DEOS 2909439*, 1979.
Tilly G., Hardouin M. J. C., Latrou J., *Brevetto G. B. 1488903*, 1974.
Zacchi C., Macchi C., *L'anatomia umana normale per immagine: aspetti topografici, morfologici, strutturali e funzionali*, 1986, CEDAM, Padova.

CARLO MACCHI

Mezzi di contrasto in angiografia digitale

I m. di c. idrosolubili organoiodati sono impiegati comunemente anche in corso di indagini angiografiche condotte con tecnica di sottrazione digitale (v. RADIOLOGIA DIGITALE, *angiografia digitale*).

Sono di uso comune i m. di c. di tipo ionico, anche se recentemente molti AA. sono apparsi concordi nel ritenere i m. di c. di tipo «non ionico» preferibili a quelli tradizionali per i minori effetti secondari indesiderati; si ottiene così una miglior tollerabilità da parte dei pazienti, i quali appaiono più disponibili a fornire una buona collaborazione durante l'esame; tutto ciò si traduce in un netto miglioramento del risultato iconografico, e quindi di quello diagnostico (Bettmann, 1982; Ford *et al.*, 1984).

I m. di c. in corso di angiografia digitale sono introdotti, a seconda del distretto da esaminare e della patologia sospettata, per via venosa e/o arteriosa mediante cateteri allogati in modo opportuno.

La quantità e la concentrazione dei m. di c. impiegate sono in rapporto al distretto anatomico da esaminare (tab. I); per quanto riguarda il flusso di iniezione (tab. II), questo dipende naturalmente da vari fattori (pressione alla pompa di iniezione, lunghezza e diametro del catetere, caratteristiche fisicochimiche del m. di c., concentrazione, viscosità, etc.).

Bibliografia

Bettmann M. A., *Am. J. Radiol.*, 1982, **139**, 787.
Ford K. K., Newman G. E., Dunnick N. R., *Invest. Radiol.*, 1984, 5, 244.
Irwin S. I., Jackson D. C., Dunnick N. R., *A Practical Approach to Angiography*, 1987, Little, Brown, Boston-Toronto.

CARLO MACCHI

TAB. I. QUANTITÀ DI MEZZO DI CONTRASTO E TEMPI DI INIEZIONE NELLA ANGIOGRAFIA DIGITALE
(da Irwin *et al.*, modificata)

Distretto anatomico / Tempo (sec):	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Quantità totale (ml)
Aorta toracica	30	30									60
Aorta addominale	25	25									50
Biforcazione aortica per i vasi periferici [1]	17	17	17	17	17	15					100
Translombare	17	17	17	17	17						85
Arteria polmonare principale	30	30									60
Arteria polmonare destra o sinistra	20	15									35
Tripode celiaco, mesenterica superiore e splenica	8	8	8	8	8	8	8				56
Epatica	6	6	6	6	6	6	6				42
Mesenterica superiore e gastroduodenale	4	4	4	4	4						20
Carotide [2]	8	4									12
Renale [2]	6	4									10

[1] 60% mezzo di contrasto ionico o non ionico (da 320 a 350 mg di iodio/ml)
[2] 60% mezzo di contrasto ionico

TAB. II. CALIBRO MASSIMO DEL CATETERE E FLUSSO MASSIMO DI INIEZIONE CON CATETERI DI TEFLON®
(da Irwin *et al.*, modificata)

Catetere	4,3 French	5 French	6 French	7 French	8 French
Diametro esterno (mm)	1.4	1.6	2.0	2.3	2.6
Catetere 65 cm					
Standard		15-20 ml/sec	20 ml/sec	30 ml/sec	35 ml/sec
Parete sottile	22 ml/sec	25 ml/sec			
Catetere 90-100 cm					
Standard		10-15 ml/sec	15 ml/sec	20-25 ml/sec	25-30 ml/sec
Parete sottile	20 ml/sec	20-30 ml/sec	30 ml/sec		
Pressione d'iniezione (Lb/sq in)	1000	1000	600	300	200

Mezzi di contrasto in tomografia computerizzata

L'impiego dei m. di c. in corso di esami mediante tomografia computerizzata (TC) è duplice, essendo la via di somministrazione sia venosa che orale e/o per clisma. Per via iniettiva si introducono m. di c. organoiodati idrosolubili di II o di III generazione in quantità variabili da 50 a 250 ml in rapporto al distretto anatomico da esaminare.

La funzione del m. di c. introdotto nel torrente circolatorio è legata alla sua idoneità a fungere essenzialmente da «tracciante» sia per la visualizzazione del lume vascolare che per l'esaltazione del contrasto (*contrast enhancement*) proprio dei vari parenchimi.

L'ottimizzazione di questa duplice funzione dei m. di c. artificiali è strettamente legata alle modalità di introduzione in circolo degli stessi: il m. di c., infatti, può essere iniettato sia «a bolo» che per infusione.

Il «bolo» può essere unico o multiplo, secondo una serie predeterminata, ottenendo in tal modo immagini seriate che documentano l'evento dinamico della concentrazione del m. di c. in una determinata lesione. L'opacizzazione delle strutture vascolari mediante iniezione rapida «a bolo» di m. di c. costituisce la *angio-TC* o *angio-T.A.C.* L'introduzione di m. di c. «a bolo rapido» sulle sezioni TC dei vasi determina delle variazioni densitometriche che possono essere sintetizzate in 3 fasi: di queste, la prima, caratterizzata dall'«effetto bolo», ha una differenza densitometrica, tra aorta e vena cava inferiore, maggiore di 30 unità Hounsfield (H. U.); la seconda, detta di «non equilibrio», ha una differenza densitometrica tra aorta e vena cava inferiore compresa tra 10 e 30 H. U.; nella terza, detta di «equilibrio», la differenza di densità tra aorta e cava inferiore si stabilizza intorno ai 10 H.U.

Introducendo, invece, il m. di c. con tecnica «di infusione lenta» viene a mancare la fase con «effetto-bolo»; si ha una fase di «non equilibrio» per tutto il tempo dell'infusione al termine della quale inizia la fase di equilibrio (Burgener e Hamlin, 1981; Young *et al.*, 1980).

Per quanto riguarda l'effetto *enhancement* dei parenchimi a seguito di somministrazione endovasale di m. di c., esso dipende essenzialmente dalla capacità del contrasto di passare dal lume vasale all'interstizio perivasale, e quindi di diffondersi nei tessuti stessi.

L'*enhancement*, pertanto, è legato a: 1) differenza pressoria esistente tra capillari e interstizio; 2) differente osmolalità tra i due distretti (vascolare e interstiziale); 3) integrità della parete capillare; 4) flusso ematico distrettuale; 5) concentrazione sierica del m. di c. (Grainger, 1980; Kormano e Dean, 1976). La semeiotica TC si basa, dunque, sulla diversità di *enhancement*, in senso sia temporale che densitometrico, tra tessuto sano e tessuto patologico.

Questa fondamentale caratteristica è sostenuta sicuramente da vari e numerosi fattori che diversificano un tessuto sano da uno patologico; di questi i principali individualizzati sono: *a*) differente concentrazione ematica, conseguenza della diversa architettura vascolare; *b*) differente distribuzione negli spazi interstiziali, e quindi diversa concentrazione extravascolare del m. di c.; *c*) diversa permeabilità della parete dei vasi.

L'altra via di somministrazione di m. di c. in corso di TC addominale è quella orale e/o per clisma. Lo scopo è di

rendere intensamente radiopaco il canale digerente che diviene così facilmente distinguibile dalle altre strutture anatomiche contigue. Nella radiologia tradizionale, per ottenere ciò, si impiega, come è noto, il solfato di bario. Tale sospensione non può essere usata in TC nell'abituale concentrazione in quanto l'alta densità è causa di numerosi artefatti nelle immagini.

Recentemente sono state approntate alcune sospensioni di bario caratterizzate da una particolare dispersione della sostanza radiopaca (1/30-1/40) (E-Z-CAT; Prontobario CT); a tutt'oggi non hanno trovato però un diffuso impiego.

Abitualmente vengono utilizzate soluzioni acquose di m. di c. organoiodati idrosolubili somministrate sia *per os* che per clisma secondo tecniche che possono variare in rapporto alle varie scuole radiologiche.

Il m. di c. più usato è una soluzione di meglumina e sodio dell'ac. amidotrizoico associato a sostanze viscosizzanti e aromatiche (Gastrografin®). Tale m. di c. non è stato sintetizzato specificatamente per la TC addominale ma da molti anni è largamente impiegato dai radiologi negli esami tradizionali del canale digerente ogni qualvolta vi sia il sospetto che possano sussistere le controindicazioni all'impiego di solfato di bario (perforazioni, occlusioni, fistole, etc.).

D'altra parte, si è potuto dimostrare che anche soluzioni acquose di altri m. di c. organoiodati idrosolubili di II o III generazione possono essere somministrate *per os* e/o per clisma per ottenere adeguate opacizzazioni del canale digerente in corso di TC addominale (Macchi e Allegri, 1988; Tirone *et al.*, 1987).

V. anche: TOMOGRAFIA ASSIALE COMPUTERIZZATA (XII, 2512).

Bibliografia

Burgener F. A., Hamlin D. J., *Am. J. Radiol.*, 1981, **137**, 351.
Grainger R. G., *Br. J. Radiol.*, 1980, **53**, 739.
Kormano M., Dean P. B., *Radiology*, 1976, **121**, 379.
Macchi C., Allegri F., *It. Curr. Rad.*, 1988, **8**, 43.
Tirone P., Corsico N. *et al.*, *Radiol. Med.*, 1987, **73**, 188.
Young S. W., Turner R. J., Castellino R. A., *Radiology*, 1980, **137**, 137.
Young S. W. *et al.*, *J. Comput. Assist. Tomogr.*, 1980, **4**, 168.

CARLO MACCHI

Mezzi di contrasto in risonanza magnetica nucleare. Mezzi di contrasto paramagnetici

La risonanza magnetica nucleare (RMN) possiede un'elevata sensibilità nel riconoscimento di lesioni patologiche, correlata alla possibilità di modificare i parametri propri dell'acquisizione delle immagini, ottimizzando il contrasto intrinseco tra la lesione e il parenchima circostante. Nonostante ciò, le esperienze ottenute con m. di c. specifici per la RMN ne giustificano l'impiego clinico, sia per l'ulteriore incremento della sensibilità ottenibile che per il miglioramento nelle capacità diagnostico-differenziali tra le diverse forme patologiche (Engelstad e Wolf, 1988).

Come per la TC, si distinguono m. di c. iniettabili per via e. v., per ottenere un aumento dell'intensità del segnale dei tessuti dopo la diffusione vascolare e interstiziale, e m. di c. orali, per l'opacizzazione delle strutture del tubo digerente.

Mezzi di contrasto endovenosi

I m. di c. utilizzabili in RMN agiscono modificando i tempi di rilassamento dei tessuti nei quali si distribuiscono. Nelle immagini, quindi, non viene riconosciuta la molecola del m. di c., come avviene con i prodotti a base di iodio in radiologia tradizionale e in TC, ma l'effetto determinato sui protoni tessutali.

L'influenza della modificazione dei tempi di rilassamento T_1 e T_2 dei tessuti (v. TOMOGRAFIA A RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE) sull'intensità (I) del segnale è espressa dalla seguente formula:

$$I = p \cdot e^{-TE/T_2} \cdot (1 - e^{-TR/T_1})$$

Dalla formula si deduce che minime variazioni dei tempi di rilassamento tessutali inducono significative alterazioni dell'intensità del segnale.

La modifica dei tempi di rilassamento può essere indotta da sostanze che determinano un'alterazione dei campi magnetici locali. Il fenomeno, noto sotto il termine di *paramagnetismo* (donde il nome di m. di c. *paramagnetici*), può essere provocato da elementi che presentano elettroni spaiati in un orbitale esterno. L'interazione tra elettrone spaiato e protone è infatti 800 volte maggiore di quella osservata tra protone e protone, in relazione a un più elevato momento magnetico dell'elettrone spaiato. L'ossigeno molecolare possiede due elettroni liberi spaiati, così come i nitrossidi, che sono stati lungamente impiegati negli studi con spettroscopia a RMN. Tuttavia, queste molecole vengono metabolizzate nell'organismo, perdendo l'effetto paramagnetico.

Al contrario, gli atomi con elettroni spaiati negli orbitali esterni (3d e 4f) non sono influenzati da legami chimici e il loro effetto non viene alterato nell'organismo. A questo gruppo appartengono il manganese e il gadolinio, il primo con 5 elettroni spaiati nell'orbitale 3d e il secondo con 7 elettroni spaiati nell'orbitale 4f. L'influenza paramagnetica del gadolinio è pertanto maggiore, per cui questo elemento ha migliori caratteristiche come contrasto in RMN.

La notevole tossicità del gadolinio libero o in forma di cloruro ha reso necessario un processo di detossificazione, ottenuto chelando il gadolinio con sostanze simili all'ac. etilendiaminotetracetico (EDTA). La prima formula impiegata nell'uomo è stata il gadolinio chelato al DTPA (Gd-DTPA) (Weinmann, 1984). Allo stato attuale è in fase di sperimentazione clinica anche il Gd-DOTA e si ricercano altre associazioni che presentino peculiari caratteristiche di farmacocinetica.

Il Gd-DTPA ha subito una fase di sperimentazione clinica che ne ha dimostrato la sicurezza nell'impiego. L'analisi di 7000 casi studiati in fase II e III, con dosi di 0,1 e 0,2 mmol/kg ha dimostrato un'incidenza di effetti collaterali dello 0,9% (Niendorf, 1988). Gli effetti erano blandi nella maggioranza dei casi; inoltre, uno studio a doppio cieco con *placebo* ha dimostrato la scarsa rilevanza dei fenomeni osservati.

Il Gd-DTPA agisce riducendo il tempo di rilassamento T_1 dei tessuti, e determina in tal modo un aumento di intensità del segnale nelle immagini pesate in T_1. La riduzione del T_2 si determina a concentrazioni molto superiori a quelle raggiunte nei tessuti dopo la distribuzione ematica e non ha generalmente effetto sull'intensità del segnale. La riduzione del T_2 provoca, infatti, un effetto opposto (riduzione dell'intensità del segnale) che può essere osservata soltanto a livello della vescica dopo che, per escrezione renale, si è ottenuta un'elevata concentrazione del composto nelle porzioni declivi del viscere.

L'effetto del Gd-DTPA è correlato alla distribuzione, sovrapponibile a quella dei m. di c. impiegati in TC, ossia intravascolare, interstiziale ed extracellulare. Per tale motivo, i risultati clinici migliori si sono ottenuti nello studio dell'encefalo, dove la presenza della barriera ematoencefalica riduce la diffusione in condizioni normali e si possono identificare precocemente alterazioni della barriera in corso di neoplasie, infarti e sclerosi multipla (Bydder, 1988). Con gli esami eseguiti dopo iniezione di m. di c. si riconosce un numero maggiore di lesioni, in particolar modo quelle di

piccole dimensioni, per l'elevata intensità del segnale nei confronti del parenchima circostante. Inoltre, le caratteristiche dell'*enhancement* permettono di ottenere informazioni utili per la diagnostica differenziale.

Anche a livello del midollo è stata riconosciuta la superiorità diagnostica degli esami eseguiti dopo iniezioni di m. di c. Nello studio delle ernie discali, inoltre, il Gd-DTPA permette la differenziazione, in fase postoperatoria, tra la recidiva dell'ernia, avascolare e senza *enhancement*, e la fibrosi postoperatoria, che presenta *enhancement*.

Ottimi risultati sono stati ottenuti anche nell'ambito delle lesioni neoplastiche pelviche, con migliorata differenziazione tra la neoplasia e i tessuti contigui.

Nello studio delle lesioni degli organi parenchimali addominali, il Gd-DTPA presenta notevoli problemi correlati alla velocità di diffusione. Infatti, mentre in TC è possibile studiare il paziente prima che sia avvenuta la completa diffusione del farmaco (*angio-TC*), esaltando le differenze di vascolarizzazione tra le lesioni e il parenchima circostante, in RMN i lunghi tempi di acquisizione (da 3 a 15 min) impediscono questo studio dinamico e le immagini ottenute dopo iniezione di m. di c. mostrano spesso una riduzione globale delle differenze di intensità del segnale tra la lesione e il parenchima circostante. Un sistema per ovviare a questo inconveniente è rappresentato dall'impiego di sequenze veloci, attraverso le quali è possibile ottenere immagini in pochi secondi. Con l'uso di tali sequenze si è potuto riconoscere l'aspetto dinamico dell'*enhancement* delle lesioni epatiche (Othomo e Itai, 1987), con utili aspetti diagnostico-differenziali. Comunque, la qualità delle immagini ottenute con sequenze veloci è inferiore a quella delle sequenze convenzionali e tale metodica di studio è attualmente poco impiegata. Al contrario, sono in fase avanzata di ricerca nuovi m. di c. che agiscono specificamente a livello del parenchima epatico, migliorando la sensibilità della RMN nel riconoscimento di lesioni focali. A tale scopo possono essere impiegate sostanze che vengono eliminate per via biliare o farmaci captati a livello del SRE, particolarmente rappresentato nel parenchima epatico e splenico.

Tra i m. di c. a escrezione biliare sono stati valutati sperimentalmente chelati del ferro (che possiede 4 elettroni spaiati). Il Fe-EHPG e il Fe-HBED (Engelstad *et al.*, 1986) hanno caratteristiche simili a quelle dell'ac. iminodiacetico impiegato per ottenere l'escrezione biliare del tecnezio in medicina nucleare. Un altro composto a prevalente escrezione biliare è rappresentato dal complesso formato dalla forma attiva della Vit. B_6 (piridossal-5'-fosfato) e il manganese. Infine, sono in fase di sperimentazione anche chelati del gadolinio che determinano escrezione biliare del composto (Pavone *et al.*, 1988). Tutte queste sostanze agiscono riducendo il T_1 del fegato per tempi prolungati, durante la fase di escrezione del farmaco. All'aumento di intensità del segnale del parenchima funzionante si contrappone la mancanza di *enhancement* delle lesioni. Uno dei problemi di questa forma di composti può essere rappresentato dal contemporaneo aumento di intensità del segnale delle lesioni per diffusione del composto nell'interstizio delle stesse, con riduzione dell'efficacia contrastografica.

Al contrario, i prodotti a deposito nelle cellule del SRE non danno luogo ad alcun *enhancement* delle lesioni. Tra questi, quello che ha destato la maggior attenzione, fino a indicarne l'impiego nell'uomo, è rappresentato dai cristalli di ossido di ferro (ferrite). L'effetto dei cristalli di ferro è di tipo *superparamagnetico*. I cristalli agiscono come piccole calamite, influenzando i tempi di rilassamento dei protoni contigui in misura maggiore di quanto non faccia il gadolinio, ma soltanto in presenza del campo magnetico esterno. Il maggiore effetto sui tempi di rilassamento si traduce in un'estrema riduzione del T_2, anche a basse concentrazioni, con contemporanea riduzione dell'intensità del segnale del tessuto in cui avviene la distribuzione. L'accumulo dei cristalli, di dimensioni variabili tra i 20 e i 100 Å, avviene selettivamente a livello delle cellule del SRE, e già dopo 30 min si può riconoscere l'effetto superparamagnetico. La riduzione del segnale perdura a lungo, poiché i cristalli vengono eliminati solo dopo alcuni giorni. Esiste quindi ampia disponibilità di tempo per eseguire l'esame RMN durante la fase di massimo *enhancement*. Le lesioni focali epatiche si riconoscono, sia nelle immagini pesate in T_1 che in quelle pesate in T_2, con intensità del segnale maggiore di quella del parenchima circostante, la cui intensità di segnale è praticamente nulla per l'effetto superparamagnetico dei cristalli depositati nel SRE.

Le prime esperienze di impiego nell'uomo confermano le aspettative teoriche. In un gruppo preliminare di 20 pazienti portatori di metastasi epatiche, studiati dai ricercatori del Massachusetts General Hospital di Boston (Stark *et al.*, 1988), sono state riconosciute l'80% delle lesioni con diametro inferiore a 3 cm, con una sensibilità decisamente superiore a quella dell'angio-TC.

Mezzi di contrasto intestinali

La visualizzazione del contenuto intestinale è importante in RMN per evitare che immagini riferibili ad anse intestinali diano luogo a confusione con forme patologiche (linfonodi in particolare).

L'opacizzazione del tubo digerente può essere ottenuta con sostanze che aumentano l'intensità del segnale del contenuto intestinale o che la riducano (Laniado, 1988). Inizialmente sono state sperimentate sostanze che determinavano aumento dell'intensità del segnale a livello gastrico o del primo tratto digiunale e venivano assorbite a livello distale.

L'impiego di Gd-DTPA associato a mannitolo per impedirne l'assorbimento e aumentarne la progressione intestinale sembra ottimale per l'opacizzazione di tutto il tubo digerente, come dimostrato nelle prime esperienze cliniche. L'aumento della peristalsi indotta dal mannitolo determina un incremento degli artefatti nelle immagini RMN che può essere ovviato dalla contemporanea iniezione i. m. di farmaci ipotonizzanti (glucagone; Buscopan®).

Tra i composti che determinano riduzione del segnale del contenuto intestinale sono stati usati quelli che presentano totale assenza di protoni liberi (perfluorati) e non partecipano al fenomeno di RMN, e cristalli di ossido di ferro, che agiscono con l'effetto superparamagnetico già descritto. Entrambi questi composti sono stati impiegati nell'uomo dato che non presentano particolari aspetti tossicologici non essendo assorbiti dalla mucosa intestinale.

Allo stato attuale, non è ancora definito quale tipo di contrasto orale sia più efficace dal punto di vista diagnostico. Per la similitudine con le immagini TC esiste tuttavia una maggiore predilezione per il contrasto positivo, con incremento dell'intensità del segnale.

Bibliografia

Brasch R. C., *Radiology*, 1983, **147**, 781.
Brasch R. C., London D. A. *et al.*, *Radiology*, 1983, **147**, 773.
Bydder G. M., *Clinical Applications of Gd-DTPA*, in Stark D. D., Bradley W. G. eds., *Magnetic Resonance Imaging*, 1988, Mosby, St. Louis, p. 138.
Engelstad B. L., Ramos E. C., Macapinlao H. A., *Clin. Nucl. Med.*, 1986, **11**, 19.
Engelstad B. R., Wolf G., *Contrast Agents*, in Stark D. D., Bradley W. G. eds., *Magnetic Resonance Imaging*, 1988, Mosby, St. Louis, p. 178.

Laniado M., *Bowel Contrast Agents in MRI*, in *2° Eur. Congr. of NMR in Medicine and Biology, Berlin, June 23-26, 1988.*
Niendorf H. P., *Magnevist (Gd-DTPA): Tollerance and Safety After 4 Years of Clinical Trials in More than 7000 Patients*, in *2° Eur. Congr. of NMR in Medicine and Biology, Berlin, June 23-24, 1988.*
Othomo K., Itai Y. *et al.*, *Radiology*, 1987, **163**, 27.
Pavone P., Passariello R. *et al.*, *Magnet. Resonance Imaging*, 1988, **6**, 511.
Schörner W. *et al.*, *Förschr. Röntgenstr.*, 1984, **5**, 493.
Stark D. D., Weissleder R. *et al.*, *Magnet. Resonance Imaging*, 1988, **6**, 252.
Weinmann H. J., Brasch R. S., Press W. R., *Am. J. Roentgenol.*, 1984, **124**, 619.

CARLO MACCHI

Errata-corrige

A col. 993 manca la firma del secondo Autore; *leggasi*:
GIOVANNI PIAZZA E CARLO MACCHI.

CONTROLLO DELLE NASCITE [v. vol. IV, col. 1002]

SOMMARIO

Definizione e generalità

Per «controllo delle nascite» (*birth control*) si intendeva la possibilità di controllare e perciò programmare la fecondità della coppia, nel senso soprattutto di limitare il numero dei figli. Oggi però tale espressione dovrebbe essere sostituita con quella di «controllo della riproduzione umana». Infatti, in questo momento la specie umana ha ormai la possibilità d'influire sulla propria riproduzione, negativamente o positivamente, sia sul piano quantitativo che sul piano qualitativo. È questo l'avvenimento più importante per la storia dell'uomo moderno, avvenimento che interessa tutti noi, da un punto di vista biologico, sociale, culturale, politico. È vero che il controllo della riproduzione, soprattutto la limitazione numerica delle nascite, è sempre esistito presso tutte le popolazioni, le più antiche e le più primitive. Ora però è diventato, o sta diventando, un metodo e una pratica i cui risultati sono statisticamente prevedibili, sicuramente perfezionabile in un futuro prossimo, e, soprattutto, un costume sociale.

Il controllo della riproduzione della specie umana è un campo di ricerca scientifica e di applicazione medica che va dalla contraccezione alla fecondazione artificiale (v.*), alla donazione di cellule riproduttive (gameti) maschili e femminili, fino alla conservazione e al trapianto del pre-embrione e all'ingegneria genetica. Controllare non vuol dire più soltanto impedire o limitare le nascite, ma vuol dire regolarle nel ritmo, nella quantità, nella qualità per il benessere della coppia, del gruppo sociale e dello stesso nascituro.

In ogni caso il c. quantitativo delle n. rimane ancora oggi uno dei problemi più scottanti e urgenti per l'umanità. Se si esamina il futuro sotto gli aspetti dell'inquinamento e delle alterazioni ecologiche del pianeta Terra, non c'è dubbio che la possibilità di uscire dal circolo chiuso in cui ci si sta avviando, con i disastri ecologici già avvenuti e quelli previsti, dipende in primo luogo dalla diminuzione della popolazione o soprattutto dalla cessazione del suo aumento incontrollato. Per gli studiosi che si occupano delle condizioni dell'atmosfera, o delle sorti del mondo, o delle possibilità di sopravvivenza, o della desertificazione, la risposta è unanime: il primo problema da risolvere è la cessazione della moltiplicazione quantitativa della specie umana. La specie umana sta esplodendo numericamente e il fatto che si siano ottenuti risultati nei paesi occidentali porta a illuderci che la fertilità umana sia controllata in maniera soddisfacente. Questo può essere vero per i paesi occidentali, o, per es., per un grande paese come la Cina ove con metodi drastici, addirittura severi e crudeli, si sono raggiunti, e non più superati da alcuni anni, limiti numerici per la crescita della popolazione fissati in rapporto alle possibilità di nutrizione, di vita e di equilibrio ambientale. Da quattrocento milioni i cinesi sono arrivati a poco più di un miliardo: ma adesso la popolazione rimarrà stabile intorno a questa cifra. Nei paesi occidentali è fuor di dubbio che la pianificazione familiare ha ottenuto dei grandi risultati e, qualunque cosa affermino gli avversari della pianificazione familiare per motivi ideologici, questo blocco della riproduzione incontrollata è coinciso con un miglioramento delle condizioni di vita della famiglia, dell'individuo, della società. Ma se l'incremento demografico continua incontrollato in altri paesi sottosviluppati, esso non può avere che influenze negative su tutta la popolazione mondiale. Esistono paesi in cui la popolazione continua a crescere numericamente in modo rapido, incontrollato, e ciò può provocare enormi danni all'intera comunità umana. Tra questi hanno particolare importanza i danni all'ambiente, soprattutto nelle aree tropicali, con veri e propri disastri a carico delle grandi foreste, per l'aumento del fabbisogno di prodotti alimentari e con popolazioni intere spinte verso la fame per l'impossibilità di ottenere adeguate fonti di energia. Non dobbiamo dimenticare che sia in Africa che in America Latina alcuni paesi nei prossimi decenni potranno raddoppiare il valore numerico della popolazione, con conseguenti impellenti esigenze di viabilità, di produzione industriale e di distruzione delle foreste e di inquinamento, e con illusioni di soluzioni agricole e alimentari sostitutive. Oggi già osserviamo la desertificazione di intere regioni africane: la popolazione di queste stesse regioni praticamente raddoppierà nei prossimi 20 anni con uno spaventoso avvenire per quanto riguarda desertificazione, fame e sete. In questi paesi la contraccezione non è che ai primi balbettanti tentativi, ed è necessario assolutamente che il controllo quantitativo della popolazione sia propagandato e diffuso nelle forme più economiche e di più facile applicazione. Tra queste popolazioni evidentemente è più facile diffondere alcuni tipi di metodi e mezzi contraccettivi, come quelli ad applicazione sottocutanea, a base di sostanze ormonali (che sembrano avere un'azione pressoché sicura per 5 anni) oppure i dispositivi intrauterini che possono essere applicati da personale paramedico e la cui efficacia continua per almeno 1 anno e mezzo o 2.

Dispositivi intrauterini

Negli ultimi anni si sono ottenuti dei miglioramenti nell'applicazione dei dispositivi intrauterini (*intrauterine device*, IUD): la loro qualità è migliorata ed essi sono diminuiti di volume e diventati qualitativamente più duraturi. Allo scheletro di plastica si è unita una sottilissima spirale d'argento rivestito di rame. L'argento serve per dare un sostegno più rigido al rivestimento di rame, e il rame, liberando ioni, agisce direttamente sulla vitalità dei gameti maschili e anche su quella dell'uovo fecondato che troverebbe un endometrio più ostile al suo attecchimento. In questi ultimi anni è stata aggiunta alla spirale anche una certa quantità di progesterone a lunga durata d'azione (*long acting*); il progesterone provocherebbe localmente nella mucosa endometriale delle alterazioni strutturali che impediscono l'attecchimento dell'uovo fecondato, e, soprattutto, determinerebbe quelle alterazioni del muco cervicale che impediscono l'ascesa degli spermatozoi nel canale cervicale. Per la patologia da IUD, v. OVAIO (XI, 539); UTERO (XV, 1438); MALATTIA INFIAMMATORIA PELVICA*.

Mezzi meccanici

Tra i mezzi meccanici, praticamente rimasti gli stessi, per ragioni affatto indipendenti dal c. delle n. e cioè per la

profilassi dell'AIDS, sta riprendendo con grande decisione l'uso del *condom*. Il profilattico, di gomma e in genere lubrificato con pomate antiallergiche, si sta diffondendo in maniera notevole; quantitativamente sta aumentando la sua produzione perché viene considerato giustamente un profilattico contro il diffondersi delle malattie veneree e dell'AIDS. Mentre prima si cercava di propagandare l'uso dei pessari occlusivi intravaginali, ora questi vengono consigliati solo all'interno di una coppia stabile; evidentemente il pessario occlusivo vaginale non può impedire il diffondersi del contagio dell'AIDS. Per quanto riguarda i profilattici è interessante anche la revisione di certe posizioni di una parte del clero cattolico in quanto il *condom* non sarebbe più visto come antifecondativo ma come profilattico contro le malattie a trasmissione sessuale.

Astinenza periodica

Tra i metodi già descritti dell'astinenza periodica è stato propagandato negli ultimi tempi il «metodo Billings», con il quale si identificherebbe il momento dell'ovulazione in base alle caratteristiche del muco cervicale che, durante l'ovulazione, diventa più filante, meno denso e più trasparente. Questo metodo è stato molto reclamizzato negli ultimi tempi per questioni religiose e filosofico-etiche, da parte soprattutto della chiesa cattolica. A tutt'oggi non esiste alcuna statistica vera sulla sua reale efficacia. Chiunque si occupa di fecondazione e inseminazione artificiale può ben affermare che basandosi soltanto sulla temperatura o sul calendario di Ogino e Knaus, o sullo studio del muco cervicale, si hanno notevoli rischi di errore. Non sempre la temperatura basale, o le caratteristiche del muco cervicale coincidono così perfettamente con l'ovulazione.

Perciò, pur essendo quello di Billings un metodo propagandabile in certi strati della popolazione che vogliono rispettare leggi religiose rigide come quelle della chiesa cattolica, bisogna ricordare però che in questi ultimi anni l'osservazione di insuccessi troppo numerosi ha smorzato l'entusiasmo con cui era stata propagandata questa pratica antifecondativa.

Intercettazione e regolazione mestruale

Per intercettazione si intende la possibilità di impedire a un uovo, quasi sicuramente fecondato, di annidarsi nella mucosa uterina. Spesso accade che donne che hanno sospeso un metodo anticoncezionale abbiano un rapporto isolato in fase di ovulazione e temano quindi giustamente di rimanere gravide. Si pone perciò subito il problema di impedire l'annidamento di questo uovo, molto probabilmente in iniziale suddivisione. I preparati utili allo scopo costituiscono la famosa «pillola del giorno dopo», un metodo che ha il vantaggio di impedire l'annidamento dell'uovo e annullare, soprattutto, la probabilità di dover ricorrere a un aborto provocato dopo una gravidanza iniziata e accertata. I metodi di intercettazione sono due: il primo è proprio la «pillola del giorno dopo» e l'altro l'applicazione della spirale.

La «pillola del giorno dopo» non rappresenta un unico preparato ma una dose di estrogeni sufficiente ad alterare la normale evoluzione della mucosa endometriale che riveste l'interno dell'utero. Basta prendere, per esempio, 0,1 mg di etinilestradiolo per 4-5 giorni, oppure una delle pillole antifecondative, per 3-4 giorni, a dose doppia. In altre parole, se una donna che usava e conosceva perciò un suo tipo di pillola, ne prende due al giorno, per 4 giorni, avrà la sicurezza che l'uovo non potrà attecchire.

Ci sono numerose statistiche sui successi di questo metodo: statistiche evidentemente inficiate da due fattori. Il primo è che l'uovo può essere fecondato, ma potrebbe anche non esserlo; non abbiamo pertanto la sicurezza dell'avvenuta fecondazione, o meglio per averla dovremmo ricorrere a metodi particolarmente sofisticati di dosaggi ormonali inadatti a scopo statistico. Il successo totale di questo metodo, però, fa superare anche questa obiezione: in certi gruppi di donne studiate si è ottenuto lo 0% di gravidanze. L'altra obiezione è che già di per se stesso un uovo fecondato non sempre si annida: la percentuale di annidamento è molto bassa giacché questo avviene al massimo nel 50% dei casi; perciò l'azione della pillola del giorno dopo è stata al massimo utile in tale 50% dei casi.

Il ricorso a questo rimedio non ha comunque controindicazioni, non provoca disturbi o danni, tranne forse lievi malesseri, come nausea, facilmente sopportabili dalla donna che non desidera la gravidanza. Si tratta dunque di un metodo assolutamente consigliabile e innocuo, se applicato su prescrizione e controllo del medico curante.

Il secondo metodo di intercettazione è l'applicazione della spirale. Se si inserisce la spirale in cavità uterina subito dopo un coito fecondante o comunque in quel periodo di tempo in cui l'uovo, eventualmente fecondato, passa attraverso il canale tubarico per raggiungere la mucosa uterina, evidentemente l'uovo anche ormai allo stadio di 4-8 cellule, non si annida per quel meccanismo d'azione della spirale che abbiamo descritto. Si impedisce perciò alla gravidanza di iniziare. Il vantaggio dell'inserzione della spirale è quello di avere una sicura azione anticoncezionale, di non provocare la benché minima alterazione del ritmo mestruale, perché non sono usate sostanze ormonali. Inoltre, in questi casi, la paziente non soffre di alcun disturbo, nemmeno la lieve nausea eventualmente provocata dalla «pillola del giorno dopo». Un inconveniente potrebbe consistere nel fatto che applicando la spirale in una donna molto giovane, a metà ciclo, questo corpo estraneo possa provocare lievi irritazioni e infezioni pelviche. Se si vuole evitare questo rischio è utile una piccola dose di antibiotici a lento assorbimento.

Altro metodo per impedire la gravidanza in caso di sospetta fecondazione dell'uovo è quello che viene chiamato dagli anglosassoni «regolazione mestruale». Con tale termine si indicano la revisione della cavità uterina, prima di sapere se sia effettivamente iniziata la gravidanza, e l'espulsione dell'uovo, eventualmente in iniziale annidamento, provocata con metodi farmacologici. La revisione della cavità uterina è l'*isterosuzione*, tecnica che permette l'aspirazione della mucosa e del contenuto della cavità uterina con un apparecchio molto semplice, adesso molto diffuso, l'apparecchio di Karman. Si tratta di un aspiratore a pressione regolabile, sul quale si inserisce una cannula molto piccola e con cui, in caso di sospetta iniziale gravidanza, si aspira la mucosa uterina senza anestesia, con intervento di brevissima durata. È evidente che se nella mucosa uterina c'era l'uovo annidato, o in iniziale annidamento, l'isterosuzione annulla la possibilità di una gravidanza.

Il metodo farmacologico è basato sull'uso delle prostaglandine, somministrabili in maniera molto semplice, per ovuli vaginali, o instillate direttamente nell'utero. Usate prima della mancata mestruazione, provocano contrazioni uterine, impedendo l'annidamento dell'uovo, o una precocissima sua espulsione. Sono però sostanze ancora allo stato sperimentale, senza dubbio efficaci, e, anche se provocano qualche disturbo (dolori), portano all'interruzione della gravidanza senza interventi chirurgici più complessi. Le prostaglandine, diffuse e usate soprattutto nei paesi nordici, cominciano a diffondersi anche da noi.

Mezzi chimici antifecondativi locali

In questi ultimi tempi negli U.S.A. ha avuto grosso successo un nuovo contraccettivo vaginale che si vende senza

ricetta medica, il cui impiego non ha bisogno di nessun controllo medico. È la *spugna contraccettiva*. Si tratta di un prodotto che si usa una sola volta e che ha un'efficacia di 24 h, qualunque sia il numero dei rapporti avuti. Sebbene sembri una novità, la spugna è un prodotto usato da sempre in tutti i paesi. Quella messa a punto negli U.S.A. dai biochimici si chiama *Today* (oggi), si vende dal 1983 ed è stata autorizzata già in molti altri paesi (Inghilterra, Olanda, Norvegia, Svizzera, Singapore, etc.). È a forma di cappello di fungo, concepita per essere posata sul fondo della vagina e ricoprire il collo uterino. Ha una triplice azione: libera la sostanza spermicida durante il coito, assorbe in quanto spugna parte dell'eiaculato e, inoltre, ha anche l'azione meccanica di coprire il collo uterino.

Metodi di rivelazione dell'ovulazione con determinazione del picco dell'LH

In questi ultimi anni si va affermando un metodo ancora non molto diffuso per il suo costo ancora elevato. Si basa sull'identificazione colorimetrica (che la donna può eseguire a domicilio) del giorno dell'ovulazione, determinando 24-36 h prima il picco dell'LH, picco che si verifica, appunto, 24-36 h prima dell'ovulazione. Pertanto, avendo a disposizione un metodo facile, basato su una reazione colorimetrica, la donna può identificare a domicilio quando si verificherà il picco dell'LH. Il metodo, basato sulla determinazione del picco dell'LH attraverso gli anticorpi monoclonali specifici anti-LH, è perciò semplice e rapido da eseguire a domicilio.

Metodi farmacobiologici di controllo

Le novità si basano o sulla diminuzione notevole del quantitativo di estrogeni somministrati, sulla potenza antifecondativa di nuove molecole progestiniche o sulla combinazione sequenziale che riduce il quantitativo di farmaci somministrati. Per quanto riguarda questo aspetto v. ANTICONCEZIONALI FARMACI*.

Antagonisti del progesterone

In questi ultimi tempi si sono diffusi prodotti ad azione antagonista del progesterone, quali il mifepristone e il lepostano, che, usati nei primi 40 giorni della gravidanza (generalmente associati ad una prostaglandina) inducono l'aborto. Evidentemente sono degli abortivi, e in senso stretto non rientrano nella prevenzione del concepimento; somministrati in maniera piuttosto semplice nei primissimi tempi della gravidanza inducono un'emorragia abortiva, apparentemente spontanea, senza bisogno di interventi chirurgici. Ricordiamo quanto accaduto in Francia per il preparato messo a punto dalla Roussel-Uclaf, con la sigla RU486 (mifepristone), che indubbiamente ha dato ottimi risultati, provocando però notevoli polemiche. Dinanzi alla minaccia di boicottaggio di tutta la sua produzione industriale da parte di potenti correnti di opinione nordamericane, la casa farmaceutica Roussel-Uclaf preferì addirittura ritirare il prodotto, tornato poi in commercio e in uso per ordine del ministro della Sanità francese, che, in caso contrario, avrebbe autorizzato altri produttori alla fabbricazione. L'uso e la distribuzione, ancorché molto controllata, di queste sostanze che inducono un aborto precoce (evitando ogni pratica chirurgica che è pur sempre accompagnata da qualche rischio) si diffonderanno sempre più in un prossimo avvenire. Sarà difficile poterne impedire la fabbricazione, la diffusione e l'uso, data la semplicità della assunzione, la mancanza di reali pericoli, e il desiderio della donna di interrompere una gravidanza non voluta nella maniera più semplice e meno rischiosa.

Bibliografia

Bloom H. A., *Current Controversies in Vaginal Contraception*, 1983, Academy Professional Information Service, New York.
Chvapil M., Heine M. W. *et al.*, *Obstet. Gynecol.*, 1980, **56**, 4.
Cohen J., *Contraception Fertil. Sexual.*, 1983, **131**, 11.
Crosignani P. G., *La contraccezione*, 1988, Pensiero Scientifico, Roma.
Genazzani A. R. *et al.*, *Ginecorama*, 1988, n. 4.
Lauricella E., *La riproduzione della specie umana*, 1987, Editori Riuniti, Roma.
Meadows D. H., Meadows D. L., *The Limits of Growth*, 1972, Universe Book, New York.
Medical Letter, 1989, **18** (3), 9.
Mishell D. R. jr., *N. Engl. J. Med.*, 1989, **320**, 777, *bibl.*
Morris I., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1973, **115**, 1033.
Population Reports. Population Information Program, 1980-1989, The Johns Hopkins University, Baltimore.
Van Santen M. R., Haspels A. A., *Contraception Deliv. Syst.*, 1981, **2**, 189.
Van Santen M. R., *Fertil. Steril.*, 1985, **43**, 206.

EMANUELE LAURICELLA

CONTROPULSAZIONE

F. *contrepulsion*. - I. *counterpulsation*. - S. *contrapulsacion*.

SOMMARIO

Definizione e introduzione

La contropulsazione è una metodica di assistenza circolatoria che produce una rapida diminuzione della pressione sanguigna all'interno dei grossi vasi, sincrona con l'eiezione ventricolare rispettiva, e il suo aumento durante la diastole ventricolare.

In pratica, si realizza una sorta di diminuzione rapida del postcarico in sistole e un altrettanto rapido aumento della pressione di perfusione durante la diastole.

La realizzazione di questo benefico obiettivo può essere attuata sia dall'esterno che dall'interno del sistema cardiovascolare. Nel primo caso la si ottiene mediante l'aspirazione sistolica, dai ventricoli o dai grossi vasi, di una congrua quantità di sangue che viene reinfusa nel sistema arterioso durante la successiva diastole; nel secondo caso, la si attua mediante un pallone intraortico o intrapolmonare in cui viene inviata, in diastole, una quantità predeterminata di gas (CO_2, elio) che viene aspirata in sistole.

Una tecnica di c. esterna praticata mediante la compressione diastolica delle estremità inferiori e della porzione inferiore dell'addome, seguita dalla decompressione sistolica, sembra sortire minori effetti emodinamici, anche se qualche studio afferma che questo tipo di tecnica è stato in grado di diminuire la mortalità, per infarto miocardico, del 50% circa.

Un metodo similare, utilizzato in passato in pazienti in shock dopo procedure cardiochirurgiche, è, attualmente, quasi completamente abbandonato.

Oggi, esistono dei sistemi di c., inseriti sulla linea arteriosa della macchina cuore-polmone, che possono essere utilizzati come una c. vera e propria, quando il cuore pulsa e come assistenza circolatoria pulsatile quando il cuore è fermo. In quest'ultimo caso la c. serve a migliorare la perfusione degli organi durante la circolazione extracorporea ed è particolarmente utile nelle procedure cardiochirurgiche che richiedono un tempo molto lungo.

La c. aortica (CPA) è il sistema di assistenza circolatoria che, oggi, viene più usato. La c. polmonare è stata oggetto di pochi studi ed è poco praticata.

Altri metodi e mezzi di assistenza circolatoria contropulsata sono in studio e alcuni di essi entreranno, probabilmente, nella pratica clinica in un prossimo futuro.

Contropulsazione aortica

Indicazioni

L'indicazione alla c. aortica è suggerita, essenzialmente, da 2 condizioni patologiche:

1) l'insufficienza ventricolare sinistra, conseguente all'infarto miocardico o a trauma chirurgico;

2) il peggioramento del rapporto offerta-richiesta di O_2 nel miocardio ischemico.

L'indicazione alla c. aortica, più specificatamente, esiste in caso di:

insufficienza cardiaca grave e/o shock cardiogeno caratterizzati da: indice cardiaco < 2 l/min/m^2, pressione polmonare incuneata > 18 mmHg, lavoro sistolico del ventricolo sinistro < 20 g · m/m^2, resistenze arteriose sistemiche > 1500 dyne/sec/cm^{-5};

insufficienza cardiaca postinfartuale, complicata da rottura del setto interventricolare o da insufficienza mitralica acuta;

angina pectoris preinfartuale, resistente alla terapia medica;

aritmie minacciose, provocate da ischemia miocardica;

sindrome da bassa gittata, consecutiva a chirurgia cardiaca.

Indicazioni più discusse sono costituite da:

prevenzione di eventi acuti, in corso di coronarografia praticata in pazienti sofferenti di angina instabile;

profilassi di complicazioni cardiache, in soggetti che debbano essere sottoposti a chirurgia cardiaca o ad altro genere di chirurgia;

terapia dell'angina stabile resistente alla terapia medica;

shock settico in cardiopatici;

infarto miocardico acuto, al fine di diminuire l'estensione dell'area infartuata;

in corso di coronarografia o angioplastica coronarica, complicate da occlusione, in attesa di rivascolarizzazione d'urgenza.

Controindicazioni

Sono da considerarsi controindicazioni alla c. aortica i seguenti casi:

età superiore a 75 anni, anche se sono stati descritti casi in cui la c. è stata utilizzata all'età di 81 anni; in giovane età, la c. è praticata, quasi esclusivamente, per risolvere l'insufficienza cardiaca consecutiva a interventi cardiochirurgici;

insufficienza media e grave della valvola aortica, in quanto rende inefficace la c. e provoca un più grande sovraccarico del ventricolo sinistro; un'insufficienza minima è ben sopportata;

la sepsi, salvo i casi di shock cardiogeno provocato da endocardite batterica o fungina, complicata da insufficienza mitralica;

insufficienza renale parenchimale con le seguenti caratteristiche: diuresi inferiore a 10 ml/h, azotemia superiore a 50 mg%, creatininemia superiore a 2 mg% che dura da più di 24 h;

malattie sistemiche gravi, come i tumori maligni metastatici e diatesi emorragiche;

criteri anatomici, come aneurismi, ectasie, dissezioni dell'aorta toracica, sono da considerarsi controindicazioni assolute; lo stesso tipo di lesioni localizzate a livello addominale o lesioni stenotiche dei vasi arteriosi degli arti inferiori e delle arterie iliache interessanti la biforcazione aortica sono da considerarsi controindicazioni relative, poiché è possibile, in questi casi, introdurre il pallone intra-aortico per via arteriosa succlavia o direttamente in aorta, dopo esposizione chirurgica.

Apparecchiatura

L'apparecchiatura della c. aortica è, fondamentalmente, costituita da un'unità di comando collegata a un catetere a palloncino.

L'unità di comando consta, schematicamente, di:

a) un monitor, collegato al paziente mediante una linea arteriosa e/o delle derivazioni elettrocardiografiche;

b) un'unità di controllo, che elabora e invia il segnale proveniente dal monitor, scegliendo un tempo prestabilito in modo manuale o automatico per il gonfiamento e lo sgonfiamento del pallone;

c) un sistema pneumatico a valvola, a sua volta collegato alla sorgente del gas (CO_2 o elio), e il catetere, il cui palloncino, posto alla sua estremità, riceve una quantità di gas predeterminata per il suo rigonfiamento (diastole) la quale viene, poi, aspirata (sistole). Il rigonfiamento del palloncino è temporizzato con l'attività cardiaca, in maniera tale che esso inizi alla fine dell'onda T dell'ECG o dell'incisura dicrota dell'onda pressoria arteriosa e termini prima dell'inizio della sistole successiva.

I cateteri hanno una lunghezza variabile tra 62 e 117 cm e un diametro compreso tra 2,8 e 3,5 mm (in età pediatrica) oppure tra 3 e 4 mm (in età adulta).

Il palloncino di tipo pediatrico, gonfiato, contiene da 4 a 15 ml di gas, mentre quello di tipo adulto ha una capacità di 20-60 ml di gas.

I cateteri a palloncino sono introdotti chirurgicamente per via arteriosa femorale o aortica; alcuni di essi sono costruiti per essere introdotti anche per via percutanea. È preferibile eseguire questa manovra sotto controllo radioscopico.

Il palloncino gonfiato non deve ostacolare il flusso ematico verso le arterie epiaortiche e, perciò, deve essere posto nell'aorta toracica, subito al di là dell'origine dell'arteria succlavia sinistra, avendo cura che la punta del catetere non decubiti sulla parete aortica, la qual cosa può provocare dissezione o rottura.

Inoltre, va sottolineata l'importanza che riveste il diametro del palloncino contropulsatore rigonfiato, che dev'essere dell'80% rispetto al diametro aortico sulla stessa sede. Questa precauzione permette di rendere ottimale l'efficacia della c. e, nel contempo, di limitare le complicazioni da traumatismo aortico.

Effetti emodinamici

L'efficacia della c. aortica deriva essenzialmente da 2 fattori:

1) la diminuzione dell'impedenza all'eiezione del ventricolo sinistro;

2) l'aumento della pressione diastolica.

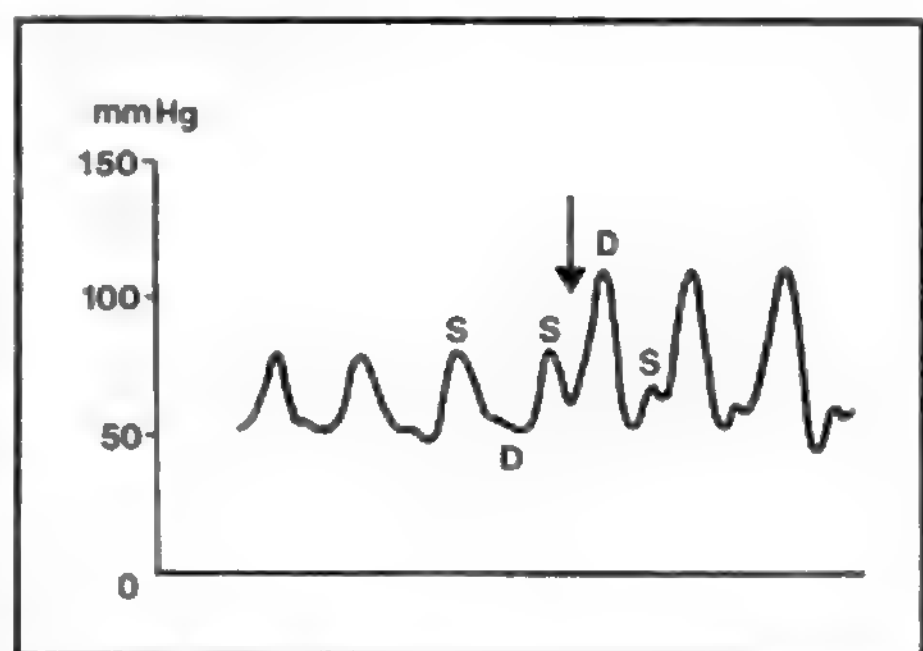



Fig. 1. Paziente in shock sottoposto a c. aortica. All'inizio della procedura (*freccia*) si nota l'aumento della pressione aortica in diastole (D), mentre la pressione sistolica (S) diminuisce.

Ne consegue che la *pressione sistolica diminuisce* del 10% circa all'inizio della c. aortica, soprattutto se la pressione arteriosa è superiore a 100 mmHg e se lo sgonfiamento del palloncino si attua il più vicino possibile all'apertura della valvola aortica. Una causa aggiuntiva della diminuzione della pressione sistolica è rappresentata dall'alterazione della funzione dei barocettori aortici, dovuta alla c. Quest'effetto emodinamico testimonia l'efficacia della c. e ha come conseguenza un aumento del volume di eiezione sistolica del ventricolo sinistro.

La *pressione diastolica aumenta* per effetto di questo tipo di assistenza circolatoria e può raggiungere valori che sono superiori del 50-70% rispetto ai valori di base (fig. 1). Questa conseguenza del rigonfiamento diastolico del pallone intra-aortico è proporzionale al volume di gas inviato e alla funzione sistolica del ventricolo sinistro. Si tratta di uno dei due effetti essenziali della c. aortica e ottiene, da una parte, una migliore perfusione periferica, e dall'altra, un aumento della pressione di perfusione coronarica.

La *pressione telediastolica aortica diminuisce* producendo un'ulteriore diminuzione del postcarico (fig. 2). La diminuzione della pressione arteriosa (P. A.) in questa fase del ciclo cardiaco è tanto maggiore quanto più vicino all'apertura della valvola aortica è lo sgonfiamento del palloncino. Per evitare un'eccessiva caduta della pressione diastolica in questa fase, è utile mantenere al di sopra dei 45 mmHg la pressione telediastolica dell'aorta, la qual cosa si può ottenere temporizzando opportunamente lo sgonfiamento del palloncino.

La *pressione media* subisce lievi variazioni.

Le *resistenze vascolari sistemiche* subiscono variazioni irrilevanti. Tuttavia, esse vengono, spesso, abbassate dai farmaci vasodilatatori che sono usati, in questa evenienza, in associazione all'assistenza meccanica (nitroprussiato di Na, nitroglicerina, etc.).

La *portata cardiaca*, invece, *aumenta* all'inizio della c. aortica e l'*indice cardiaco aumenta*, mediamente, del 20-25% rispetto ai valori basali; questo incremento dipende molto dall'importanza della patologia preesistente.

La *funzione del ventricolo sinistro migliora*, in modo rilevante, già all'inizio della c. aortica e può migliorare, ancora, nei giorni successivi. Si osserva, infatti:

1) aumento dell'indice di lavoro sistolico associato a diminuzione della pressione polmonare incuneata;

2) aumento della frazione di eiezione.

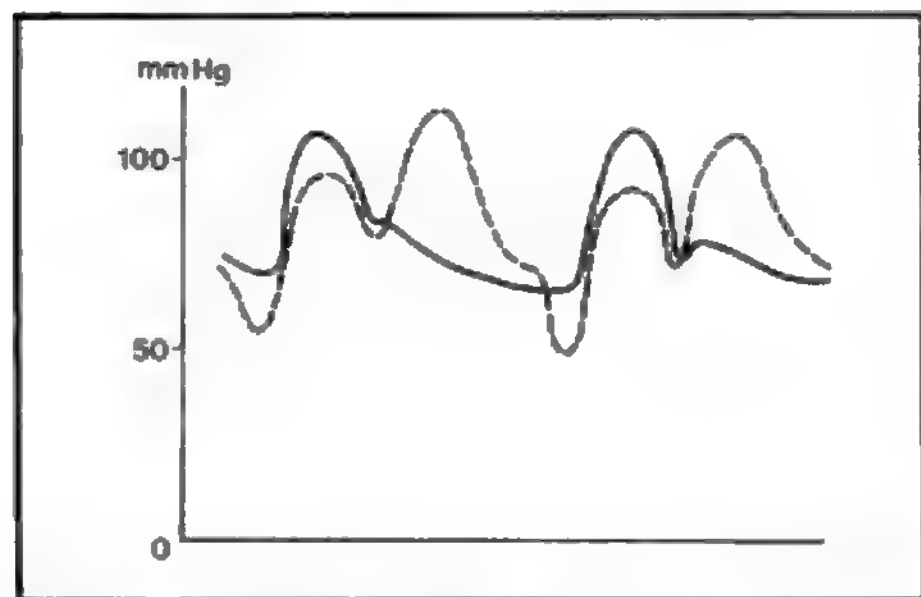



Fig. 2. Illustrazione schematica di alcuni effetti emodinamici della c. aortica (C. A.). Si nota che la pressione aortica (*tratto continuo*) per effetto della C.A. (*linea tratteggiata*) diminuisce in sistole e in telediastole, mentre aumenta in protodiastole.

Tuttavia, questi effetti benefici della funzione di pompa del ventricolo sinistro non si ottengono a spese di un maggior consumo di ossigeno; è stato documentato, infatti, che il rapporto tra l'indice diastolico pressione-tempo e l'indice sistolico tensione-tempo aumenta, mentre il tempo di contrazione isometrica, quello di contrazione isotonica, il volume telediastolico del ventricolo sinistro e la frequenza cardiaca diminuiscono.

Effetti metabolici

Gli effetti metabolici benefici a livello di alcuni organi e apparati, come il cervello, la cute, i reni, derivano dal miglioramento del flusso arterioso. Non si ha, invece, alcun miglioramento del flusso ematico del fegato, della milza e del polmone.

Per ciò che riguarda il cuore, si nota una diminuzione della richiesta miocardica di O_2, di produzione di lattato e del consumo di O_2, mentre è stato dimostrato un aumento dell'offerta di O_2, dell'utilizzazione dei lattati, del flusso coronarico. Su quest'ultimo punto non c'è unanimità di vedute in quanto alcuni AA. asseriscono che solo all'inizio della procedura si ha un miglioramento della portata coronarica, ma, quando la pressione di perfusione raggiunge valori fisiologici, il flusso viene autoregolato come di norma. Quando la pressione di perfusione supera i valori di 120 mmHg, il flusso coronarico sfugge all'autoregolazione e aumenta parallelamente all'incremento della pressione stessa.

Sembra, tuttavia, accertato che la c. aortica, istituita entro 3 h dall'infarto miocardico acuto, diminuisca l'estensione dell'infarto e prolunghi il tempo di evoluzione della ischemia verso la necrosi miocardica.

Controlli e terapia durante la contropulsazione aortica

Il primo controllo da eseguire è radiografico. Una radiografia del torace deve essere eseguita al più presto per assicurarsi che il pallone intra-aortico sia collocato nella giusta posizione. Inoltre, durante la c. aortica si deve fare un minuzioso controllo emodinamico. Il metodo più comunemente usato è quello d'introdurre, per via venosa, un catetere di Swan-Ganz nell'arteria polmonare destra. Gonfiando a intervalli il palloncino posto alla sua estremità, viene controllata la pressione polmonare incuneata; inoltre, attraverso questo semplice mezzo, è possibile controllare la pressione dell'arteria polmonare, la pressione venosa centrale e misurare la portata cardiaca. La pressione arteriosa cruenta viene controllata mediante un trasduttore di pressione, collegato al monitor del contropulsatore.

Le misure sopracitate permettono di calcolare alcuni parametri emodinamici e, di conseguenza, scegliere la terapia più opportuna. Vengono, più comunemente, calcolati: l'indice cardiaco, le resistenze arteriose periferiche, il volume di eiezione del ventricolo sinistro, il lavoro sistolico del ventricolo sinistro e il suo indice.

Se la pressione polmonare incuneata è inferiore a 18 mmHg e la pressione venosa centrale è inferiore a 10 mmHg, è indicata l'espansione della volemia, che è ottenuta, di preferenza, con l'infusione di colloidi ad alto p. m. Se, invece, le pressioni di riempimento sono elevate bisogna aumentare la diuresi mediante l'infusione e. v. di diuretici, mannitolo, dopamina in quantità non superiore a 3 μg/kg/min.

Se è necessario ottenere un migliore effetto inotropo e una migliore portata cardiaca, è utile associare la dobutamina (Dobutrex®) alla dose di 5 μg/kg/min; a questo dosaggio la dobutamina è poco aritmogena e non aumenta, significativamente, la frequenza cardiaca: questi ultimi effetti interferiscono con la c. aortica.

Quando le resistenze arteriose sistemiche superano 1500 dyne/sec/cm^{-5} è utile associare alla c. aortica i vasodilatatori arteriosi. Il nitroprussiato di Na è il farmaco di scelta e viene usato alla dose di 0,5-2 μg/kg/min. In presenza di insufficienza renale, i tiocianati che si formano per metabolizzazione di questo farmaco, potrebbero superare i 10 mg% e divenire tossici. L'infusione di nitroglicerina e. v. alla dose di 0,5-2 μg/kg/min ha un minore effetto dilatatore sui vasi arteriosi, ma migliora la perfusione coronarica ed è, quindi, più indicata nella cardiopatia ischemica. L'effetto ipotensivo dei farmaci vasodilatatori va controbilanciato con le amine pressorie e, tra queste, la nostra preferenza va alla dopamina (Revivan®), alla dose di 5-10 μg/kg/min. Nei casi in cui la pressione arteriosa sistolica è inferiore a 60 mmHg, la perfusione coronarica e degli altri organi vitali è scarsa e la c. inefficace. È necessario, in questi casi, utilizzare le amine pressorie: dopamina, adrenalina, noradrenalina e isoproterenolo sono, in genere, i farmaci scelti, alle dosi adeguate.

Le turbe del ritmo ventricolare possono richiedere l'utilizzazione della lidocaina alla dose di 2 mg/min, mentre le tachicardie sopraventricolari vengono di preferenza curate con l'infusione e. v. di amiodarone. L'attuale grado di perfezionamento delle apparecchiature consente una c. efficace anche nei casi complicati da tachicardia con frequenza ventricolare fino a 150 battiti/min, fibrillazione atriale e frequenze elettroindotte.

La c. aortica espone il paziente a trombosi ed embolie, per cui è indispensabile la terapia anticoagulante infusionale; a questo scopo viene utilizzata l'eparina alla dose di 1000 U.I./h; l'efficacia di tale terapia viene controllata mantenendo il tempo di tromboplastina parziale (PTT) 1,5-2 volte più elevato del normale.

Svezzamento

Lo svezzamento dalla c. aortica deve essere graduale ed è tanto più lungo, quanto più è durato il periodo in cui il paziente ha necessitato di questo tipo di assistenza meccanica.

Per es. potrebbero bastare 5-6 h per svezzare dal contropulsatore un paziente che è stato trattato per 24 h, invece, potrebbero essere necessarie 48 h di svezzamento per un paziente che abbia necessitato di 8 giorni di c.

I metodi di svezzamento utilizzati sono, fondamentalmente, due:

1) riduzione della frequenza di rigonfiamento del pallone intra-aortico, rispetto alla frequenza cardiaca, da 1:1 a 1:2, 1:3, mantenendo il palloncino rigonfiato al 100%;

2) graduale riduzione del rigonfiamento diastolico del palloncino, mantenendo, sempre, la stessa frequenza (1:1).

Non esistono lavori sperimentali o clinici che dimostrino la superiorità di un metodo rispetto all'altro. Qualunque sia la metodica utilizzata, ai fini pratici, è necessario verificare che, nel passaggio allo stadio successivo di svezzamento, sia mantenuto un soddisfacente equilibrio emodinamico. Infatti, dopo ogni stadio di riduzione della c., si esegue un bilancio emodinamico e se la pressione polmonare incuneata rimane ≤ 18 mmHg, l'indice di lavoro sistolico del ventricolo sinistro ≥ 20 g · m/m^2 e l'indice cardiaco ≥ 1,8 l/mm/m^2, lo stadio di riduzione viene mantenuto, altrimenti si ritorna allo stadio precedente.

Una volta raggiunta una riduzione della c., al di sotto della quale non si ottiene alcun effetto emodinamico (frequenza di rigonfiamento 1:3 o 50% di aumento diastolico), si produce un movimento di fluttuazione del pallone e, dopo 5 min, si procede a un bilancio emodinamico; se quest'ultimo è adeguato, la c. viene arrestata.

Complicazioni

Le complicazioni della c. aortica sono precoci e tardive. Le più frequenti complicazioni che si osservano *precocemente* durante la c. sono:

1) ischemia dell'arto corrispondente al sito d'inserzione del pallone;

2) posizionamento scorretto del pallone;

3) rottura del pallone;

4) dissezione aortica;

5) embolie periferiche;

6) lesioni meccaniche a carico dei vasi arteriosi e venosi minori;

7) emolisi e trombocitopenia;

8) infezioni nel punto d'inserzione del catetere e batteriemia.

Le complicazioni *tardive* della c. aortica sono:

1) paresi e paralisi del nervo peroniero, paraplegia;

2) *claudicatio intermittens* dell'arto corrispondente all'inserzione del catetere;

3) pseudoaneurisma nel sito d'inserzione del catetere;

4) lacerazione dell'aorta.

Tra le complicazioni precoci, l'ischemia dell'arto ha la più alta incidenza (5-19% dei casi) e sembra più frequente quando il catetere viene introdotto per via percutanea. L'aterosclerosi dell'asse arterioso iliacofemorale è, ovviamente, un fattore favorente. In alcuni casi d'ischemia grave e prolungata può rendersi necessaria l'amputazione dell'arto interessato.

La dissezione aortica, con o senza lacerazione, è una temibile complicazione che può osservarsi nel 5% dei casi. Si tratta di una dissezione retrograda, precoce, altamente fatale.

Se il palloncino viene posizionato in modo scorretto, si possono avere diverse complicazioni che vanno dalla ischemia a valle dell'arteria interessata all'emorragia per lacerazione e all'insufficienza aortica, in caso di posizionamento attraverso la valvola. Per prevenire queste complicazioni è sufficiente posizionare il catetere a palloncino sotto controllo radioscopico.

La rottura del palloncino è rara (0,5%) e può essere causa di embolia solo se il gas utilizzato è l'elio, inoltre rende la c. inefficace e il sangue può apparire nella linea di c.

L'emolisi e la trombocitopenia sono causate in misura variabile dal trauma meccanico prodotto dalla c. aortica. La loro comparsa si ha il 2° giorno della c. aortica e aumenta con la sua durata: in alcuni casi, sono necessarie trasfusioni di globuli rossi e piastrine.

Le embolie periferiche richiedono misure preventive. L'eparinizzazione è, spesso, molto utile; in qualche caso, sono stati necessari altri interventi terapeutici: il più frequente di questi è l'embolectomia con catetere a palloncino (Fogarty). Esistono cateteri da c. definiti «non trombogeni» che sembrano diminuire l'incidenza delle embolie.

Le infezioni nel punto di inserzione del catetere contropulsatore debbono essere prevenute mediante l'asepsi della regione e la terapia antibiotica. In caso di infezione o di sepsi generalizzata, il catetere deve essere rimosso e deve essere messa in atto, al più presto, secondo le modalità del caso, una antibioticoterapia mirata. Nel caso in cui il paziente necessiti ulteriormente della c. aortica, il catetere va reinserito attraverso una via alternativa.

La paraplegia è una complicazione, fortunatamente, rara ed è successiva a compressione, spesso per emorragia, o lacerazione, delle arterie che irrorano il midollo spinale.

Le restanti complicazioni sono, in genere, meno gravi e, se diagnosticate precocemente e trattate opportunamente, sono senza conseguenze maggiori.

Risultati

Allo stato attuale delle conoscenze, i pazienti che più frequentemente beneficiano della c. aortica sono i cardiopatici ischemici.

Negli ultimi 15 anni, si è osservato, inoltre, un miglioramento delle terapie farmacologiche che ha fatto cadere del 50% circa la percentuale dei pazienti che necessitano della c. aortica. I progressi della terapia medica hanno ridotto, anche, la percentuale dei pazienti che necessitano di c. aortica per shock cardiogeno che è, oggi, di circa il 20%.

La c. aortica ottiene i migliori risultati nei pazienti sottoposti a chirurgia cardiaca. Circa i 3/4 dei pazienti che non possono essere divezzati dalla circolazione extracorporea, rispondono, con successo, alla c. aortica e il 60% di essi possono essere dimessi. L'insufficienza cardiaca postoperatoria trattata con c. aortica si risolve nel 70% dei casi e il 50% circa di questi pazienti sono dimessi.

Negli anni '70 il trattamento con la sola c. aortica, instaurata prechirurgicamente, otteneva risultati deludenti. Negli anni '80, i risultati della c. aortica precardiochirurgica sono comparabili a quelli della sua utilizzazione postcardiochirurgica. Il miglioramento di questi risultati è dovuto: 1) al miglioramento dei presidi farmacologici; 2) ai progressi cardiochirurgici; 3) al prolungamento della durata della c. aortica (15 giorni o più).

La scelta e l'associazione più opportune di queste forme terapeutiche permettono oggi di ottenere risultati positivi in più della metà dei casi per i quali la c. aortica è stata indicata prima della chirurgia.

Conclusioni

La c. aortica è un metodo di assistenza circolatoria in continuo progresso. Attualmente, i migliori risultati a breve termine si ottengono con la c. aortica nell'insufficienza ventricolare sinistra ed essa è indicata in circa il 5% dei cardiopatici.

I risultati a lungo termine sono di difficile valutazione, poiché, spesso, non dipendono solo dalla c. aortica. Si tratta di un metodo di assistenza circolatoria meccanica semplice, di rapida esecuzione che, in mani esperte, in presenza di un'adeguata attrezzatura e in un ambiente cardiochirurgico, può salvare la vita a più della metà dei pazienti per i quali ne è indicata l'utilizzazione.

Bibliografia

Akyurekli Y., Taichman J. C., Keon W. J., *Can. J. Surg.*, 1980, **23**, 122.
Bolooki H., *Clinical Application of Intraaortic Balloon Pump*, 1984, Futura, New York.
Buckley M. J., Leinbach R. L., Kastor J. A. *et al.*, *Circulation*, 1970, **41**, II-130.
Fuchs R. M., Brin K. P., Brinker J. A. *et al.*, *Circulation*, 1983, **68**, 117.
Goldberg M. J., Rubenfire M., Kantrowitz A. *et al.*, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1987, **9**, 515.
Goldman B. S., Hill T. J., Rosenthal G. A. *et al.*, *Can. J. Surg.*, 1982, **25**, 153.
Gordon S., *Principles and techniques of intra-aortic balloon pump counterpulsation*, in Amar S. Kapoor, *Interventional Cardiology*, 1989, Springer, New York.
Hauser A. M., Gordon S., Gangadharan V. *et al.*, *Chest*, 1982, **82**, 442.
Kafrouni G., *Am. J. Surg.*, 1984, **147**, 731-734.
Kantrowitz A., Krakauer J. S., Rosenbaum A. *et al.*, *Arch. Surg.*, 1969, **99**, 739.
Kantrowitz A., Wasfie T., Freed P. S. *et al.*, *Am. J. Cardiol.*, 1986, **57**, 976.
Maroko P. R., Bernstein E. F., Libby P. *et al.*, *Circulation*, 1972, **45**, 1150.
Martin R. S., Moncure A. C., Buckley M. J. *et al.*, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1983, **85**, 186.
Moulopoulos S. D., Topaz S., Kolff W. J., *Am. Heart J.*, 1962, **63**, 669.
Murphy D. A., Craver J. M., Jones E. L. *et al.*, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1982, **84**, 342.
Rashid A., Hildner F. J., Fester A. *et al.*, *J. Cardiovasc. Diagn.*, 1975, **1**, 283.
Subramanian V. A., Goldstein J. E., Sos T. A. *et al.*, *Circulation*, 1981, **62**, 123.
Whittle J. L., Feldman R. L., Pepine J. C. *et al.*, *Am. J. Cardiol.*, 1980, **45**, 395.
Williams D. O., Korr K. S., Gewirtz H. *et al.*, *Circulation*, 1982, **66**, 593.

GIOVANNI SCIBILIA

COREE [v. vol. IV, col. 1066]

SOMMARIO

Introduzione

Nonostante i significativi progressi di questi ultimi anni nella neurochimica e, più in generale, nella neurofisiologia dei gangli della base, la fisiopatologia dei movimenti coreici non è ancora del tutto nota. Un'alterazione dei gangli della base (caudato, *putamen*, *globus pallidus*, *substantia nigra* e nucleo subtalamico) è presumibile sulla base delle lesioni patologiche osservate nella malattia di Huntington. Peraltro, non è dimostrato che le stesse alterazioni siano responsabili di altri quadri clinici in cui compare la corea, per esempio l'ipertiroidismo, la c. benigna ereditaria o altre affezioni ereditarie degenerative.

Le c., così come l'atetosi, il ballismo e la distonia, vengono attualmente considerate disturbi del movimento caratterizzati da ipercinesia. Sebbene ciascuno di essi presenti caratteri peculiari che ne giustificano ancora la trattazione separata sul piano semeiologico, di fatto tutti presentano diversi aspetti in comune e possono essere contemporaneamente presenti o succedersi l'un l'altro nel corso di una stessa malattia. Pertanto vi sono buone ragioni per supporre che essi abbiano una comune base fisiopatologica. Considerata la gran mole di dati disponibili sulla fisiopatologia della malattia di Huntington, limiteremo l'opera di aggiornamento a quest'affezione.

Malattia di Huntington

Genetica

È noto da tempo che la malattia di Huntington viene ereditata come un carattere autosomico dominante. Ciò è stato dimostrato dall'osservazione che praticamente tutti i pazienti affetti dalla malattia vissuti sulla costa orientale degli U.S.A. discendevano da due antenati nati a Suffolk, in Gran Bretagna ed emigrati a Salem, nel Massachussets, nel 1630. Seguita per 12 generazioni (oltre 300 anni) la malattia è risultata espressa in ogni generazione. Ciò significa che i figli di un genitore affetto hanno singolarmente il 50% di probabilità di ereditare la malattia. La penetranza del gene sembra essere del 100%. L'eventualità di nuove mutazioni, sebbene ipotizzata in alcuni casi, non ha ancora ricevuto conferma.

Il fatto che finora non siano state documentate nuove mutazioni suggerisce anche la possibilità che la malattia di Huntington abbia avuto origine da una singola mutazione poi diffusasi a livello mondiale per trasmissione genetica. Nelle popolazioni europee la prevalenza della malattia va da 16/1.000.000 (Belgio) a 76/1.000.000 (Galles del Sud). Per quanto riguarda il nostro Paese, le indagini epidemiologiche effettuate sulla diffusione della malattia sono poche e incomplete e indicano, comunque, una prevalenza compresa tra i 23/1.000.000 (Toscana nord-occidentale) e 48/1.000.000 nella provincia di Reggio Emilia e Parma.

Le forme tardive della malattia, cioè quelle più frequenti, sembra siano trasmesse prevalentemente dalla madre e per questo sono stati ipotizzati sia una sorta di protezione materna, forse attribuibile a un fattore citoplasmatico e in particolare mitocondriale, sia un diverso *imprinting* dei cromosomi paterni o materni.

Non si conoscono ancora né il gene responsabile della malattia, né il suo prodotto. Grazie alle tecniche del DNA ricombinante, è stato possibile stabilire una correlazione tra un particolare polimorfismo del DNA e il gene della malattia di Huntington. È da ricordare infatti che lungo il DNA si trovano particolari sequenze non codificanti, o neutre, ereditabili e altamente variabili. Queste variazioni vengono chiamate *polimorfismi del DNA*, o *polimorfismi della lunghezza dei frammenti di restrizione* in quanto vengono tagliati da particolari enzimi di restrizione. È stato trovato un *linkage* tra un frammento di DNA, il cui sito di taglio è nel braccio corto del cromosoma 4, e la malattia di Huntington. L'importanza di questi risultati è nel fatto che per la prima volta con le metodiche del DNA ricombinante è stato possibile localizzare un gene senza conoscere il gene stesso, né il suo prodotto.

L'identificazione di un *marker* strettamente associato alla malattia ha di recente aperto la prospettiva di una diagnosi presintomatica, ed eventualmente prenatale, della malattia di Huntington (v. sotto).

Fisiopatologia

Alla luce delle più recenti informazioni genetiche e biochimiche, questa malattia può essere ridefinita come un'affezione genetica caratterizzata dalla morte prematura e programmata di determinate popolazioni di neuroni cerebrali. Infatti è stato dimostrato che nella malattia di Huntington sono interessati in maniera precoce e selettiva i neuroni «spinosi» dello striato, caratterizzati da un gran numero di spine dendritiche; essi rappresentano i neuroni di proiezione al *globus pallidus* e alla *substantia nigra*. Al contrario, sono assolutamente risparmiati dalla malattia i neuroni «aspinosi», con poche spine dendritiche, che funzionano da cellule di associazione intrastriatali.

Alla deplezione dei neuroni spinosi corrisponde sul piano neurochimico una minore concentrazione di alcuni neuromediatori, in particolare GABA, enkefaline e sostanza P, sostanze normalmente sintetizzate da quelle cellule. Per converso, sono relativamente aumentati i livelli di somatostatina e neuropeptide Y, contenuti nei neuroni aspinosi.

Particolarmente degni d'interesse paiono alcuni risultati sperimentali ottenuti su modelli animali. Con una esocitotossina, l'ac. chinolinico, metabolita del triptofano, è stato possibile riprodurre nel ratto un quadro neurochimico praticamente sovrapponibile a quello della malattia di Huntington. Questi risultati hanno fatto ipotizzare che un'alterazione metabolica dell'ac. chinolinico sia implicata nella patogenesi della malattia.

I piccoli neuroni dello striato scompaiono per primi, ma in seguito, con il progredire della malattia, anche i grandi neuroni vengono interessati. L'atrofia è precoce e più evidente nello striato, ma interessa anche il *globus pallidus*, la parte reticolata della *substantia nigra* e la corteccia cerebrale, specie frontobasale e occipitale. All'atrofia neuronale si associa una gliosi astrocitaria marcata, molto meno evidente nel *globus pallidus* e assente nella corteccia. A riguardo è stato sollevato l'interrogativo se questo fenomeno non possa indicare la primitività delle alterazioni gliali, responsabili della morte neuronale, piuttosto che un fenomeno reattivo e sostitutivo della perdita neuronale.

Le alterazioni neuropatologiche e neurochimiche descritte possono fornire una base interpretativa dei movimenti coreici della malattia. È stato ipotizzato che la distruzione dei piccoli neuroni intrastriatali e di quelli GABAergici striatonigrali determini l'interruzione dell'attività inibitoria GABAmediata sulle cellule dopaminergiche della *substantia nigra*. Se la dopamina svolgesse una funzione eccitatoria sui neuroni striatali, cosa che attende ancora conferma definitiva, la disinibizione provocherebbe un'eccessiva eccitazione dei neuroni striatali residui con conseguente attività anomala dei sistemi pallidali efferenti al talamo e quindi, indirettamente, alla corteccia. Ciò potrebbe spiegare l'insorgenza dei movimenti coreici nella malattia di Huntington.

Inoltre, una marcata riduzione della colinacetiltransferasi, enzima di sintesi dell'acetilcolina, e della glutammicodecarbossilasi, implicata nella biosintesi del GABA, spiega il peggioramento della c. dopo somministrazione di L-DOPA, fenomeno questo sfruttato per la diagnosi presintomatica della malattia. La mancata azione terapeutica di sostanze GABAergiche ha fatto supporre che l'alterato metabolismo del GABA sia conseguenza e non causa della malattia, eventualmente attribuibile a una *noxa* patogena ancora sconosciuta.

Diagnosi presintomatica e prenatale

L'identificazione di *polimorfismi della lunghezza dei frammenti di restrizione* del DNA molto vicini al *locus* del gene per malattia di Huntington ha aperto la possibilità d'individuare le persone eterozigoti, destinate ad ammalare, prima che compaiano i segni della malattia e, persino, in epoca prenatale. Come per altre malattie genetiche con caratteristiche analoghe, per esempio il rene policistico dell'adulto, ciò può essere fatto utilizzando i marcatori genetici suddetti per seguire all'interno di una famiglia la trasmissione del tratto genomico coinvolto in questa forma di c.

L'analisi dei membri di una famiglia, sia di quelli sani che di quelli affetti, permette infatti d'identificare la particolare combinazione di alleli vicini al gene per la malattia di Huntington (*aplotipo*) e consente di sapere se questa combinazione è stata ereditata da un membro sano, a rischio della medesima famiglia. Poiché gli aplotipi possono variare da una famiglia a un'altra, il test non può essere utilizzato direttamente per la diagnosi della malattia di Huntington in un singolo individuo mentre fornisce informazioni sulla costituzione genetica di individui appartenenti a famiglie nelle quali è già accertata la presenza della malattia e in cui sia noto l'aplotipo che porta il gene della malattia.

Il *test presintomatico* fornisce risultati la cui attendibilità è strettamente legata alla distanza nel genoma tra i polimorfismi studiati e il *locus* per la malattia. Si conoscono oggi numerosi polimorfismi da usare a questo scopo, alcuni dei quali danno alla diagnosi presintomatica un'accuratezza e affidabilità del 99%.

Quanto detto a proposito del test presintomatico vale anche per la *diagnosi prenatale*, che può essere effettuata su DNA derivato da prelievo dei villi coriali in famiglie già tipizzate attraverso lo studio del DNA. Il test prenatale di esclusione delle malattie nelle gravidanze di individui con rischio del 50%, consente di valutare se il feto sia sicuramente sano sulla sola base dell'esame dell'aplotipo dei nonni, senza contemporaneamente dover identificare il genotipo dei genitori.

È facilmente comprensibile che la disponibilità di test predittivi, anche a lunghissimo termine, come quelli descritti e relativi a una malattia che comporta gravi infermità fisiche e psichiche, ponga al medico problemi etici inediti e di difficile soluzione, in primo luogo quello d'informare le persone interessate (cfr. a tal proposito i lavori di Morris *et al.* [1989] e di Crawfurd *et al.* [1989]).

Terapia

Ancora nessuna sostanza si è dimostrata in grado di rallentare la progressione della malattia. Anche i tentativi terapeutici per alleviare la grave ipercinesia sono risultati generalmente insoddisfacenti. Gli antagonisti dei recettori dopaminergici, quali le fenotiazine e i butirrofenoni, possono parzialmente migliorare la c., ma i rischi connessi agli effetti di blocco dei recettori, caratteristici di questa classe di sostanze, ne limita fortemente l'uso.

Bibliografia

Aronin N. *et al.*, *Ann. Neurol.*, 1983, **13**, 519.
Crawfurd D. *et al.*, *Lancet*, 1989, **II**, 603.
Ellison D. W. *et al.*, *Brain*, 1987, **110**, 1657.
Gusella J. F. *et al.*, *Nature*, 1983, **306**, 234.
Harper P. S., *Br. Med. J.*, 1983, **287**, 1567.
Hayden M. R., *Huntington's disease*, 1981, Springer, New York.
Meissen G. J. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1988, **318**, 535.
Morris M. J. *et al.*, *Lancet*, 1989, **II**, 601.
Vivona G. *et al.*, *Atti del II Congresso Nazionale della Federazione Italiana per lo Studio delle Malattie Ereditarie (F.I.S.M.E.)*, Siena, ottobre 1987.

FRANCESCA LORUSSO

CORIONAMNIONITE: V. PARTO*.

CORIONEPITELIOMA [v. vol. IV, col. 1089]

Recentemente si sono avute nuove acquisizioni sull'etiologia del corionepitelioma. Una certa percentuale di *blighted ovum* (uova prive di embrione) se non trattata, può dare origine a una mola vescicolare. Nel tessuto molare gli studi citogenetici hanno evidenziato alterazioni cromosomiche di vario tipo, più frequentemente triploidia (Vejerslev *et al.*, 1987; Vassilakos P. *et al.*, 1977).

Modificazioni cromosomiche corrispondenti si sono riscontrate nelle cellule del c. In colture *in vitro* di tessuto corionepiteliomatoso si ritrovano triploidie (Nozow *et al.*, 1987).

La diagnosi di uova prive di embrione, così come quella della mola vescicolare, sono facilitate dall'ecografia, che consente una tempestiva terapia di queste alterazioni portando così a una significativa diminuzione dei casi di c. (Borruto *et al.*, 1987).

La diagnosi del c. e delle sue metastasi, oltre che con il dosaggio della beta-HCG, è facilitata dall'ecotomografia, dall'arteriografia selettiva, dalla T.A.C., dall'applicazione della tomografia a RMN, mezzi particolarmente adeguati per il monitoraggio in corso di terapia.

I protocolli oncologici tuttora in vigore sono stati redatti da Goldstein (1971; 1974), Lewis (1976), Newlands (1982), Newlands e Bagshawe (1982), Dijkema *et al.* (1986), cui si rimanda per una più approfondita disamina (cfr. *bibl.*).

I farmaci impiegati variano per associazioni e dosaggi, tendendo ad essere modificati allo scopo di personalizzare la terapia. I chemioterapici più impiegati sono il metotrexate, l'actinomicina, la ciclofosfamide, la vincristina, la bleomicina, il cisplatino, l'etoposide.

Nelle manifestazioni cerebrali Weed *et al.*, 1982, e Ausman *et al.*, 1977, hanno proposto l'infusione intratecale di citostatici; in quelle epatiche, Grimbine *et al.*, 1980, propongono un protocollo integrato radiochemioterapico. La tossicità dei farmaci si manifesta con disturbi delle mucose, disturbi gastrointestinali, depressione midollare, epatotossicità, *rash* cutaneo, alopecia.

Confrontando i risultati ottenuti con le varie strategie terapeutiche, gli esiti più soddisfacenti si hanno con l'uso delle tecniche locoregionali.

V. anche: CORIONEPITELIOMA (IV, 1089); MOLA VESCICOLARE (IX, 1846); OVAIO, *tumori ovarici maligni* (XI, 546).

Bibliografia

Ausman J. I. *et al.*, *J. Neurosurg.*, 1977, **46**, 155.
Borruto F. *et al.*, *Riv. Ostet. Ginecol. Prat. Med. Perinat.*, 1987, **2**, 453.
Dijkema J. G. *et al.*, *Eur. J. Gynecol. Reprod. Biol.*, 1986, **22**, 145.
Goldstein D. P., *Obstet. Gynecol.*, 1971, **38**, 817.
Goldstein D. P., *Obstet. Gynecol.*, 1974, **43**, 457.
Grimbine F. C. *et al.*, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1980, **137**, 959.
Lewis J. L., *Cancer*, 1976, **38**, 620.
Newlands E. S., *Semin. Oncol.*, 1982, **9**, 239.
Newlands E. S., Bagshawe K. D., *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 1982, **7**, 211.
Nozow *et al.*, *Acta Obstet. Gynaecol. Jpn.*, 1987, **39**, 889.
Vassilakos P. *et al.*, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1977, **127**, 167.
Vejerslev L. O. *et al.*, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1987, **157**, 1.
Weed J. C. *et al.*, *Semin. Oncol.*, 1982, **9**, 208.

GIUSEPPE VECCHIETTI

CORNEA [v. vol. IV, col. 1100]

SOMMARIO

CHIRURGIA REFRATTIVA CORNEALE

Introduzione

Nell'ambito della chirurgia oculare, la *chirurgia refrattiva* corregge mediante intervento chirurgico i difetti di refrazione (ametropie) normalmente corretti con lenti da occhiali e con lenti a contatto.

Per quanto concerne la descrizione dei diversi tipi di ametropie (miopia [v.], ipermetropia [v.] e astigmatismo [v.]) si rimanda il lettore alle rispettive voci.

Le tecniche chirurgiche adottate dai vari AA. per la correzione delle ametropie sono innumerevoli: si distinguono almeno 5 strutture a livello delle quali si può intervenire con la chirurgia refrattiva, e cioè la cornea, le camere anteriore e posteriore, il cristallino e la sclera.

Tralasciando le tecniche chirurgiche a livello della sclera, ormai abbandonate, e quelle a livello delle camere anteriore e posteriore e del cristallino, che differiscono solo per il loro fine dagli interventi classici di cataratta intracapsulare e di cataratta extracapsulare con introduzione di lenti intraoculari, la chirurgia refrattiva si identifica attualmente con quella corneale.

Il fine di tale chirurgia è quello di modificare la curvatura e (o) il potere diottrico della c., cosicché i raggi cadano a fuoco sulla retina.

Cheratotomia radiale non perforante

La tecnica che ha dato i migliori risultati in questi ultimi anni (20.000 pazienti operati in U.R.S.S. tra il 1973-85 e 150.000 negli U.S.A. tra il 1979-85) è indubbiamente quello della *cheratotomia radiale non perforante*.

Proposta da Sato nel 1952, e ripresa poi da Fiodorof, Thornton e Ruiz successivamente, l'intervento chirurgico trova indicazione nella correzione della miopia di lieve ($-2 \div -6$ diottrie) e di medio grado (-8 diottrie), che sono i valori di correzione che si possono ottenere agendo solo sulla c., e nell'astigmatismo congenito e postoperatorio.

È necessario che il paziente pervenga all'intervento dopo una serie di selezioni ormai codificate nosologicamente. In particolare, non deve assolutamente sopportare gli occhiali e le lenti a contatto (anche quelle morbide permanenti estremamente sottili), oppure dev'essere la sua attività lavorativa a non permettere alcuna correzione ottica. Inoltre,

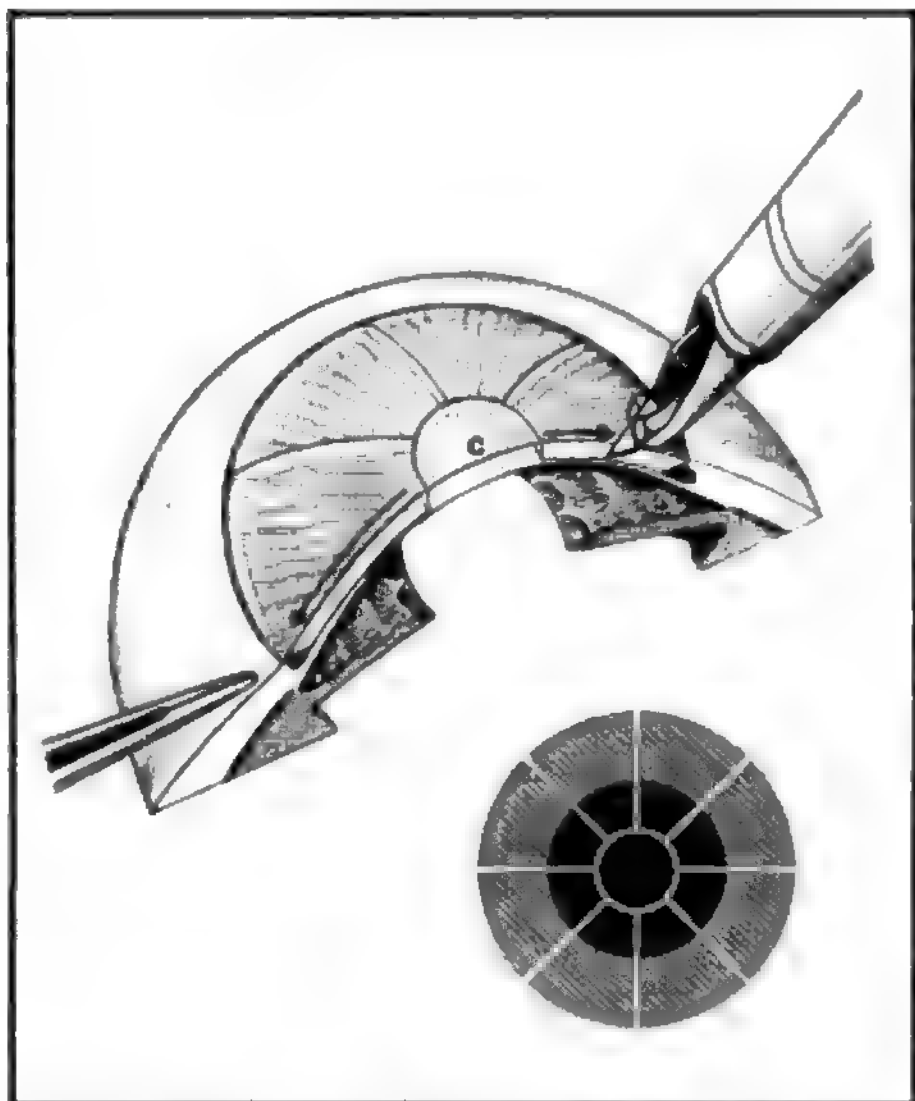



Fig. 1. Rappresentazione schematica di cheratotomia radiale. (c = centro della c.).

è necessario che abbia un grado di miopia invariato da almeno 1 anno. Nel caso non si rientri in queste categorie, l'intervento è da sconsigliare dato che il rapporto rischio/beneficio è a favore del primo fattore.

Secondo stime del National Eye Institute, negli U.S.A. solo nell'80% degli operati si raggiungono risultati soddisfacenti, mentre una percentuale non indifferente va incontro a problemi postoperatori: infatti, tralasciando le vere e proprie complicanze, come opacamento corneale, perforazione e infezioni corneali, peraltro rare, la correzione determinata dall'intervento non è mai perfettamente graduabile, per cui frequenti sono l'ipo- e l'ipercorrezione del vizio refrattivo. Inoltre persistono a lungo, dopo l'intervento, fotofobia, visione fluttuante e intolleranza alle lenti a contatto, eventualmente necessarie per la correzione dell'ametropia residua.

La cheratotomia, nella correzione della miopia, si esegue, previa anestesia locale, determinando dapprima l'asse visivo con un leggero tatuaggio sull'epitelio corneale; attorno al punto si marca poi un'area circolare variabile tra i 3 e i 4 mm mediante un trapano manuale, che segna la zona ottica. Le incisioni, di numero variabile, si eseguono a mano libera e sotto microscopio, mediante un bisturi con la lama per il taglio graduabile, seguendo un tragitto radiale e centrifugo dal centro verso la periferia corneale; si bada a salvaguardare il limite centrale dato dalla zona ottica e quello periferico del *limbus* (fig. 1). Le incisioni vanno impresse con uno speciale tagliente in cui è dosabile la profondità del taglio previa un'attenta valutazione dello spessore corneale (pachimetria). Si utilizza a tale scopo il pachimetro a ultrasuoni, particolare tipo di ecografo ad alta risoluzione che permette di visualizzare l'eco proveniente dalla superficie posteriore della c.; le misurazioni vengono date da un *display* digitale in millesimi di millimetro. Particolari accorgimenti evitano le misure oblique con valori maggiori rispetto al reale spessore ortogonale della c. Per quanto riguarda il numero dei tagli, i diversi operatori possiedono propri protocolli; ai fini didattici, il metodo di Thornton sembra il più semplice e, per tale motivo, il più seguito: si imprimono sulla c. dei tagli radiali in numero che va da 4 a 16 e a distanza diversa dalla zona ottica. Nelle miopie tra −2 e −3 diottrie, la zona ottica preservata sarà di 4 mm; nelle miopie tra −3,25 e −4,25 diottrie, la zona ottica sarà di 3,5 mm; nelle miopie tra −4,5 e −8 diottrie la zona ottica sarà di 3 mm.

Nella correzione dell'astigmatismo regolare, la tecnica operatoria non si discosta molto da quella per la miopia. Peraltro, trattandosi di superfici con diverso raggio di curvatura tra i vari meridiani, il comportamento della c. segue la legge di Gauss, secondo la quale il prodotto dell'inverso dei raggi si mantiene costante per una determinata superficie curva, da cui deriva che incisioni localizzate nelle parti simmetriche di un meridiano provocano appiattimento di quel meridiano e incurvamento dell'altro.

I tagli vengono impressi secondo tecniche e protocolli diversi, con lo scopo finale di appiattire il meridiano più curvo (o con raggio di curvatura minore).

La correzione degli astigmatismi irregolari si avvale, invece, di interventi di *cheratotomia non radiale* come quelle di *resezione a cuneo* e *curva con incisioni paralimbari*.

Esiti di cheratoconi evoluti o di interventi sulla c. (cheratoplastiche perforanti) rappresentano una condizione di completa irregolarità della curvatura corneale sui vari meridiani, con elevate differenze del raggio di curvatura, che si possono ridurre solo tramite queste ultime tecniche agenti in modo graduabile e adattabili a ogni esigenza.

Cheratomileusi

La *cheratomileusi* [comp. con il gr. *(s)mileusis* 'intaglio'], intuita e realizzata nel 1959 da J. Barraquer, sfrutta la possibilità di lavorare i lembi lamellari autologhi corneali, prelevati e resi rigidi dal raffreddamento, come materiale plastico, traendone lenticoli positivi e negativi.

Si preleva, mediante cheratotomo elettrico, un lembo della c. anteriore che, congelato a −79 °C per 5 min, viene quindi lavorato, come materiale plastico, al tornio, così da fargli assumere la curvatura predisposta e calcolata. Infine, viene riapplicato nel letto corneale proprio e suturato. La cheratomileusi può correggere la miopia, l'ipermetropia e gli astigmatismi.

Cheratofachia

La *cheratofachia*, tecnica ideata anch'essa da J. Barraquer, non differisce dalla cheratomileusi per quanto riguarda la preparazione al tornio del lembo da trapiantare. Nella cheratofachia, però, il lembo viene prelevato nello spessore del parenchima di c. cadaverica, lavorato al tornio in forma di menisco positivo o negativo e introdotto nello spessore della c. ospite attraverso una tasca precedentemente preparata.

Mentre la cheratofachia si presta soprattutto alla correzione dell'ipermetropia elevata e dell'afachia, nella correzione della miopia è preferibile la cheratomileusi.

Epicheratofachia

Negli ultimi anni (1979) è stato introdotto da Kaufman un nuovo tipo di chirurgia refrattiva, l'*epicheratofachia*, che si basa in parte sui lavori di J. Barraquer, da cui trae i princìpi di preparazione del lembo corneale cadaverico (prelievo, lavorazione e liofilizzazione). Il lenticolo, in questo caso, viene però applicato direttamente sulla c. del ricevente,

previamente disepitelizzata, e quindi suturato. Tale procedura, utilizzata dapprima nel trattamento dell'afachia dell'adulto e del bambino, che non tollerano le lenti corneali, oggi trova largo spazio nel trattamento del cheratocono.

Bibliografia

Binder P. S. *et al.*, *Cornea, Refractive Surgery, and Contact Lens*, 1987, Raven, New York.
McDonald M. B. *et al.*, *Arch . Ophthalmol.*, 1986, **104**, 1294.
Merlin U., *Appunti di tecnica per cheratotomie non perforanti per miopie leggere ed astigmatismi congeniti, Corso di chirurgia refrattiva*, Como 11-12 luglio, 1986.
Merlin U., *Contatt. Med. Chir. Refratt.*, 1986, **1**, 105.

SALVATORE BROCATO

CORONARICA INSUFFICIENZA [v. vol. IV, col. 1112]

Concetti attuali sull'etiopatogenesi dell'ischemia miocardica acuta

L'insufficienza coronarica può evolvere verso fasi di riacutizzazione e instabilità, sia per cause extracardiache, sia per cause relative alla patologia coronarica: fra queste ultime vanno considerate le seguenti.

1) *Progressione rapida dell'aterosclerosi coronarica*. – La precisa natura della coronaropatia all'insorgenza della fase di instabilità non è nota: nel 75% dei pazienti con angina instabile, infatti, si osserva una progressione della stenosi coronarica, ma non è possibile distinguere tra l'accrescimento progressivo della placca, l'emorragia o l'organizzazione di un trombo all'interno della placca stessa, se non tramite indagini complesse quali l'angioscopia.

2) *Trombosi coronarica*. – In 100 pazienti morti entro 6 h dall'inizio dei sintomi di una cardiopatia ischemica acuta, un trombo intraluminale è stato riscontrato, allo studio anatomopatologico, nel 74% dei casi; un trombo intraintimale con una placca fissurata nel 19% e un trombo intraintimale da solo nel 2% dei casi. La lesione della placca porta all'interazione della parete vasale danneggiata con sostanze vasocostrittrici e trombogeniche (trombossano, leucotrieni, istamina, serotonina) e allo squilibrio di queste ultime con sostanze vasodilatatrici ed antitrombotiche (prostaciclina, fattore rilassante endoteliale, attivatore del plasminogeno): il risultato è la formazione di un trombo intraluminale.

Quando il complesso placca-trombo non è occlusivo, esso incrementa la propensione allo spasmo (o alla vasocostrizione) coronarici, con occlusione coronarica intermittente e quadro clinico di angina instabile. Un'ostruzione coronarica completa conduce invece all'infarto miocardico: occlusioni prolungate provocano un infarto esteso (generalmente con onda Q), mentre una lisi rapida del trombo determina un infarto meno esteso (spesso senza onda Q). L'ischemia acuta, infine, può anche provocare un'aritmia ventricolare grave e la morte improvvisa.

3) *Riduzione dinamica del calibro coronarico*. – La costrizione anomala dei vasi coronarici è una causa probabile di sopraslivellamento del tratto ST nei pazienti con «coronarie normali» e in quelli con stenosi del 50-70% (specie se con placca eccentrica); nei pazienti, invece, con stenosi coronarica >70%, altri meccanismi sembrano più probabili: aggregazione piastrinica, liberazione di trombossano (TXA_2) e serotonina, ridotta sintesi di prostaciclina (PGI_2). Molti episodi di angina a riposo non sono preceduti da incrementi del consumo miocardico di ossigeno e sono accompagnati da una netta diminuzione della saturazione di O_2 nel seno coronarico: la riduzione del flusso coronarico regionale si verifica spesso nell'angina a riposo, ma ciò non implica che lo spasmo coronarico sia il solo meccanismo responsabile di questa condizione.

4) *Attivazione piastrinica nelle coronarie stenotiche*. – A livello della stenosi coronarica, si verificano adesione e aggregazione piastriniche, con riduzione transitoria del flusso coronarico. La liberazione di mediatori dalle piastrine aggregate (TXA_2, serotonina, fattore piastrinico 4, betatromboglobulina) promuove l'ulteriore aggregazione piastrinica, la permeabilità dell'endotelio e la ridotta sintesi di PGI_2, con alterazioni cicliche del flusso coronarico. A questo fenomeno concorrono le alterazioni della coagulazione presenti nei pazienti anginosi (aumento del fibrinogeno, della fibrina, dell'inibitore rapido dell'attivatore del plasminogeno) e l'attivazione dei leucociti (con liberazione di radicali attivi dell'ossigeno, di potenti fattori chemotattici e di leucotrieni coronarocostrittori).

5) *Alterato metabolismo dell'ac. arachidonico*. – A livello della fissurazione della placca si verifica un'interazione muscolo liscio vascolare-piastrine-leucociti, con modificazione del rapporto TXA_2/PGI_2 e liberazione di leucotrieni.

V. anche: ANGINA PECTORIS*; INFARTO MIOCARDICO*.

Manifestazioni cliniche dell'insufficienza coronarica

L'i. c. può manifestarsi con diverse modalità, che, nosograficamente, possono essere classificate come segue.

Quadri di i. c. con ischemia reversibile:

1) senza sintomi: test ergometrico e scintigrafia miocardica positivi;

2) con sintomatologia dolorosa di breve durata: *angina pectoris* stabile, instabile, postinfartuale, di Prinzmetal;

3) con sintomatologia dolorosa prolungata: sindrome intermedia;

4) altri aspetti clinici non sempre accompagnati da dolore: morte improvvisa, sincope, edema polmonare, dispnea da sforzo, spossatezza improvvisa.

Quadri di i. c. con danno miocardico consolidato per ischemia miocardica irreversibile:

1) infarto miocardico acuto;

2) infarto miocardico pregresso;

3) cardiomiopatia ischemica;

4) aritmie croniche.

Al di là dei quadri diagnostico-strumentali di positività del test ergometrico o della scintigrafia miocardica, l'*angina pectoris* si distingue in:

stabile, allorché non si osserva variazione della frequenza, durata, modalità di insorgenza delle crisi da più di 2 mesi;

instabile, quando le crisi si presentano per la prima volta, o da meno di 60 giorni, oppure quando sono presenti da più di 60 giorni, ma sono cambiate per aumento della frequenza, dell'intensità, della durata o delle modalità di insorgenza;

postinfartuale, che può insorgere immediatamente dopo l'infarto miocardico acuto oppure nelle settimane o nei mesi successivi;

tipo Prinzmetal, forma che generalmente non è in rapporto con lo sforzo, nella quale il dolore è di durata e di entità maggiore rispetto ad altre forme di *angina pectoris* ed è in genere coincidente con un sopraslivellamento del tratto ST; può avere decorso ciclico e spesso si accompagna ad aritmie ipocinetiche (BAV III). Riveste particolare pericolosità per la possibilità che si verifichi una morte improvvisa o l'infarto miocardico acuto. Questa sindrome è dovuta a uno spasmo coronarico che si può verificare in coronarie con o senza lesioni ateromatose.

La sincope da i. c. può essere dovuta ad aritmie cardiache parossistiche iper- o ipocinetiche o a ischemia globale e marcata del ventricolo sinistro, con riduzione acuta della contrattilità.

La cardiomiopatia ischemica è una condizione anatomoclinica conseguente a i. c. cronica, specie se complicata da

infarti miocardici multipli pregressi, con conseguente dilatazione delle cavità cardiache, assottigliamento della parete ventricolare e scarsa funzione di pompa.

Per più ampie informazioni, v. ANGINA PECTORIS*; INFARTO MIOCARDICO*.

Bibliografia

Ambrose J. A. *et al.*, *JACC*, 1985, **6**, 1233.
Conti C. R., Mehta J. L., *Circulation*, 1987, **75**, Suppl. V, V-84.
Davies M. J. *et al.*, *Br. Heart J.*, 1985, **53**, 363.
De Wood M. A. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1980, **303**, 877.
Feldman R. L., *Am. J. Cardiol.*, 1987, **59**, 1187.
Hurst J. W., King S. B. III *et al.*, *Atherosclerotic Coronary Artery Diseases*, in Hurst J. W. ed., *The Heart*, 1986, 6 ed., McGraw-Hill, New York.
Maseri A. *et al.*, *Am. J. Cardiol.*, 1979, **44**, 788.

GIOVANNI DI MARCOTULLIO E MARCO TUBARO

CORONARODILATATORI FARMACI: v. ANTIANGINOSI FARMACI*; ANGINA PECTORIS*.

CORONAVIRUS

I coronavirus sono virus che appartengono alla famiglia *Coronaviridae* di cui costituiscono l'unico genere.

Cenni storici

Le prime descrizioni di virus appartenenti a questa famiglia risalgono al 1937 quando Beaudette e Hudson isolarono in laboratorio l'agente etiologico della bronchite aviaria. Nei trent'anni successivi furono isolate numerose altre particelle virali con caratteristiche simili al virus della bronchite aviaria, tutte causa di affezioni di animali (virus dell'epatite murina, virus della gastroenterite suina).

Nel 1965 Tyrrell e Bynoe, per la prima volta, isolarono, su cellule di trachea embrionaria umana, dal secreto nasale di un ragazzo affetto da raffreddore, un virus sensibile all'etere, morfologicamente distinto da virus appartenenti alla famiglia degli *Orthomyxovirus* e simile invece al virus della bronchite aviaria, che denominarono B814. Quasi contemporaneamente, Hamre e Procknow, nel secreto nasale di soggetti con raffreddore, individuarono un virus simile a quello isolato da Tyrrell, che denominarono 229E. Nei 15 anni successivi furono isolati e propagati in coltura (Mc Intosh *et al.*) numerosi altri ceppi virali (OC16, OC37, OC43) con caratteristiche strutturali simili ai virus patogeni per l'uomo 229E e B814, e ai virus dell'epatite murina e della bronchite aviaria. Studi elettronmicroscopici e biochimici permisero quindi di raggruppare questi virus in un genere a se stante, quello dei «coronavirus», caratterizzato da estroflessioni di superficie che conferiscono al virione un aspetto a corona (donde il nome).

I c., che causano nell'uomo, essenzialmente, affezioni delle vie respiratorie superiori (raffreddore), sono gli agenti di un gran numero di affezioni polmonari e gastrointestinali degli animali. Di fatto, particelle virali morfologicamente simili a c. sono state frequentemente riscontrate anche nelle feci umane di soggetti con enterocolite non batterica; tuttavia, l'estrema difficoltà di propagazione *in vitro* ha finora impedito uno studio sistematico di questi virus come causa di enteriti.

Morfologia e caratteristiche biologiche del virus

I c. sono virus a RNA, di 100-150 nm di diametro. Il virione è costituito da una nucleocapside a simmetria elicoidale, composta di una molecola di RNA legata a una proteina fosforilata, denominata proteina N (p. m. 50.000). La nucleocapside è avvolta da una membrana di rivestimento costituita da un doppio strato lipidico e da 2 glicoproteine, E1 e E2, di p. m., rispettivamente, di 30.000 e 200.000. La glicoproteina E1, che è immersa nel doppio strato lipidico fuoriuscendo solo in piccola parte all'esterno della membrana di rivestimento, ha la funzione di tenere legata la nucleocapside virale alla membrana di rivestimento. La glicoproteina E2, ancorata solo per un'estremità al doppio strato lipidico, è la proteina costitutiva delle estroflessioni bastoncellari di superficie che caratterizzano la morfologia del virus. Questa proteina permette il legame del virus con la membrana della cellula ospite e gli anticorpi rivolti verso E2 neutralizzano l'infettività virale.

La replicazione dei c. avviene esclusivamente nel citoplasma cellulare e l'assemblaggio della nucleocapside con le proteine costitutive della membrana di rivestimento ha luogo nel reticolo endoplasmatico rugoso e nell'apparato del Golgi della cellula infetta.

La propagazione in coltura dei c. è piuttosto difficile e richiede l'adattamento al monostrato cellulare mediante passaggi successivi. Le linee cellulari considerate suscettibili a questi virus sono quelle di rene embrionario umano, di fibroblasti di embrione umano, di cellule intestinali diploidi (MA-177) e di cellule di rabdomiosarcoma. Particelle virali strutturalmente simili a c. presenti nelle feci umane (*coronavirus-like particles*) sono state propagate esclusivamente su colture d'organo di frammenti di intestino embrionario umano.

Epidemiologia

Infezioni delle vie respiratorie superiori causate da c. sono comuni in quasi tutti i paesi del mondo. Indagini sieroepidemiologiche, condotte con metodiche immunoenzimatiche che utilizzano antigeni dei ceppi 229E e OC43, hanno messo in evidenza la presenza di anticorpi specifici verso i due virus in quasi la totalità della popolazione adulta sana di diversi paesi del mondo.

È stata riscontrata una certa stagionalità delle infezioni respiratorie da c., con ricorrenze frequenti in primavera e in inverno e incidenza prevalente nella popolazione infantile. Possibili e frequenti sono le reinfezioni.

Meno nota è l'epidemiologia della gastroenterite e dell'enterocolite da c., ed è da notare in proposito che sebbene vi siano documentate epidemie di enterocolite necrotizzante e gastroenterite correlate al riscontro di c. nelle feci dei pazienti, tuttavia ben documentato è anche il riscontro di simili particelle nelle feci di soggetti sani.

Sintomatologia delle infezioni da coronavirus

La sintomatologia respiratoria conseguente all'infezione da c. è quella del raffreddore comune. In tal senso, l'infezione da c. risulta indistinguibile da quella da rinovirus (v.), anche se, in genere, il periodo di incubazione è di 2-5 giorni (lievemente più lungo di quello da rinovirus) e la sintomatologia è più frequentemente caratterizzata, oltre che da malessere generale, da cefalea e secrezione nasale, e anche da febbre (in genere di modico grado). La sintomatologia va incontro a risoluzione spontanea nell'arco di circa 10 giorni. Non si osservano, di solito, complicanze.

Quadri clinici più gravi, caratterizzati dalla comparsa di sintomi di interessamento polmonare e pleurico sono stati descritti in giovani adulti in comunità ristrette (militari di leva) e in bambini molto piccoli. C. sono stati isolati dai secreti bronchiali di bambini sofferenti di asma allergico, in corso di crisi asmatiche e in adulti in corso di riacutizzazione di bronchite cronica: il significato di queste osservazioni non è chiaro.

Particelle virali simili a c. sono state isolate dalle feci di bambini e adulti con gastroenterite (vomito, diarrea acquosa, sangue nelle feci, distensione gastrica e addominale) e con enterocolite necrotizzante (distensione addominale, sangue nelle feci, dimostrazione radiologica di pneumatosi intestinale). In uno studio recente, condotto a Dallas nel Texas, S. Resta *et al.* hanno isolato dalle feci di bambini affetti da enterocolite necrotizzante, una particella virale morfologicamente simile a c., ma antigenicamente differente dai ceppi 229E e OC43 fino a oggi meglio caratterizzati, che è stata denominata HEC 14. Nei bambini infetti è stato altresì dimostrato un movimento anticorpale specifico per questo ceppo virale.

Diagnosi di infezione da coronavirus

La diagnosi di infezione da c. è esclusivamente affidata al laboratorio, mediante l'isolamento del virus dai secreti nasali o dalle feci. Le metodiche di diagnosi etiologica sono però piuttosto complesse data la già citata difficoltà di propagare in coltura questi virus. Possono essere di ausilio studi retrospettivi realizzati su campioni di siero raccolti in fase acuta e di convalescenza di malattia, sui quali si può giungere alla dimostrazione di un incremento del titolo anticorpale verso antigeni di 229E e OC43. Le metodiche usate a tal fine sono la fissazione del complemento e i test immunoenzimatici.

Bibliografia

Gerna G., Passarani N., Battaglia M., Rondanelli E. G., *J. Inf. Dis.*, 1985, **151**, 796.
McIntosh K., *Coronavirus*, in Mandell G. L., Douglas R. G., Bennett J. E. eds., *Principles and Practice of Infectious diseases*, 1985, Wiley, New York.
McIntosh K., *Coronavirus*, in Fields B. N. *et al.* eds., *Virology*, 1985, Raven Press, New York.
Resta S., Luby P. J., Rosenfeld C. R., Siegel J. D., *Science*, 1985, **229**, 978.

LOREDANA SARMATI E GIOVANNI ROCCHI

CORPO VITREO [v. vol. IV, col. 1130]

Anatomia e fisiologia

Il corpo vitreo è una massa trasparente di consistenza gelatinosa; presenta un volume di circa 4 cm^3 e costituisce i 6/10 del volume dell'intero bulbo oculare.

Occupa la camera vitrea ed è delimitato anteriormente dalla capsula posteriore del cristallino, dal corpo ciliare, dalla *pars plana*; posteriormente è in contatto con la membrana limitante interna della retina. Nella porzione centrale è attraversato da un canale (canale ialoideo di Cloquet), che si estende dalla papilla al polo posteriore del cristallino; in questo canale, durante la vita fetale, decorre l'arteria ialoidea.

Viene suddiviso in 3 porzioni distinte: la *base*, che costituisce la porzione anteriore e che è localizzata a livello della *pars plana* e dell'estrema periferia retinica; la porzione *centrale*, più fluida, e la *corticale*, che presenta una maggiore densità e, in alcune zone, un'intima connessione con le strutture retiniche.

A livello della base del c. v. vi è una compenetrazione tra le strutture vitreali e retiniche: le fibrille del c. v. in questa sede sono disposte perpendicolarmente alla superficie retinica.

Esiste, inoltre, una zona di aderenza del c. v. a livello della superficie posteriore periferica del cristallino, il *legamento ialoidocapsulare di Weigert*. Posteriormente sono presenti 2 aree di maggiore aderenza della corticale alla membrana limitante interna: a livello papillare e a livello maculare.

La corticale del c. v., inoltre, presenta connessioni molto strette lungo il decorso delle arcate vascolari retiniche. Adesioni considerate patologiche sono rilevabili a livello di aree degenerative vitreoretiniche.

Le funzioni del c. v. sono molteplici. Agisce come mezzo di rifrazione e contribuisce al mantenimento della tensione oculare. Le sue proprietà viscoelastiche, tipiche di ogni gel, gli consentono di resistere a improvvise deformazioni. Infine, si comporta come mezzo di tamponamento interno, contribuendo a proteggere la retina da eventuali traumi contusivi e svolge un importante ruolo di barriera (*barriera vitreoematica* o *vitreoretinica*), bloccando e ritardando il passaggio di macromolecole, cellule o cationi nella cavità vitreale mantenendone integra la trasparenza.

Struttura microscopica

I costituenti essenziali del c. v. sono fibrille similcollagene, ac. ialuronico, ialociti, proteine solubili, elettroliti e acqua.

L'acqua costituisce, in condizioni normali, il 99% del volume totale del c. v.

Le fibrille similcollagene presentano un diametro variabile da 60 a 250 Å e sono organizzate a costituire una struttura reticolare tridimensionale. Gli spazi formati dal traliccio di fibrille sono occupati da molecole di ac. ialuronico del diametro di circa 0,2-0,5 μ. La densità del reticolo fibrillare è più rarefatta al centro e aumenta verso la periferia (corticale del c. v.); è massima a livello della base del c. v.

Gli ialociti sono concentrati principalmente a livello della base e della corticale, con una localizzazione preferenziale luogo il decorso dei vasi sanguigni: sono distribuiti con una densità di circa 20-40 cellule per mm^2. Sono deputati alla sintesi dei precursori dell'ac. ialuronico e rivestono un ruolo fondamentale nella sintesi dell'ac. ascorbico a partenza dal glicoso.

Inoltre, essendo ricchi di lisosomi, sembra siano implicati nei meccanismi di fagocitosi.

Patologia

Per la patologia del c. v., si rinvia alla voce CORPO VITREO (IV, 1131-1132).

Vitrectomia. Chirurgia vitreoretinica

La possibilità di una rimozione completa del c. v. in condizioni patologiche è stata dimostrata per la prima volta da D. Kasner nel 1968. Questi eseguì con successo una rimozione completa del c. v. attraverso la camera anteriore, dopo estrazione del cristallino opaco, in un occhio affetto da amiloidosi primaria. Questa tecnica fu definita *vitrectomia a cielo aperto*.

Successivamente R. Machemer studiò la possibilità di una rimozione del c. v. mediante accesso attraverso un punto della parete oculare in cui le strutture rendono anatomicamente possibile un passaggio senza il rischio che venga lesa la funzione. L'area prescelta fu la *pars plana* e la tecnica operatoria fu definita *vitrectomia a occhio chiuso*.

L'atto operatorio includeva inizialmente l'uso di un microscopio operatorio e di uno strumento miniaturizzato, del diametro di 1,8 mm, capace di aspirare, recidere le fibre vitreali e infondere liquido. La tecnica più diffusa è oggi quella a 3 vie: attraverso una cannula posta nel quadrante temporale inferiore (fig. 1, C), viene infuso liquido di lavaggio e, attraverso 2 sclerotomie superiori, una nasale (A) e una temporale (V), viene introdotto un sistema di illuminazione a fibre ottiche e uno strumento per aggredire il c. v. e/o la retina (fig. 1).

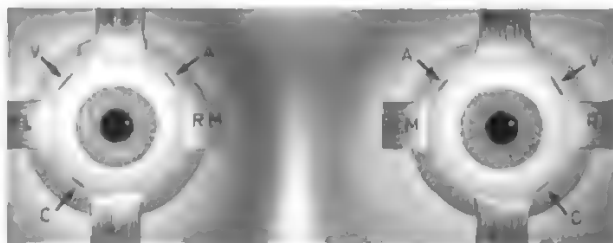



Fig. 1. Sclerotomie attraverso le quali vengono introdotti la cannula di infusione, un sistema di illuminazione a fibre ottiche e uno strumento per aggredire il vitreo e/o la retina.

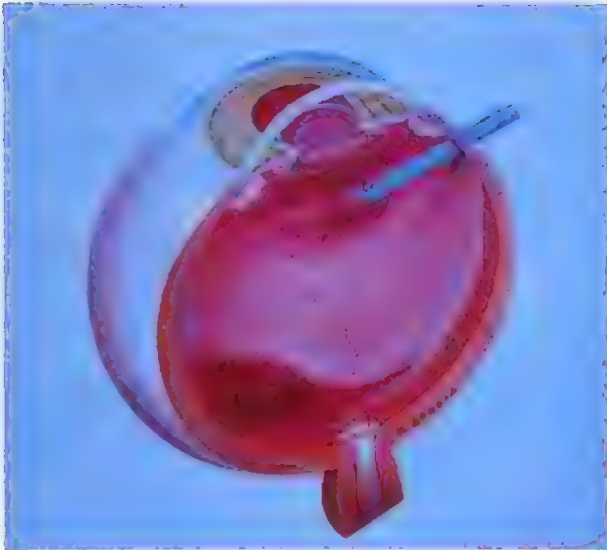



Fig. 2. Rimozione del vitreo impregnato di sangue.

Sono stati introdotti nella pratica corrente strumenti atti a rimuovere le membrane di proliferazione epiretinica, a eseguire retinotomie e a estrarre corpi estranei endobulbari. Con apposite sonde vengono praticati trattamenti fisici dall'interno del bulbo: endofotocoagulativi, endocriogenici ed endodiatermici.

La tecnica della vitrectomia è essenziale per la ricostruzione del segmento anteriore dopo traumi perforanti oculari gravi; in alcune complicazioni della chirurgia della cataratta, per rimuovere il c. v. pervenuto in camera anteriore o incarcerato nella ferita chirurgica; per la rimozione di masse lenticolari residue che possono determinare intense reazioni oculari; nel glaucoma maligno, per rendere possibile l'accesso dell'umore acqueo verso la camera anteriore.

Nella chirurgia del segmento posteriore la vitrectomia viene vantaggiosamente impiegata per rimuovere opacità vitreali determinate da processi emorragici (fig. 2), infiammatori o degenerativi. Inoltre, negli stati settici gravi endoculari, consente di rimuovere il materiale infetto e di eseguire ricerche colturali e microscopiche volte a individuare il germe responsabile. Una sua indicazione elettiva è nei distacchi retinici ove la componente trattiva sia preminente, nelle rotture retiniche giganti, nei distacchi con rotture posteriori e intense trazioni vitreali, nella rimozione dei *puckers* maculari, nel distacco di retina con vitreoretinopatia proliferativa e, infine, nella retinopatia diabetica proliferante per la rimozione delle membrane di proliferazione fibrovascolari.

Questa tecnica chirurgica, oltre a rappresentare, attualmente, il mezzo più valido per la risoluzione dei numerosi processi morbosi citati, ha offerto l'opportunità, attraverso il prelievo di materiale vitreale, di accrescere la conoscenza istopatologica di numerose forme morbose e, attraverso questa, di comprenderne meglio la patogenesi.

Bibliografia

Kasner D., *Highlights Ophthalmol.*, 1988, **11**, 304.
Machemer R., *Vitrectomy. A Pars Plana Approach*, 1975, Grune & Stratton, New York.
Stirpe M., *Chirurgia del vitreo*, in *Trattato di tecnica chirurgica - Chirurgia oculistica*, 1984, UTET, Torino, p. 567.

MARIO STIRPE E GUIDO LESNONI LA PAROLA

CORTISONE E CORTISONICI [v. vol. IV, col. 1145]

SOMMARIO

Premessa

L'impiego terapeutico dei cortisonici, con la sola eccezione dei casi di insufficienza surrenalica, si basa su criteri del tutto empirici. È, questa, una riflessione sconcertante se si pensa che l'azione antinfiammatoria, che rappresenta la principale indicazione clinica di questi farmaci, è per molti aspetti ancora considerata un bizzarro effetto farmacologico da sovradosaggio. Invero l'idea di ritenere separati, e addirittura indipendenti, gli effetti fisiologici dei cortisonici da quelli farmacologici ha influenzato fino a tempi recenti sia gli approcci sperimentali sia le considerazioni esplicative sulle possibili relazioni fra il meccanismo dell'azione antinfiammatoria di questi ormoni e i loro noti effetti sul metabolismo cellulare.

Da alcuni anni però, prima con la scoperta del meccanismo d'azione degli ormoni steroidei e successivamente con l'iniziale identificazione di alcune proteine regolatrici indotte dai cortisonici, le quali agiscono da 'secondi messaggeri' dei loro effetti, si va delineando un quadro unitario nel quale è possibile intravedere una sorta di riconciliazione fra la 'farmacologia' e la 'fisiologia' di questi ormoni.

Le acquisizioni più significative in questa direzione sono qui di seguito illustrate. Sono poi anche menzionati gli interessanti sviluppi ottenuti nel campo dei corticosteroidi per uso locale.

Meccanismo d'azione

I cortisonici, come altri ormoni steroidei, esercitano la loro azione controllando la velocità di sintesi di alcune proteine regolatrici.

Tale controllo, che richiede la presenza, nella cellula bersaglio, di specifici recettori per lo steroide, costituisce la tappa finale di una complicata sequenza di eventi (fig. 1).

La molecola dello steroide, idrofobica e di piccole dimensioni, attraversa per diffusione la membrana cellulare per poi contrarre un legame non covalente con una specifica proteina citoplasmatica solubile (recettore steroideo) formando il complesso steroide-recettore. I recettori per i cortisonici posseggono un'elevata specificità e affinità per gli steroidi con attività glicocorticoide, sia naturali (corticosterone, cortisolo) che sintetici (desametasone, betametasone, triamcinolone, etc.), mentre mostrano scarsa o nessuna affinità per gli androgeni o gli estrogeni. Il grado di affinità dei recettori per i vari cortisonici è strettamente correlato alla potenza della loro attività biologica.

Va però ricordato che il progesterone e il cortexolone, un derivato sintetico del cortisone, entrambi provvisti di una debole azione glicocorticoide, posseggono elevata affinità per i recettori, e pertanto possono competere con i cortisonici per l'occupazione dei siti recettoriali e comportarsi da antagonisti dei glicocorticoidi.

Una volta formatosi, il complesso steroide-recettore va rapidamente incontro a una modificazione allosterica della conformazione divenendo *attivato*, acquisendo cioè la capacità di legarsi al DNA. Analogamente ad altre interazioni legante-proteina, il ruolo dell'ormone può pertanto essere considerato quello di un modificatore allosterico della struttura del recettore.

Il recettore dei glicocorticoidi è una proteina oligomerica

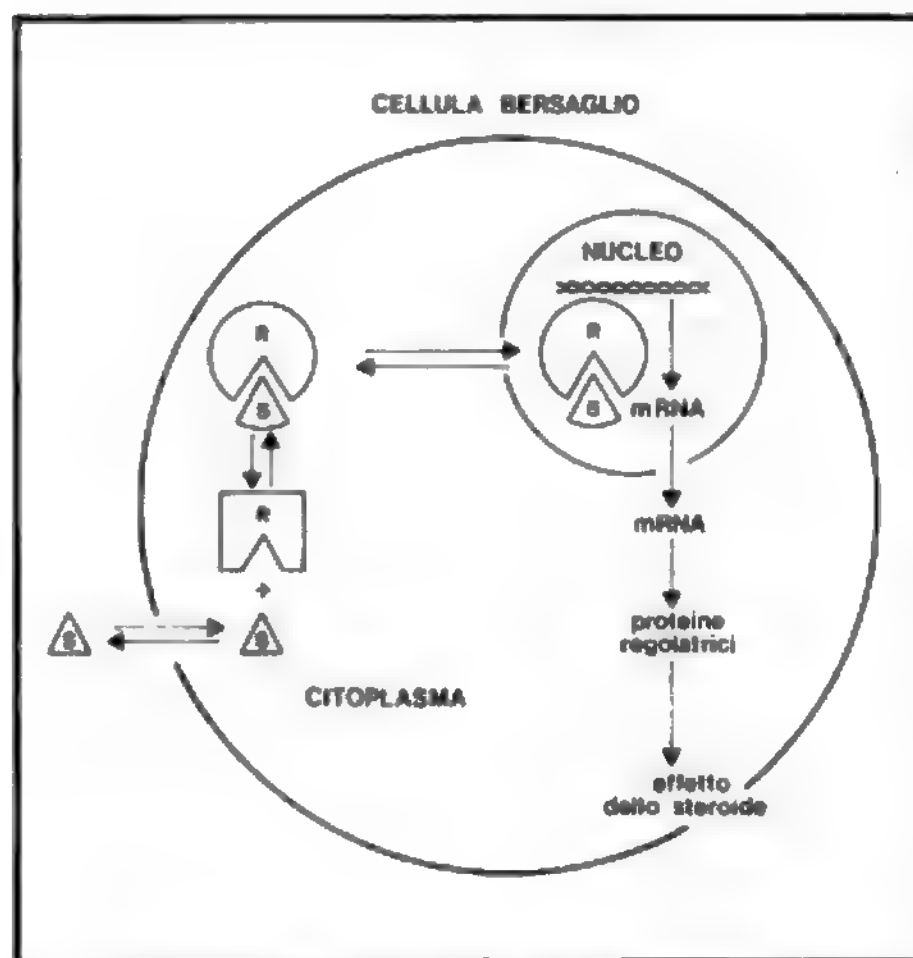



Fig. 1. Rappresentazione schematica del meccanismo d'azione dei cortisonici. S simboleggia lo steroide ed R il recettore citoplasmatico.

del p. m. di 200-300 kd con costante di sedimentazione di 8-10 S. L'attivazione del recettore comporta una riduzione della costante di sedimentazione 3-4 S. Poiché questa variazione si accompagna solitamente alla dissociazione di strutture oligomeriche, si ritiene che la forma stabile del recettore attivato sia una struttura monomerica. Il recettore attivato è caratterizzato da 2 principali domini funzionali: uno contenente i siti di legame per lo steroide e per il DNA, l'altro capace di modulare l'interazione con specifiche sequenze del DNA.

L'interazione del recettore attivato con il DNA promuove, con meccanismi non ancora chiariti, la trascrizione di specifici mRNA che, traslocati nei ribosomi, codificano la sintesi di proteine regolatrici, responsabili degli effetti biologici dello steroide.

Questo meccanismo comporta che una cellula sensibile agli steroidi deve possedere, sia gli specifici recettori citoplasmatici, sia un'intatta capacità di sintetizzare proteine.

Qualsiasi ormone steroideo innesca dunque una sequenza di eventi qualitativamente identica fino alla sintesi delle proteine regolatrici, che saranno invece diverse, e pertanto in grado di regolare funzioni differenti, a seconda dello specifico ormone steroideo e del tipo di cellula bersaglio.

Alcune proteine regolatrici indotte dai cortisonici (*lipocortine*) sono state di recente identificate, isolate e caratterizzate dal punto di vista fisico, chimico e biologico.

Effetti sui fenomeni infiammatori

I cortisonici posseggono una potente azione antinfiammatoria, alla quale è collegato il loro principale impiego clinico. Essi provocano una drastica riduzione dei segni e dei sintomi della risposta infiammatoria (calore, rossore, gonfiore e dolore locali) qualunque sia la natura dello stimolo flogogeno che l'ha originata (fisica, chimica, infettiva, immunitaria).

I cortisonici modificano profondamente tutta la dinamica del processo infiammatorio: inibiscono la dilatazione e l'aumento di permeabilità dei capillari, l'essudazione, la migrazione dei leucociti nell'area infiammata, la fagocitosi. Del pari inibiti risultano i processi fibrotici e riparativi, la deposizione di fibrina e di collagene, la proliferazione dei fibroblasti e dei capillari.

Nonostante il meccanismo dell'azione antinfiammatoria dei cortisonici sia ancora poco conosciuto, alcune recenti acquisizioni hanno aperto più di uno spiraglio nella direzione di un suo definitivo chiarimento.

È stato infatti documentato che i cortisonici inducono la sintesi di una famiglia di proteine, denominate *lipocortine*, che sono state isolate e caratterizzate.

Le lipocortine sono glicoproteine di p.m. compreso fra 15 e 40 kd, la cui velocità di sintesi e di secrezione è aumentata dai cortisonici con un meccanismo che dipende dalla loro interazione con specifici recettori citoplasmatici. Le lipocortine inibiscono la fosfolipasi A_2, l'enzima che libera ac. arachidonico dai fosfolipidi di membrana. Le lipocortine riducono dunque la disponibilità di ac. arachidonico e pertanto determinano una ridotta biosintesi dei suoi metaboliti, generati sia dalla ciclossigenasi (prostaglandine) che dalla lipossigenasi (leucotrieni), i quali svolgono un ruolo fondamentale nella patogenesi dei fenomeni infiammatori. Le prostaglandine, infatti, causano eritema, edema, dolore, vasodilatazione; i leucotrieni sono potenti agenti chemiotattici.

L'induzione delle lipocortine certamente non esaurisce la complessa azione antinfiammatoria dei cortisonici, ma ne rappresenta l'unica spiegazione ancorata al loro meccanismo d'azione che dipende dall'interazione con specifici recettori e dal controllo della velocità di sintesi di proteine regolatrici.

Le lipocortine sembrano rivestire un ruolo significativo nella patogenesi di alcune gravi sindromi infiammatorie determinate da meccanismi autoimmuni, quali l'artrite reumatoide, il lupus eritematoso sistemico, la dermatomiosite. Nel siero di pazienti sofferenti di questo tipo di malattie sono stati infatti riscontrati elevati titoli di anticorpi antilipocortine. Inoltre è stato dimostrato che le lipocortine mediano l'azione regolatrice esercitata dai cortisonici in numerosi processi fisiopatologici, quali infarto del miocardio, risposta immunitaria, differenziazione cellulare, teratogenesi.

Effetti immunosoppressivi

Oltre a inibire la cascata dell'ac. arachidonico, i cortisonici esercitano una profonda influenza sulle cellule coinvolte nella risposta immunitaria: linfociti e macrofagi.

Alcuni aspetti dell'effetto immunosoppressivo dei cortisonici sono verosimilmente correlati al meccanismo di azione generale degli ormoni steroidei. È ormai accertato che l'effetto citotossico diretto dei cortisonici sui linfociti dipende dall'interazione con specifici recettori, cui fa seguito una marcata depressione del metabolismo cellulare – sono principalmente inibiti il trasporto di glicoso e la sintesi proteica – e successivamente la morte della cellula.

Sebbene non abbiano avuto finora successo i tentativi di correlare specifiche alterazioni metaboliche alla morte cellulare, si ritiene tuttavia che questa rappresenti l'evento finale di una serie di alterazioni metaboliche mediate da numerose proteine effettrici indotte dai cortisonici.

L'effetto immunosoppressivo può anche dipendere dalla mancata produzione di fattori di crescita dei linfociti che i cortisonici determinano inibendo le funzioni di vari tipi di cellule.

Molte risposte immunitarie dipendono dalla proliferazione di linfociti T, stimolata da una linfochina (interleuchina 2: IL-2) prodotta da una sottopopolazione di linfociti T.

I cortisonici sopprimono la produzione di IL-2, e pertanto inibiscono la proliferazione dei linfociti T e, con essa, numerosi aspetti della risposta immunitaria, inclusa la produzione di anticorpi.

Poiché la produzione di IL-2 è, a sua volta, stimolata da una monochina (interleuchina 1, IL-1) prodotta dai macrofagi, è presumibile che l'inibizione dei cortisonici si eserciti primariamente sui macrofagi, la cui produzione di IL-1 verrebbe impedita.

Alcune importanti funzioni dei macrofagi (per es., la secrezione di prostaglandine e di monochine) dipendono dalla presenza, sulla loro membrana, di recettori per le IgG. Il numero di tali recettori, denominati *recettori Fc* perché interagiscono con il frammento Fc delle IgG, viene ridotto dai cortisonici in accordo con il loro specifico meccanismo d'azione. Come già visto a proposito della IL-2, la depressione dei recettori Fc dei macrofagi dipende dall'inibizione esercitata dai cortisonici su un altro tipo di cellule, in questo caso i monociti, dei quali essi bloccano la produzione di un fattore stimolante i recettori Fc.

Sembra dunque che l'effetto immunosoppressivo dei cortisonici dipenda, almeno in parte, dalla loro capacità di inibire la sintesi e l'attività di numerosi fattori che stimolano la risposta immunitaria, come, per es., IL-1 e IL-2.

Anche le lipocortine possono contribuire all'effetto immunosoppressivo dei cortisonici poiché svolgono un ruolo determinante nella formazione di fattori inibenti la risposta immunitaria alle IgE. Tali fattori inibenti sono indotti dai cortisonici nei linfociti.

Poiché i meccanismi di immunosoppressione prima esposti sono in larga parte frutto di ricerche sperimentali non è ancora univocamente stabilita la loro rilevanza in campo umano.

Cortisonici per uso locale

L'applicazione diretta dei cortisonici sulla cute o sulle mucose, allo scopo di ottenere elevate concentrazioni nei tessuti bersaglio e di ridurre gli effetti indesiderati della terapia sistemica, è una pratica terapeutica che segue solo di qualche anno l'introduzione di questi farmaci in terapia e che segna i suoi maggiori successi con l'impiego del cortisolo in campo dermatologico.

Per esercitare i suoi effetti, lo steroide deve attraversare la cute e raggiungere l'epidermide e il derma. Proseguendo il processo di assorbimento, lo steroide entra in circolo e pertanto può provocare gli effetti indesiderati propri della terapia sistemica, la gravità dei quali dipende dalla dose applicata e dalla potenza del composto.

Il cortisolo, la cui molecola è caratterizzata da elevata polarità, attraversa con difficoltà la cute, tanto che spesso è necessario il bendaggio occlusivo.

Un decisivo passo in avanti nella selezione di cortisonici per uso locale si compie con l'osservazione che, in seguito ad applicazione locale, il *triamcinolone acetonide* risulta circa 10 volte più attivo del triamcinolone, mentre i due composti sono equiattivi quando somministrati per via sistemica.

Si comprende allora che la più elevata attività locale del triamcinolone acetonide è dovuta alla sua ridotta polarità rispetto al triamcinolone. Pertanto tutti i cortisonici per uso sistemico possono essere trasformati in agenti per uso locale rendendo lipofila la loro molecola, in genere mediante un'esterificazione in C17, come, ad es., nel caso del betametasone (17-valerato, 17-benzoato, etc.).

Questi composti, presentando un'elevata attività locale, sono impiegati a concentrazioni molto basse, con conseguente riduzione degli effetti sistemici, i quali però non sono del tutto eliminati, poiché questi derivati, una volta entrati in circolo, possono essere riconvertiti nei composti di partenza, attivi per via sistemica, a opera delle numerose esterasi dell'organismo. Si sono quindi cercati dei composti che alla lipofilia accoppiassero la caratteristica di essere praticamente esenti da effetti sistemici. Questo risultato è stato brillantemente raggiunto con la sintesi di composti che, una volta in circolo, sono rapidamente inattivati dal fegato (per es., flumetasone, fluorometolone, medrisone, etc.).

È noto che la biotrasformazione dei cortisonici avviene soprattutto nel fegato e, in misura minore, nel rene. La prima reazione è la riduzione del doppio legame C4-C5, con formazione di idroderivati biologicamente inattivi. Successivamente si ha la riduzione del gruppo chetonico in C3, con formazione di tetraidroderivati, che vengono poi coniugati con ac. glicuronico o con solfato.

Gli esteri glicuronici e solforici sono composti polari, e pertanto idrosolubili, che vengono facilmente escreti per via renale.

La velocità delle reazioni metaboliche sopra descritte, e quindi la biodisponibilità, dei vari cortisonici si differenzia profondamente a seconda che si considerino i cortisonici per uso sistemico o quelli per uso locale. È stato infatti osservato che, dopo somministrazione per via orale, la biodisponibilità di alcuni cortisonici per uso sistemico (cortisolo, prednisolone, desametasone) è pari a circa l'80% di quella riscontrata dopo somministrazione e. v. degli stessi.

Pertanto il primo passaggio attraverso il fegato (*first pass metabolism*) comporta una modesta riduzione (circa il 20%) della biodisponibilità. La situazione si inverte nel caso dei cortisonici per uso locale la cui biodisponibilità, calcolata con gli stessi parametri, risulta pari a circa il 20% di quella riscontrata dopo somministrazione e. v. Nel caso dei cortisonici per uso locale, quindi, il *first pass metabolism* riduce la biodisponibilità di circa l'80%.

I cortisonici per uso sistemico e quelli per uso locale si differenziano anche per quanto riguarda la via di escrezione. I primi, infatti, vengono escreti quasi esclusivamente per via renale e solo in quantità trascurabili attraverso la bile. Al contrario, i cortisonici per uso locale vengono escreti per circa il 50% attraverso la bile. È probabile che l'elevata liposolubilità di questi composti faciliti il loro drenaggio da parte della cellula epatica e il successivo riversamento nella bile.

In questo diverso comportamento farmacocinetico risiede la principale differenza fra corticosteroidi per uso sistemico e quelli per uso locale, che invece sono assolutamente sovrapponibili per quanto concerne le proprietà farmacodinamiche.

La terapia cortisonica locale ha avuto quindi un notevole sviluppo, in tempi recenti, in seguito all'introduzione di derivati rapidamente inattivabili da parte del fegato. Questa loro caratteristica farmacocinetica ne mantiene inalterata l'azione a livello della sede di applicazione, mentre ne riduce drasticamente gli effetti sistemici. La terapia locale si effettua mediante l'applicazione, sulla pelle o sulle mucose, di pomate, creme, gel, lozioni, soluzioni o aerosol. Va comunque notato che esistono in commercio numerose preparazioni per uso locale che contengono cortisonici per uso sistemico. L'uso di questi preparati può esporre il paziente al rischio degli effetti sistemici dei cortisonici.

Bibliografia

Di Rosa M., *Mechanisms of Antiinflammatory Actions of Glucocorticoids*, in Parnham M. J., Brunvels J. eds., *Discoveries in Pharmacology*, 1984, Elsevier, Amsterdam, p. 499.

Harding S. M., *Corticosteroids*, in Buckle D. R., Smith H., *Development of Anti-asthma Drugs*, 1984, Butterworths, London, p. 297.

Jasani M. K., *Anti-inflammatory Steroids: Mode of Action in Rheumatoid Arthritis and Homograft Reaction*, in Vane J. R., Ferreira S. H. eds., *Anti-inflammatory Drugs*, 1979, Springer, Berlin, p. 598.
Parrillo J. E., Fauci A. S., *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 1979, **19**, 201.
Ringold G. M., *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 1985, **25**, 529.

MASSIMO DI ROSA

COTRIMOSSAZOLO: v. TRIMETOPRIM (XV, 481).

COXSACKIOSI [v. vol. IV, col. 1281]

SOMMARIO

Tipi sierologici dei virus coxsackie

Ai 24 sierotipi di coxsackie A e ai 6 sierotipi di coxsackie B, si sono aggiunti altri 5 isolati con caratteristiche simili, ma che, secondo quanto stabilito dal Committee on Nomenclature of Viruses, sono stati classificati come enterovirus 68-72. Recenti ricerche hanno inoltre dimostrato che il sierotipo A23 è identico all'echovirus 9 e quindi il numero totale dei sierotipi è sceso a 29.

L'identificazione del tipo di virus coxsackie può oggi essere fatta mediante reazioni di neutralizzazione, fissazione del complemento e più recentemente ELISA, utilizzando anche anticorpi monoclonali che permettono di rivelare varianti antigeniche nell'ambito del medesimo tipo. È possibile che queste differenze rispecchino diversi gradi di patogenicità. Sono state inoltre descritte varianti diabetogeniche e non diabetogeniche del tipo B4 e varianti miocarditiche e non miocarditiche del tipo B3.

Struttura e replicazione dei virus coxsackie

Il genoma di vari virus coxsackie è stato recentemente clonato e l'analisi dettagliata delle sequenze nucleotidiche ha rivelato un'organizzazione molto simile a quella dei poliovirus. Si tratta di una molecola di RNA a singola elica, lunga circa 7400 nucleotidi, infettiva, e perciò con polarità positiva. Come in altri picornavirus (v.), c'è una proteina legata covalentemente all'estremo 5' della molecola di RNA genomico (VPg), mentre l'estremo 3' è poliadenilato. Circa il 10% del genoma (i primi 740 nucleotidi a partire dall'estremo 5' e gli ultimi 98 nucleotidi prima dell'estremo 3') non codifica per alcuna proteina; a partire dal codone di inizio (AUG), vi è una lunga sequenza codificante per una poliproteina lunga circa 2200 aminoacidi (fig. 1).

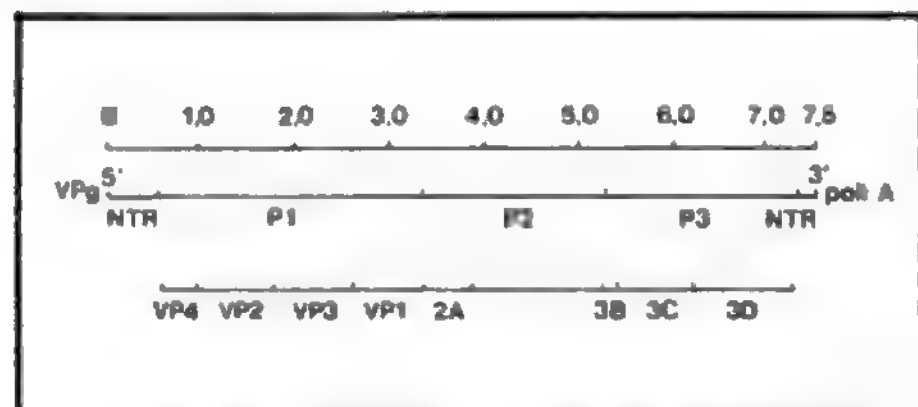



Fig. 1. Diagramma schematico del genoma dei virus coxsackie. In alto è mostrata la scala in kd; al centro sono indicate le sequenze corrispondenti ai 3 gruppi polipeptidici che originano dai primi tagli proteolitici (P1, P2, P3), mentre la sigla NTR indica le sequenze non tradotte; in basso è rappresentata la mappa completa delle proteine virus-codificate identificate finora: VP1, VP2, VP3, VP4 = proteine virioniche; 2A = proteasi; 3B = VPg (RNA genomico); 3C = proteasi; 3D = RNA polimerasi virale.

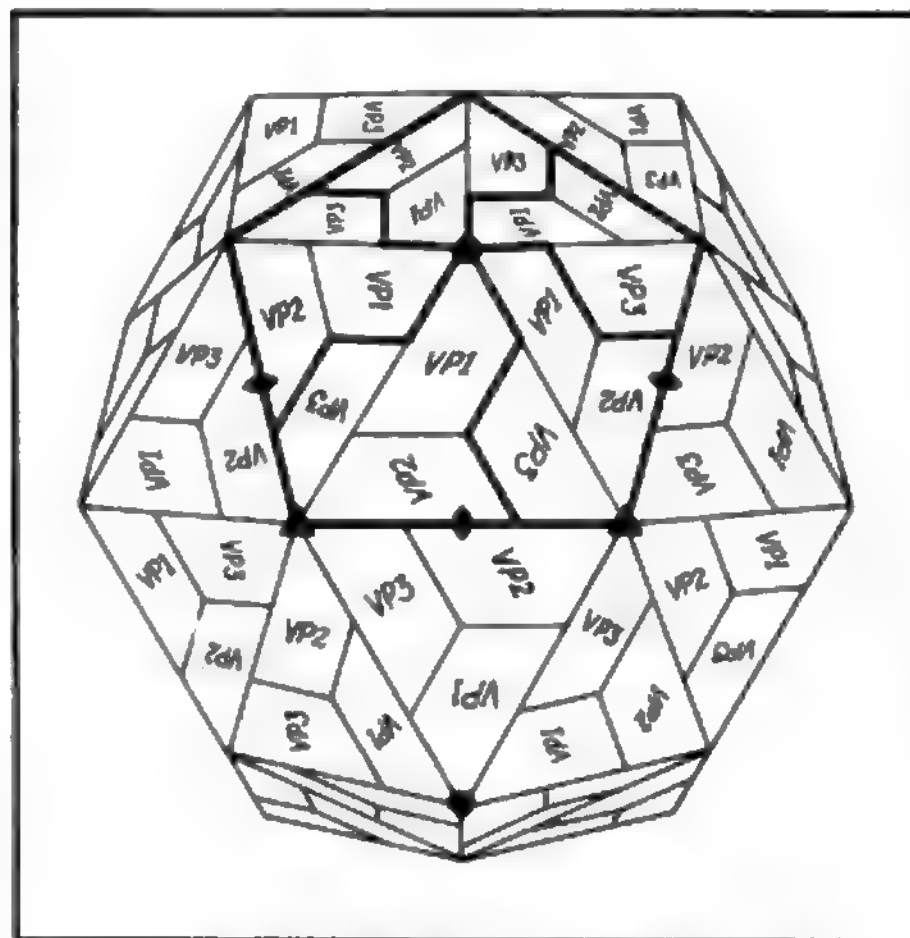



Fig. 2. Modello tridimensionale di un virus coxsackie. Sono indicati con la linea spessa i cinque protomeri costituiti da VP1, VP2 e VP3 e il pentamero corrispondente. La proteina VP4 è interna. (*Da «The Molecular basis of virus replication», Plenum Press, 1987*).

I virioni contengono, oltre alla VPg, 4 proteine capsidiche (VP1, VP2, VP3 e VP4). L'organizzazione molecolare dei virus coxsackie è molto simile a quella dei poliovirus, di cui recentemente è stata completamente delucidata la struttura tridimensionale (fig. 2). Il capside virale è composto da 60 protomeri identici, riuniti in 12 gruppi di 5. Ciascun protomero è costituito dai 4 peptidi strutturali (VP1, VP2, VP3 e VP4). Intorno a ciascun vertice dell'icosaedro corre un solco profondo 25 Å, delimitato da VP1 da una parte e da VP2 + VP3 dall'altra, che si pensa sia il sito virale che interagisce con il recettore cellulare. Tale solco è inaccessibile agli anticorpi, per cui sfugge alla pressione selettiva immunitaria, permettendo al virione di conservare la sua specificità di legame con la cellula ospite.

I recettori cellulari, geneticamente determinati dall'ospite, sono importantissimi nel determinare il tropismo, e di conseguenza il potere patogeno, virale. Le cellule HeLa posseggono circa 500.000 recettori per i virus coxsackie B, attualmente isolati e caratterizzati come glicoproteine.

Dopo l'interazione con il recettore cellulare, le particelle virali sono internalizzate in vescicole, che si fondono con vescicole intracellulari per formare un endosoma entro cui il virione viene decapsidato, secondo un processo che è completato solo a pH acido.

Successivamente, l'RNA virale viene tradotto in una poliproteina che viene successivamente scomposta, per azione di enzimi proteolitici, in proteine strutturali e non strutturali.

Si forma così una serie di prodotti intermedi secondo uno schema molto caratteristico: *a*) una prima serie di tagli, operati sulla catena nascente, genera 3 grossi peptidi: P1, P2 e P3; *b*) successivamente da P1 si producono le 4 pro-

teine strutturali, VP1, VP2, VP3 e VP4; *c*) da P2 si formano la proteasi responsabile del primo taglio (2A) e altri 2 peptidi non ancora ben definiti; *d*) da P3 si formano la polimerasi virale (3D), una proteasi responsabile delle attività proteolitiche successive (3C) e la proteina VPg (3B) (cfr. fig. 1).

Nelle cellule infettate dai virus coxsackie, e dalla maggior parte dei picornavirus, un efficiente meccanismo discriminatorio permette solo la traduzione degli RNA messaggeri virali, mentre gli RNA messaggeri cellulari, benché non degradati, non vengono tradotti. Sembra che la discriminazione avvenga tramite l'inattivazione di una proteina indispensabile per il riconoscimento degli estremi 5' delle molecole di RNA, in modo da favorire la traduzione dell'RNA virale a scapito degli mRNA cellulari.

L'RNA virale neosintetizzato si trova legato a strutture di membrana (complesso di replicazione, RC) a partire da 1 h dopo l'infezione. Sono presenti 3 specie di RNA virale: *a*) RNA a singola elica, identico all'RNA virionico; *b*) forma replicativa, costituita da una catena completa di RNA a doppia elica; *c*) intermedio di replicazione (IR), costituito da una catena di RNA a polarità negativa legata a molte copie di RNA complementare a singola elica nascente, di lunghezza variabile. L'RNA negativo non si trova mai libero nella cellula.

Bibliografia

Bowles N., Richardson P. *et al.*, *Lancet*, 1986, **1**, 1120.
Crowell R. L., Landau B. J., *Receptors in the Initiation of Picornavirus Infections*, in Fraenkel-Conrat H., Wagner R. R. eds., *Comprehensive Virology*, vol. 18, 1983, Plenum, New York, p. 1.
Friedman H., Bendinelli M. *Coxsackieviruses - A General Update*, 1988, Plenum, New York.
Gauntt C., Jones D. *et al.*, *J. Med. Virol.*, 1984, **14**, 341.
Huber S. A., Job L. P., *Infect. Immun.*, 1983, **39**, 1419.
Jenson A., Rosenberg H., *Prog. Med. Virol.*, 1984, **29**, 197.
Kandolf R., Hofschneider P., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1985, **82**, 4818.
Lindberg A. M., Stalhandske P. O. K., Pettersson U., *Virology*, 1987, **156**, 50.
Mapoles J., Krah D., Crowell R., *J. Virol.*, 1985, **55**, 560.
Melnick J. L., *Intervirology*, 1983, **20**, 61.
Perez-Bercoff R., *Picornaviruses at the Molecular Level*, in Perez-Bercoff R., *The Molecular Basis of Viral Replication*, 1987, Plenum, New York.
Prabhakar B., Haspel M. V. *et al.*, *Nature*, 1982, **300**, 374.
Rueckert R. R., *Picornaviruses and Their Replication*, in Fields B. N. *et al.* eds., *Virology*, 1985, Raven, New York, p. 705.
Webb S. R., Kearse K. P. *et al.*, *J. Med. Virol.*, 1986, **20**, 9.

MARIA ROSARIA CAPOBIANCHI E FERDINANDO DIANZANI

Forme cliniche da virus coxsackie

Come già detto sono stati evidenziati fino a oggi *29 tipi sierologici* di virus coxsackie, dei quali 23 appartenenti al *gruppo A* (A1-A22, A24; il sierotipo A23 è l'echovirus 9) e 6 al *gruppo B* (B1-B6). Le *forme cliniche* di cui è stata accertata la possibile etiologia da virus coxsackie sono riportate nella tab. I.

Di molte di queste forme morbose possono essere agenti etiologici, oltre ai virus coxsackie, anche altri enterovirus (ad es.: *malattia respiratoria* della quale possono essere responsabili anche tipi diversi di *virus ECHO*; «*hand-foot and mouth disease*» provocata anche dal cosiddetto «*enterovirus 71*», etc.). Di seguito riportiamo alcune fra le malattie associate a infezione da virus coxsackie identificate o rivelatesi particolarmente frequenti nell'ultimo decennio.

Malattie oculari

Si tratta principalmente di una forma di *congiuntivite acuta* di gravità variabile. In Europa ove, al contrario, si sono sviluppate epidemie di questa stessa forma clinica provocate da altri enterovirus (*echovirus tipo 7* in Svezia; Sandelin *et al.*, 1977), sono stati segnalati soltanto casi sporadici da virus coxsackie B2. In Oriente, invece, si sono sviluppate importanti epidemie nel decennio '70: a Singapore nel 1970 (60.000 casi) (Lim e Yin-Murphy, 1971; Mirkovic *et al.*, 1974), a Hong-Kong nel 1971 (Yin-Murphy, 1973 e 1984), a Singapore nel 1975 (Yin-Murphy, 1977), a Hong-Kong 1975 (Chang *et al.*, 1977) e in India fra il 1971 e il 1975 (Christopher *et al.*, 1977 e 1982). Agente etiologico di tutte queste epidemie è risultata una variante del tipo A24.

TAB. I. FORME CLINICHE CON POSSIBILE ETIOLOGIA DA VIRUS COXSACKIE

	Tipi sierologici responsabili
Gruppo A	
Herpangina	2-6, 8, 10
Faringite linfatica acuta o nodulare	10
Meningite asettica	2, 4, 7, 9, 10
Sindrome paralitica	7, 9
Esantema	4-6, 9, 16
«Hand-foot and mouth disease»	5, 10, 16
Polmonite neonatale	9, 16
Raffreddore	21, 24
Epatite	4, 9
Diarrea infantile	18, 20-22, 24
Congiuntivite emorragica acuta	24
Gruppo B	
Pleurodinia (sindrome di *Bornholm*)	1-5
Meningite asettica	1-6
Sindrome paralitica	2-5
Infezione generalizzata grave dei neonati con meningoencefalite e miocardite	1-5
Pericardite, miocardite	1-5
Infezione delle alte vie respiratorie, polmonite	4, 5
Esantema	5
Epatite	5
Malattia febbrile indifferenziata	1-6

Il quadro clinico era quello di una congiuntivite di varia gravità e talvolta, seppure in una minoranza di casi, con emorragie sottocongiuntivali. La guarigione si è completata in 1-2 settimane. Soltanto in casi rari sono residuati per qualche tempo disturbi visivi e dolori al cingolo scapolare con irradiazione lungo le braccia (Christopher *et al.*, 1982). La rarità delle complicazioni neurologiche nelle congiuntiviti da virus coxsackie A24 contrasta con la singolare frequenza registrata in quelle da *enterovirus 71*. All'isolamento del virus da tamponi e spazzolati congiuntivali e da tamponi faringei si è accompagnato l'accertamento di un movimento anticorpale specifico, seppure con titoli bassi o addirittura non determinabili (Yin-Murphy, 1972; Cogate *et al.*, 1978).

Miocardio- pericardiopatie

La conoscenza delle affezioni miocardiche e pericardiche indotte dai virus coxsackie si è approfondita negli ultimi anni grazie a una serie nutrita di ricerche clinicoepidemiologiche e sperimentali. Se infatti i virus coxsackie gruppo B sono noti da tempo per la provata capacità di indurre la *miocardite neonatale*, gravissima e quasi sempre mortale, negli ultimi anni si è fatta strada la convinzione che entrambi i gruppi, A e B, possano provocare miocardite e/o pericardite negli adolescenti e negli adulti (Landsdown, 1978; Woodruff, 1980; Lerner, 1981; Schild *et al.*, 1987).

I rapporti fra cardiopatie e virus coxsackie sono stati con-

fermati da ricerche di immunofluorescenza e con anticorpi marcati con ferritina e perossidasi. È stato così accertato che circa il 5% di tutti i casi sintomatici da virus coxsackie comportano lo sviluppo di cardiopatia: il virus può localizzarsi tanto nel miocardio quanto nell'endocardio o nel pericardio, oppure in tutte tre le strutture. Miocardiopatie acute sono state così attribuite con certezza a virus coxsackie A4, A14, A16 e B1-B5.

Il miocardiotropismo dei virus coxsackie ha però ricevuto la più probativa delle conferme in ricerche sperimentali. Scimmie infettate con virus tipo B4 hanno sviluppato una pancardite con un quadro patologico sorprendentemente simile a quello della cardiopatia reumatica. Negli animali da esperimento la gravità della miocardiopatia virale acuta è esaltata dall'idrocortisone, dal consumo di alcol, dalla gravidanza e dall'iponutrizione ed è più marcata nei maschi che nelle femmine. Anche nell'uomo tutti questi fattori possono influenzare la gravità della malattia (cfr. Melnick, 1985). Fra tutti, però, massima importanza sembra spettare allo sforzo fisico. Sono risultati assai significative sotto quest'aspetto le ricerche di Reyes *et al.* (1981) i quali, in topi adulti infettati con virus coxsackie B3 hanno rilevato un'elevata letalità, accentuata dallo sforzo fisico strenuo. In tutti gli animali è stata registrata necrosi delle fibre muscolari a focolai o diffusa, con formazione di cicatrici impregnate di calcio, ipertrofia atriale e persistenza di trombi. Queste lesioni prevalevano nel ventricolo sinistro e nel setto interventricolare, particolarmente in corrispondenza della giunzione atrioventricolare, e soprattutto negli animali sottoposti a sforzo fisico particolarmente intenso.

Altre ricerche, fondate sull'impiego di tecniche di immunofluorescenza e di anticorpi marcati con ferritina e perossidasi, hanno confermato la possibilità di persistenza dell'antigene virale nel tessuto danneggiato dopo cardite acuta da virus coxsackie gruppo B. L'antigene era presente, oltreché nel tessuto cardiaco danneggiato, anche in altri tessuti (Burch *et al.*, 1974) e quindi anche nell'intero sistema cardiovascolare. Inoltre, ricerche su topi svezzati infettati con virus coxsackie B3 sembrano suffragare l'ipotesi che alla flogosi persistente osservata dopo l'infezione con questo virus sia sotteso un meccanismo immunopatologico (Wilson *et al.*, 1969), rapportabile a sua volta all'azione citotossica svolta dai linfociti T di origine timica sulle cellule cardiache infettate dal virus (Wong *et al.*, 1977). La perpetuazione della miocardionecrosi sarebbe allora frutto dell'attività dei linfociti sensibilizzati.

La parte svolta dal timo al proposito è stata studiata nelle infezioni da virus coxsackie B3 in topi timo-privi («nude mice») e in topi in possesso del timo (Schnurr *et al.*, 1984). Questi animali [topi N:NIH(S)II *nu/nu* e *+/nu*] sono dotati di un gene di immunodeficienza X-dipendente che condiziona un difetto funzionale dei linfociti B, T-indipendenti. Di questi topi, alcuni possiedono il timo (*+/nu*) e altri ne sono privi (*nu/nu*). È stato dimostrato che i secondi non sono in grado di eliminare efficacemente il virus dal miocardio nel quale l'infezione può pertanto persistere a lungo (fino a 94 giorni dopo l'inoculazione), associata alla presenza di lesioni istopatologiche e ad aumentata letalità. I topi dotati di timo, al contrario, sono capaci di eliminare il virus (funzione mediata evidentemente dalle cellule T poiché tutti indistintamente questi animali hanno linfociti B con funzione difettosa) e in essi l'infezione non si mantiene più di 14 giorni: tuttavia, in alcuni l'esame istologico rivela la persistenza di un processo flogistico miocardico. Se ne deve dedurre che il virus coxsackie B3 può provocare lo sviluppo di lesioni miocardiche mediante almeno due meccanismi, correlati rispettivamente alla funzione globale del timo e alla persistenza del virus. L'importanza della parte svolta dai T-linfociti citotossici nello sviluppo delle lesioni miocardiche conseguenti all'infezione da virus coxsackie B3 è stata confermata dalle ricerche di Woodruff e Woodruff (1971) e di Paque *et al.* (1981). Un significato particolare assumono anche i risultati delle ricerche di Bendinelli *et al.* (1982) i quali, in topi infettati con virus coxsackie B3, hanno osservato due importanti alterazioni degli immunociti: compromissione della funzione dei macrofagi e attivazione dei linfociti T «suppressor».

La possibilità, già adombrata in passato (Wilson *et al.*, 1969), che i virus coxsackie danneggino il cuore nell'ambito di una reazione autoimmune è stata oggetto di verifiche sperimentali recenti (Maisch *et al.*, 1982; Wolfgram *et al.*, 1985) che hanno dimostrato la comparsa di anticorpi antimiocardio, tanto nel topo quanto nell'uomo, dopo infezione da virus coxsackie gruppo B. Vi è ovviamente il dubbio che questi anticorpi si formino secondariamente o che siano anticorpi antivirali capaci di interreagire con miocardio normale. La seconda ipotesi sembra trovare conferma nei risultati delle ricerche di Notkins *et al.* (1984).

Sebbene non tutte le osservazioni cliniche dirette ad accertare la responsabilità dei virus coxsackie nei confronti delle miocardiopatie dell'adulto siano convincenti (ad es., quella di Lau [1983] in un gruppo di 910 cardiopatici), è ormai ampiamente provato che questi virus possono essere causa di miocardio-pericardite anche nell'adulto. I segni clinici della cardiopatia sono per lo più preceduti, in questi pazienti, da flogosi delle vie aeree superiori (*sindrome pseudoinfluenzale*) o dell'apparato gastroenterico. Ma, in generale, i segni clinici della cardiopatia acuta non si sviluppano prima di 8-10 giorni. Il quadro clinico iniziale può mimare quello di una pericardite, di un'insufficienza coronarica o di un'insufficienza cardiaca progressiva. Altre volte prevale una sintomatologia anodina (febbre, mialgie, cefalea) e l'interessamento cardiaco viene rivelato soltanto dalle tipiche alterazioni elettrocardiografiche. Il sintomo più comune è il *dolore precordiale*, con l'eccezione dei casi senza interessamento pericardico, nei quali manca. L'accompagnano *tachicardia*, *disturbi della formazione e della conduzione dell'eccitamento*, *soffi* e *sfregamenti*. Il profilo cardiaco è dilatato in conseguenza sia della dilatazione ventricolare sia della presenza di versamento. Anche nell'adulto, come nel neonato, possono manifestarsi segni di malattia sistemica: *meningite*, *pleurodinia*, *linfosplenomegalia*, *epatite*.

Infezioni croniche in immunodepressi

Gli immunodepressi, particolarmente i bambini, sono assai suscettibili alle infezioni da virus, delle quali riescono difficilmente a liberarsi. Sono così note infezioni persistenti del S.N.C., sindromi «pseudo-dermatomiositiche» e miocarditi da *virus ECHO* (Lederman e Winkelstein, 1985; McKinney *et al.*, 1987), encefaliti morbillose e infezioni croniche sintomatiche da *rotavirus*. La casistica relativa alle infezioni da virus coxsackie in questi pazienti non è abbondante ma i pochi casi descritti sono molto significativi. Fra questi casi figurano quelli di infezioni da sierotipo A1 associate a *diarrea* in pazienti immunodepressi a seguito di trapianti di midollo (Townsend *et al.*, 1982). È da notare, a questo proposito, che la diarrea non di rado accusata da questi pazienti viene di solito erroneamente considerata espressione di una reazione *graft versus host*. È pertanto necessario che in questi pazienti la diagnosi venga suffragata anche da una ricerca virologica atta a evidenziare un'infezione eventuale da parte di questi virus. Escrezione prolungata di virus coxsackie gruppo A con le feci è stata documentata in bambini con agammaglobulinemia congenita a seguito di infezioni manifestatesi con polmonite e arresto di sviluppo (Johnson *et al.*, 1982).

Soprattutto importanti appaiono, tanto sotto il profilo clinico quanto sotto quello dottrinale, le *meningoencefaliti croniche* da virus coxsackie di entrambi i gruppi descritte in

pazienti con agammaglobulinemia congenita (Cooper *et al.*, 1983; McKinney *et al.*, 1987; O'Neil *et al.*, 1988) e con immunodeficienza comune variabile (Gewurtz *et al.*, 1985). Soprattutto interessante il caso (un bambino agammaglobulinemico di 4 mesi con meningoencefalite cronica) descritto da O'Neil *et al.* (1988). Dalle feci e dal liquor di questo paziente furono infatti isolati in più riprese un virus coxsackie A15 fino all'età di 50 mesi e un virus coxsackie A4 in seguito. L'interesse del caso sta soprattutto nella dimostrazione, attraverso lo studio delle modificazioni della mappa dei RNA-oligonucleotidi, della persistente capacità di questo paziente agammaglobulinemico di esercitare una pressione selettiva sufficiente a indurre modificazioni del genoma virale con la stessa velocità con cui queste si producono in un singolo ceppo virale in seguito al passaggio attraverso un gran numero di soggetti immunocompetenti. Resta inspiegabile perché alla capacità di esercitare questa pressione selettiva non si accompagni quella di eliminare il virus dall'apparato gastroenterico e dal S.N.C. Ugualmente inspiegabile, nel caso specifico, è il subentrare di infezione da parte di un secondo tipo sierologico (A4) proprio nel corso di trattamento con un preparato di immunoglobuline con titolo elevato (1:1280) di anticorpi neutralizzanti specifici per questo sierotipo.

Il quadro clinico di queste meningoencefaliti croniche può essere vario in rapporto con la diversa estensione e distribuzione delle lesioni. *Modificazioni della personalità* e *arresto dello sviluppo psichico e fisico* sono di solito le prime e più appariscenti manifestazioni. Si accompagnano, con varia frequenza e associazione, *ipotrofia muscolare*, *comparsa di riflessi patologici* (Babinski), *coreoatetosi*, *spasticità*, *iperreflessia*.

Bibliografia

Burch G. E., Shewey L. L., Harb J. M., *Am. Heart J.*, 1974, **88**, 634.
Chang W. K. *et al.*, *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health*, 1977, **8**, 1.
Christopher S. *et al.*, *Indian J. Med. Res.*, 1977, **65**, 593.
Christopher S. *et al.*, *J. Infect. Dis.*, 1982, **146**, 16.
Cogate S. S. *et al.*, *J. Indian Med. Assoc.*, 1978, **70**, 34.
Cooper J. B. *et al.*, *Am. J. Dis. Child.*, 1983, **137**, 82.
Gewurtz A. *et al.*, *Ann. Allergy*, 1985, **55**, 272.
Johnson J. P. *et al.*, *J. Infect. Dis.*, 1982, **146**, 712.
Landsdown A. B. J. *et al.*, *Prog. Med. Virol.*, 1978, **24**, 70.
Lau R. C. H., *J. Med. Virol.*, 1983, **11**, 131.
Lederman H. M., Winkelstein J. A., *Medicine*, 1985, **64**, 145.
Lerner A. M., in Braude A. I., *International Textbook of Medicine*, 1981, Saunders, Philadelphia, p. 1520.
Lim K. H., Yin-Murphy M., *Singapore Med. J.*, 1971, **12**, 247.
Maisch B. *et al.*, *Clin. Exp. Immunol.*, 1982, **48**, 533.
McKinney R. E., Katz S. L., Wilfert C. M., *Rev. Infect. Dis.*, 1987, **9**, 334.
Melnick J. L., *Enteroviruses: Polioviruses, Coxsackieviruses, Echoviruses and Newer Enteroviruses*, in Fields B. N. *et al.* eds., *Virology*, 1985, Raven, New York, p. 739.
Mirkovic R. R., Schmidt N. J. *et al.*, *Intervirology*, 1974, **4**, 119.
Notkins A. L., Onodera T., Prabhakar B. S., in Notkins A. L., Oldstone M. B. A. eds., *Concepts in Viral Pathogenesis*, 1984, Springer, New York, p. 210.
O'Neil K. M. *et al.*, *J. Infect. Dis.*, 1988, **157**, 183.
Paque R. E., Gaun C. J., Nealon T. J., *Infect. Immunol.*, 1981, **31**, 470.
Reyes M. P. *et al.*, *J. Infect. Dis.*, 1981, **144**, 232.
Sandelin K., Tuomyoia M., Erkkila H., *Scand. J. Infect. Dis.*, 1977, **9**, 71.
Schild G. C., Minor P. D., Magrath D. I., in Zuckerman A. J. *et al.* eds., *Principles and Practice of Clinical Virology*, 1987, Wiley, p. 371.
Schnurr D. P., Cao Y., Schmidt N. J., *J. Gen. Virol.*, 1984, **65**, 1197.
Townsend T. R. *et al.*, *Lancet*, 1982, **1**, 820.
Wilson F. M. *et al.*, *Am. J. Pathol.*, 1969, **55**, 253.
Wolfgram L. J., Beisel K. W., Rose N. R., *J. Exp. Med.*, 1985, **161**, 1112.
Wong C. Y., Woodruff J. J., Woodruff J. F., *J. Immunol.*, 1977, **118**, 1165.
Woodruff J. F., *Am. J. Pathol.*, 1980, **101**, 427.
Woodruff J. F., Woodruff J. J., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1971, **68**, 2108.
Yin-Murphy M., *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health*, 1972, **3**, 303.
Yin-Murphy M., *Lancet*, 1973, **1**, 545.
Yin-Murphy M., *Prog. Med. Virol.*, 1984, **29**, 23.
Yin-Murphy M., Lim K. H., *Lancet*, 1972, **2**, 857.

PAOLO GIOANNINI

CRACK: V. COCAINISMO*; TOSSICOMANIE (XV, 101).

CRANIO [v. vol. IV, col. 1327]

ANATOMIA MEDIANTE TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA E RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE

Tomografia assiale computerizzata

Con l'installazione del primo apparecchio di tomografia computerizzata (TC) a raggi X all'Atkinson Morley Hospital di Wimbledon presso Londra (1971), lo studio per immagini del cranio e del S.N.C. ha subito una straordinaria evoluzione.

Fino ad allora, infatti, era stato possibile visualizzare gli spazi liquorali, iniettando nel loro interno mezzi di contrasto gassosi od opachi (pneumoencefalografia, ventricolografia, mielografia), e il sistema vascolare cerebrale e spinale tramite iniezione di mezzo di contrasto nel sistema arterioso (angiografia).

Con la TC fu possibile visualizzare in maniera atraumatica non solo gli spazi liquorali, ma anche il parenchima cerebrale. La tomografia computerizzata utilizza i raggi X come elemento fisico atto a investigare la materia. Già precedentemente l'esposizione del corpo umano a raggi X opportunamente orientati, e l'assorbimento degli stessi da parte dei vari tessuti in maniera differenziata, permetteva di impressionare una pellicola fotografica risultandone una immagine di radiografia convenzionale.

Una evoluzione del sistema suddetto era già stata rappresentata dalla tomografia convenzionale a raggi X, dove veniva risolto il problema della sovrapposizione radiografica delle strutture adiacenti a quelle da esaminare. Veniva così a essere selezionato un solo piano della sezione da esaminare; i piani non selezionati però risultavano essere fattori degradanti l'immagine ottenuta.

Nella tomografia computerizzata vengono utilizzati i valori di assorbimento di un fascio di raggi X dopo che ha

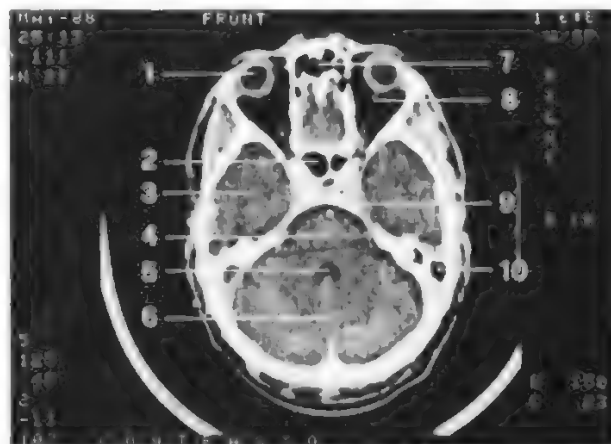



Fig. 1. TC. Tomogramma assiale a livello del ponte (con m.d.c.): 1) globo oculare; 2) seno sfenoidale; 3) lobo temporale; 4) ponte; 5) IV ventricolo; 6) cervelletto; 7) seno etmoidale; 8) nervo ottico; 9) arteria basilare; 10) celle mastoidee dell'osso temporale.

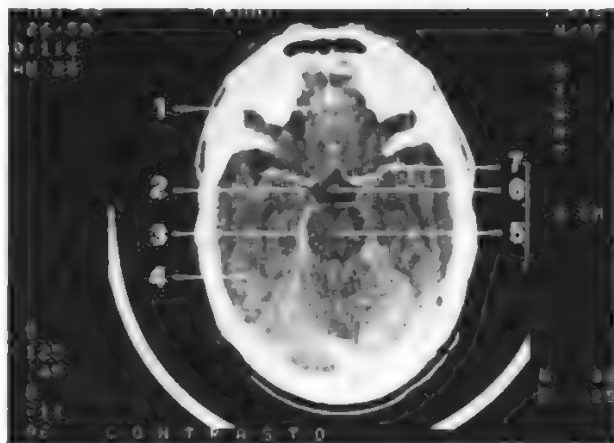



Fig. 2. TC. Tomogramma assiale a livello del mesencefalo (con m.d.c.): 1) lobo frontale; 2) arteria comunicante posteriore; 3) arteria cerebrale posteriore; 4) lobo temporale; 5) mesencefalo; 6) cisterna chiasmatica; 7) arteria cerebrale media.

attraversato una specifica porzione del corpo umano (v. TOMOGRAFIA ASSIALE COMPUTERIZZATA). Il parenchima cerebrale viene a essere così scomposto in una serie di piccoli cubi di materia (*voxels*), ognuno dei quali ha un valore di assorbimento differenziato. Ogni valore corrisponde a un tono di una scala di grigi nella quale, ai valori di massimo assorbimento viene assegnato il bianco (osso) e ai valori di minimo assorbimento il nero (liquor, grasso). (Latchaw, 1985)

Con il passare del tempo la metodica ha subito una evoluzione, migliorando la definizione dell'immagine ed abbreviando i tempi di esecuzione. Attualmente è possibile ottenere immagini dettagliate sui piani assiali, coronali e con successive ricostruzioni sui piani sagittali. Limitazioni nella visualizzazione del dettaglio anatomico permangono in particolare a livello delle strutture della fossa cranica posteriore e dei tessuti molli contenuti nel canale vertebrale, a causa degli artefatti dovuti alla presenza di tessuto osseo adiacente. Con la TC è possibile ottenere un ottimo dettaglio anatomico delle strutture ossee del c.

Nelle figg. 1-8 sono riportati esempi di impiego TC nello studio della struttura del S.N.C.

Tomografia a risonanza magnetica nucleare

Negli ultimi anni, alla TC si è affiancata per lo studio del S.N.C. una nuova metodica diagnostica: la tomografia a risonanza magnetica nucleare (RMN) (Brandt-Zawadzki e Norman, 1987; Daniels *et al.*, 1987; Pomeranz, 1989); (v. TOMOGRAFIA A RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE).

Il principio fisico utilizzato non è più quello dell'assorbimento differenziato di radiazioni ionizzanti da parte dei

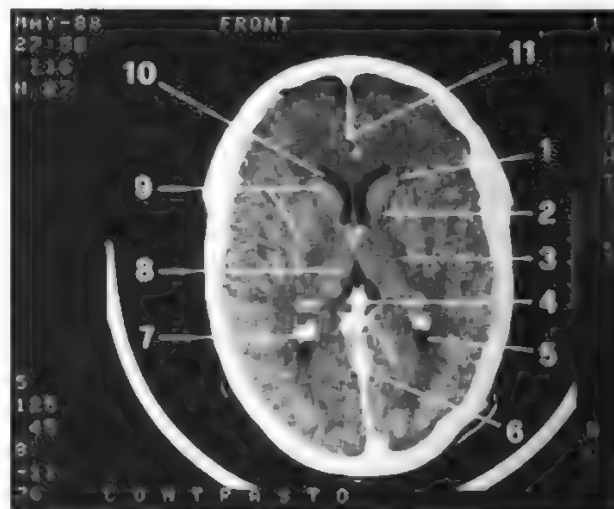



Fig. 4. TC. Tomogramma assiale condotto a livello del trigono ventricolare (con m.d.c.): 1) braccio anteriore della capsula interna; 2) ginocchio della capsula interna; 3) braccio posteriore della capsula interna; 4) vena di galeno; 5) trigono ventricolare; 6) seno retto; 7) plessi corioidei dei ventricoli laterali; 8) talamo; 9) nuclei della base (nucleo caudato, *putamen*); 10) corno frontale del ventricolo laterale.

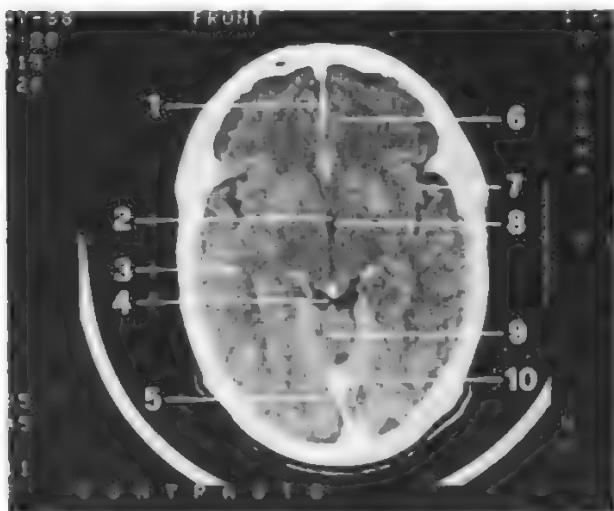



Fig. 3. TC. Tomogramma assiale a livello del III ventricolo (con m.d.c.): 1) falce cerebrale; 2) III ventricolo; 3) lobo temporale; 4) cisterna perimesencefalica; 5) lobo occipitale; 6) lobo frontale; 7) cisterna silviana; 8) ipotalamo; 9) verme cerebellare; 10) seno retto.

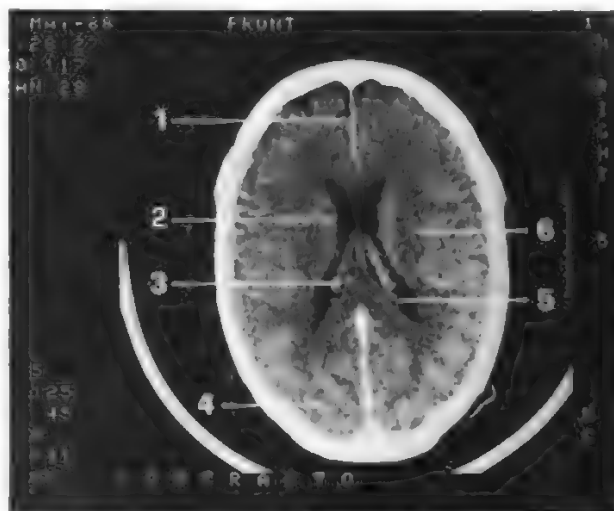



Fig. 5. TC. Tomogramma assiale a livello del corpo dei ventricoli laterali (con m.d.c.): 1) falce cerebrale; 2) corpo del ventricolo laterale; 3) plessi corioidei dei ventricoli laterali; 4) lobo occipitale; 5) ventricolo laterale, cella media parte posteriore; 6) corona radiata.

Fig. 6. TC. Tomogramma assiale a livello della corteccia cerebrale (inferiore) (con m.d.c.): 1) centro semiovale; 2) seno sagittale superiore; 3) corpo del ventricolo laterale.

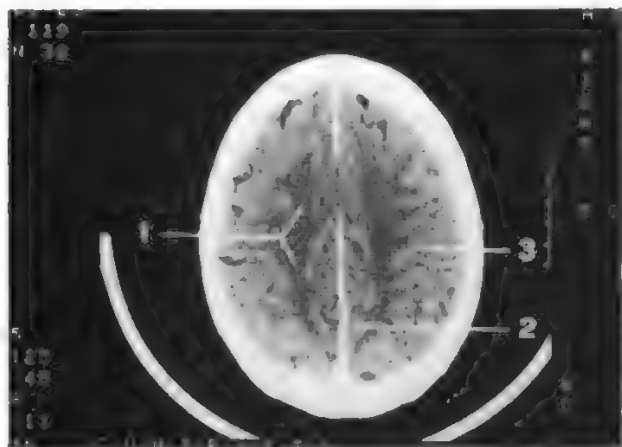



Fig. 7. TC. Tomogramma assiale a livello della corteccia cerebrale (media) (con m.d.c.): 1) centro semiovale; 2) scissura interemisferica e grande falce cerebrale; 3) lobo parietale.

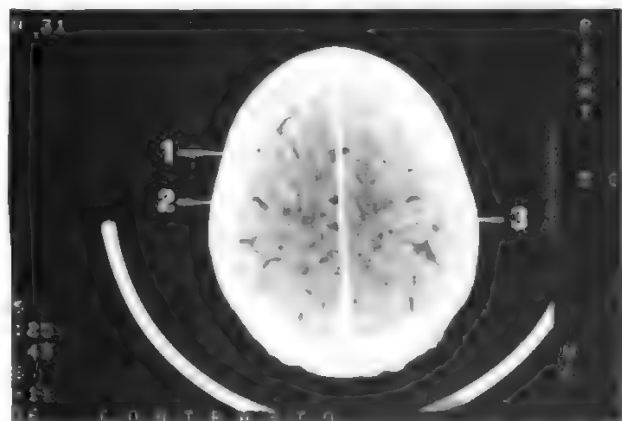



Fig. 8. TC. Tomogramma assiale a livello della corteccia cerebrale (superiore) (con m.d.c.): 1-2) solchi e spazi subaracnoidei del mantello; 3) lobo parietale.

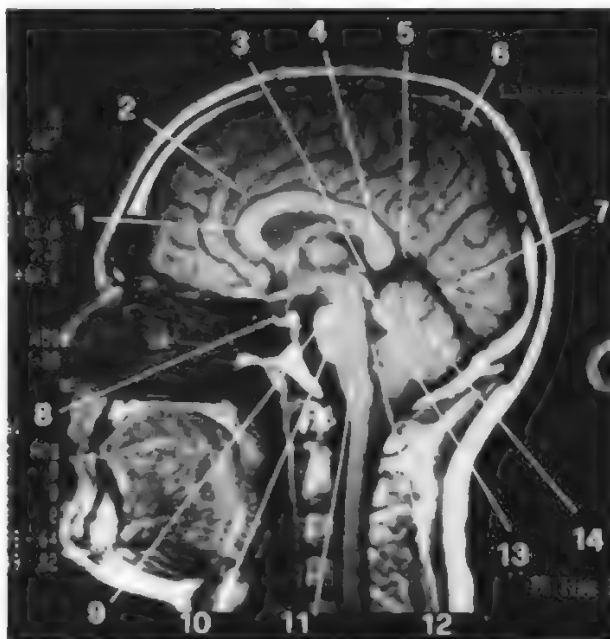



Fig. 9. RMN. Tomogramma sagittale mediano T_1: 1) ginocchio corpo calloso; 2) giro cingolato; 3) vena cerebrale interna; 4) splenio corpo calloso; 5) vena di galeno; 6) solchi; 7) seno retto; 8) ipofisi; 9) mesencefalo; 10) ponte; 11) medulla; 12) IV ventricolo; 13) piatto quadrigemello; 14) cervelletto.

Fig. 10. RMN. Tomogramma assiale a livello del ponte (TR: 360 TE: 30; per il loro significato, cfr. nota in fig. 8 di TOMOGRAFIA A RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE [XIV, 2432]): 1) giro paraippocampale; 2) ponte; 3) emisfero cerebellare; 4) IV ventricolo; 5) peduncolo cerebellare medio; 6) rocca petrosa; 7) lobo temporale.

tessuti da esaminare, ma quello della proprietà degli atomi dotati di un momento magnetico (quali ad es. gli atomi di H) di assorbire e successivamente cedere energia, se sottoposti a variazioni di un campo magnetico stabile in cui siano stati immersi.

Il corpo umano è composto per più del 65% di acqua e quindi di atomi di idrogeno (H). Tali atomi risultano essere nei vari tessuti ubiquitari, sia liberi sia legati ad altre molecole.

Le unità RMN attualmente usate in diagnostica studiano le reazioni fisiche dei protoni degli atomi di idrogeno e sono costituite da un campo magnetico stabile longitudinale (campo magnetico principale) e da un altro temporaneo generato da un impulso a radiofrequenza (RF) perpendicolare al primo (campo magnetico secondario). Non appena il paziente viene disposto nell'unità RMN i protoni di

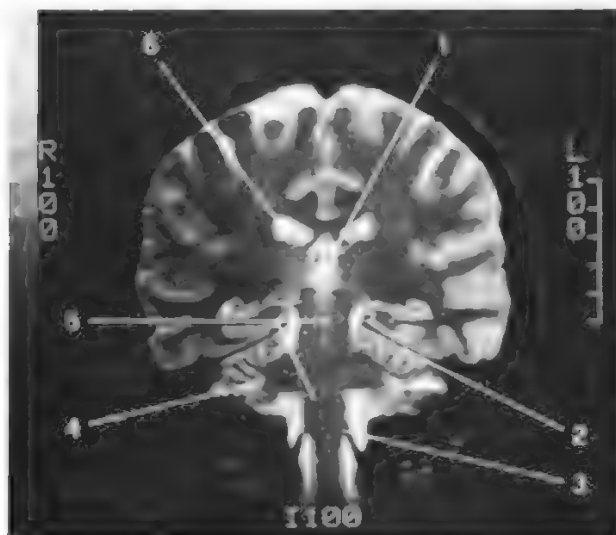



Fig. 11. RMN. Tomogramma coronale a livello della parte posteriore dei ventricoli laterali (TR 3000 TE 80): 1) III ventricolo; 2) tentorio cerebellare; 3) arteria vertebrale; 4) emisfero cerebellare; 5) tronco; 6) ventricolo laterale.

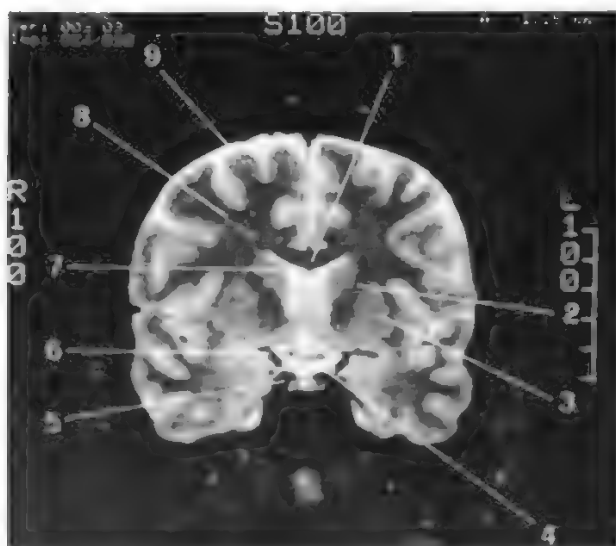



Fig. 12. RMN. Tomogramma coronale a livello della parte anteriore delle celle medie dei ventricoli laterali (TR 3000 TE 80): 1) corpo calloso; 2) capsula interna; 3) *putamen*; 4) cisterna chiasmatica; 5) sifone carotideo; 6) tratto sovra-aracnoideo del sifone carotideo; 7) testa del nucleo caudato; 8) sostanza bianca; 9) corteccia cerebrale.

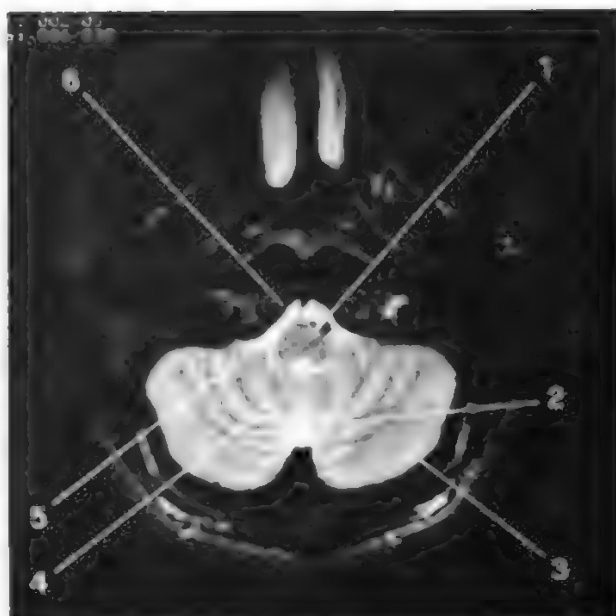



Fig. 13. RMN. Tomogramma assiale a livello del bulbo e parte superiore del cervelletto: 1) bulbo; 2) cisterna *magna*; 3) emisfero cerebellare; 4) tonsilla; 5) cisterna peribulare; 6) *clivus*.

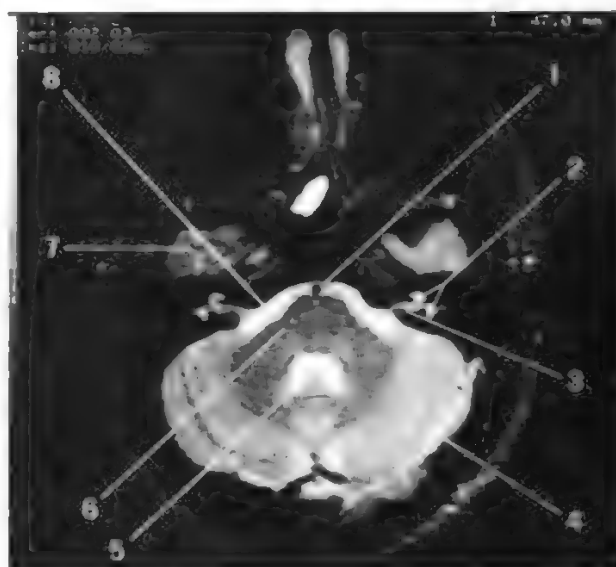



Fig. 14. RMN. Tomogramma assiale a livello pontino (canale acustico interno) (TR 3000 TE 80): 1) basilare; 2) — coclea (superiore) — vestibolo (inferiore); 3) VIII nervo cranico; 4) emisfero cerebellare; 5) IV ventricolo; 6) peduncolo cerebellare medio; 7) lobo temporale; 8) cisterna dell'angolo pontocerebellare.

H. distribuiti nei vari tessuti, vengono allineati lungo un vettore principale longitudinale parallelo o antiparallelo al campo magnetico stabile; a tale fenomeno fisico corrisponde una variazione del livello energetico degli atomi di H. Successivamente nel corso dell'esame viene applicato, tramite impulsi a radiofrequenza, un secondo campo magnetico temporaneo perpendicolare al primo che fa variare la posizione precedentemente assunta dai protoni di H di una certa angolazione e per un certo periodo di tempo. Al

cessare di questo, i protoni di H tendono a ritornare all'allineamento di partenza cedendo energia. Il segnale emesso verrà registrato ed elaborato per costruire l'immagine.

Ritornando alla posizione di partenza, gli atomi di H perderanno la magnetizzazione trasversale temporaneamente acquisita con modalità temporali e qualitative caratteristiche, dipendenti soprattutto dalla loro interazione reciproca e con l'ambiente circostante seguendo un tempo di rilassamento T_2; riacquisteranno progressivamente quella longitudinale primaria in un tempo T_1 dipendendo quest'ultimo processo dalle caratteristiche fisiche del tessuto di appartenenza. Tale cessione energetica viene rilevata e trasformata in segnale utilizzando, o la stessa bobina di tra-

Fig. 15. RMN. Tomogramma assiale a livello del mesencefalo (inferiore) (TR 2300 TE 100): 1) arteria cerebrale media; 2) nucleo rosso; 3) collicolo superiore; 4) cisterna vermiana superiore; 5) lobo temporale; 6) sostanza nera; 7) lobo frontale.

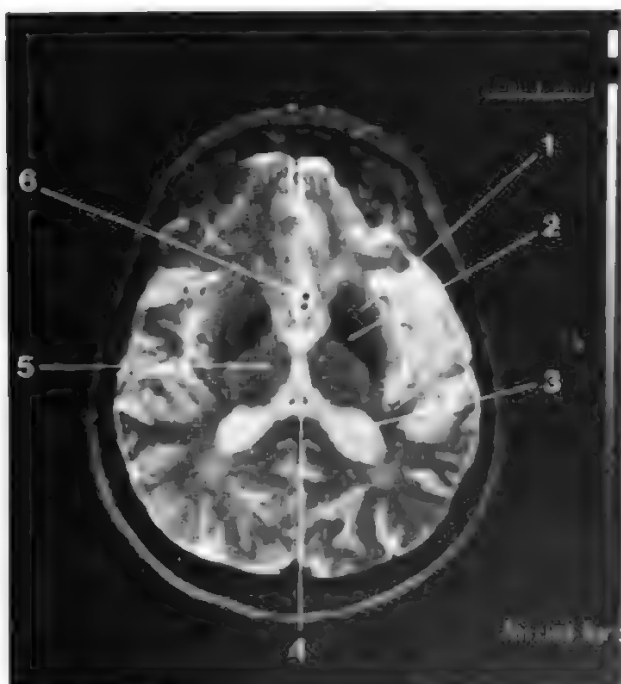



Fig. 16. RMN. Tomogramma assiale a livello dei nuclei della base (TR 2300 TE 100): 1) *putamen*; 2) pallido; 3) trigono ventricolare; 4) vene cerebrali interne; 5) talamo; 6) arteria cerebrale anteriore.

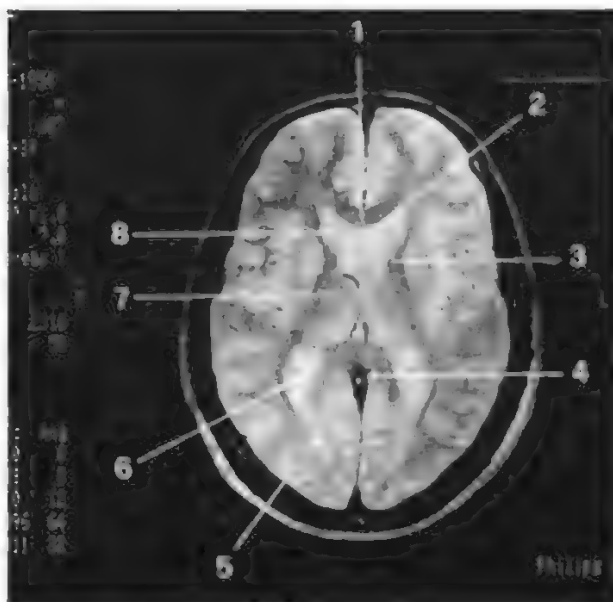



Fig. 17. RMN. Tomogramma assiale a livello della capsula interna (TR 2300 TE 100): 1) corpo calloso; 2) corno frontale del ventricolo laterale; 3) capsula interna; 4) vena di galeno; 5) corno occipitale del ventricolo laterale; 6) trigono ventricolare; 7) talamo; 8) testa del nucleo caudato.

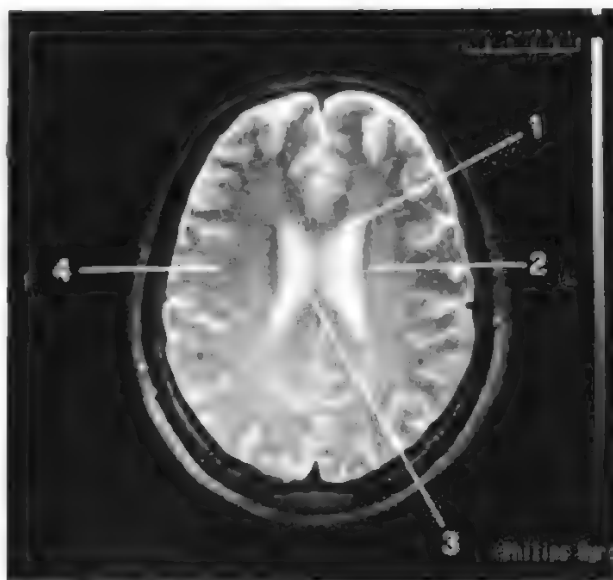



Fig. 18. RMN. Tomogramma assiale a livello delle celle medie dei ventricoli laterali (TR 2300 TE 100): 1) ventricolo laterale; 2) corona radiata; 3) rostro del corpo calloso; 4) lobo parietale.

Fig. 19. RMN. Tomogramma assiale a livello corticale (inferiore) (TR 2300 TE 100): 1) lobo frontale; 2) centro semiovale; 3) giro pre-postcentrale.

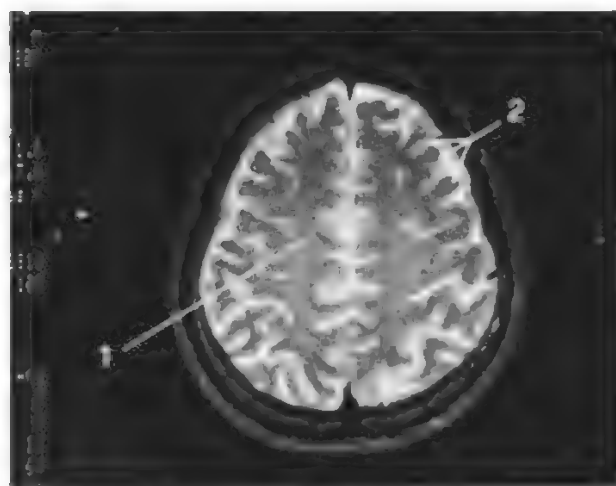



Fig. 20. RMN. Tomogramma assiale a livello corticale (superiore) (TR 2300 TE 100): 1) lobo parietale; 2) solchi e spazi subaracnoidei del mantello.

smissione a radiofrequenza o apposite bobine di ricezione. Una volta rilevato, il segnale verrà scomposto ed elaborato dal computer per ottenere immagini secondo una scala di grigi a cui corrispondono le diverse intensità di segnale.

Tale metodica nello studio anatomico per immagini del S.N.C., offre, rispetto alla TC a raggi X, alcuni vantaggi peculiari: innanzitutto la possibilità di ottenere immagini direttamente sui tre piani dello spazio senza variare la posizione del paziente; ottenendo infatti immagini sui piani assiali, sagittali e coronali risulta più agevole la definizione del dettaglio anatomico, soprattutto di zone difficilmente accessibili alla TC alle quali si è già brevemente accennato, e di conseguenza migliorano le potenzialità diagnostiche nel definire sede ed estensione della eventuale patologia riscontrata.

In secondo luogo, il sistema possiede per le sue caratteristiche intrinseche, una elevata sensibilità di contrasto e quindi la possibilità di evidenziare molte delle strutture anatomiche dell'encefalo.

Con la RMN è pertanto possibile ottenere una esatta definizione del parenchima cerebrale sui tre piani dello spazio, e una netta distinzione con il liquor cerebrospinale a livello dello spazio subaracnoideo. (Nelle figg. 9-20 sono riportati esempi di impiego della RMN nello studio dell'anatomia del S.N.C.).

Infine, ma non da ultimo, l'esame non comporta l'esposizione alle radiazioni ionizzanti, risultando essere del tutto innocuo per il paziente.

Gli svantaggi principali della metodica sono rappresentati dalla lunghezza dell'esame (30 min-1 h) e dall'immobilità assoluta che il paziente deve mantenere per lunghi periodi, facendolo risultare non indicato per l'uso diagnostico routinario nella patologia d'urgenza e pediatrica. Inoltre è controindicato per pazienti portatori di *clip* ferromagnetiche chirurgiche e di *pacemakers*, causa il forte campo magnetico utilizzato.

Bibliografia

Brandt-Zawadzki M., Norman T. H., *Magnetic resonance imaging of the central nervous system*, 1987, Raven Press, New York.

Daniels R. L., Haughton V. M., Naidiche T. P., *Cranial and spinal magnetic resonance imaging. An Atlas and Guide*, 1987; Raven Press, New York.

Latchaw R. E., *Computed tomography of the head, neck and spine*, 1985, Year Book, Chicago.

Pomeranz S. J., *Cranio spinal magnetic resonance imaging*, 1989, Saunders, Philadelphia.

LUIGI BOZZAO E UGO ANGELONI

CREATININEMIA

F. *créatininémie.* - I. *blood creatinine assay.* - T. *Kreatininämie.* - S. *creatininemia.*

SOMMARIO

Premesse di fisiopatologia

La creatinina è una sostanza particolarmente utile nella diagnostica delle malattie renali. Essa è il catabolita terminale, inattivo e idrosolubile della creatina, eliminato completamente per via renale. Le determinazioni del suo contenuto nel sangue e nelle urine e della sua clearance hanno assunto importanza sempre maggiore in medicina, perché indicano, in modo sicuramente imperfetto ma tuttavia assai soddisfacente nella pratica clinica, il valore del filtrato glomerulare.

La creatinina si origina dalla creatina, sostanza sintetizzata nel fegato e presente nel muscolo striato in parte fosforilata a fosfocreatina (V. CREATINA E CREATININA).

La formazione della creatinina avviene in gran parte per scissione spontanea dell'ac. fosforico della fosfocreatina e chiusura dell'anello. Creatinina si forma anche direttamente dalla creatina in seguito a una reazione enzimatica più lenta, con perdita di acqua.

La creatinina così formatasi passa dai muscoli nel sangue e viene eliminata per via renale. La quantità di creatinina escreta nelle urine delle 24 h è proporzionale alla massa muscolare e al peso del soggetto: si calcola che la produzione endogena di creatinina si aggiri sui 15 mg/kg di peso per giorno. Ma nel singolo soggetto, a parità di massa muscolare e di peso, la produzione è costante, e non dipende dalla dieta, né dall'età, dal metabolismo proteico, o dallo stato di idratazione. Si modifica solo nelle malattie musco-

lari: diminuisce, ad es., nell'atrofia muscolare per ridotta produzione. Data l'incidenza piuttosto rara della patologia della muscolatura striata, la costanza della produzione della creatinina costituisce un carattere fondamentale per la sua utilizzazione nella diagnostica delle nefropatie, e la differenzia notevolmente dall'altra sostanza utilizzata allo stesso scopo, l'urea (tab. I).

La creatinina, inoltre, passa al completo nel filtrato glomerulare senza andare incontro a sostanziali modificazioni lungo il tragitto tubulare. Una sostanza prodotta in modo costante dall'organismo ed eliminata solo dai reni attraverso i glomeruli rappresenta un indice eccellente del volume del filtrato glomerulare, perché solo un aumento o una riduzione del filtrato stesso possono determinare, rispettivamente, diminuzione o aumento del suo tasso nel sangue.

Abbiamo detto che la quantità di creatinina non si modifica sostanzialmente nel passaggio dalla preurina del filtrato glomerulare all'urina vera e propria, cioè nel lungo tragitto attraverso i tubuli. Una modificazione, tuttavia, si verifica durante questo tragitto, perché una piccola quantità di creatinina viene secreta dal tubulo prossimale, e la secrezione aumenta con l'aumentare della creatininemia. Questo non permette l'identificazione matematica della clearance della creatinina con il filtrato glomerulare.

La clearance di una sostanza, infatti, cioè la capacità di depurazione di un determinato volume di sangue attraverso il rene nell'unità di tempo, si identifica con il filtrato glomerulare se la sostanza, introdotta nell'organismo o prodotta dall'organismo in modo costante, passa dal plasma nell'ultrafiltrato glomerulare senza essere successivamente né riassorbita, né secreta dai tubuli. La secrezione di una piccola quantità di creatinina dai tubuli fa sì che la clearance della creatinina dia valori lievemente superiori a quelli del filtrato glomerulare (alla creatinina filtrata si aggiunge la creatinina secreta dai tubuli). Ma la quantità di creatinina secreta è assai limitata, e quindi irrilevante ai fini della determinazione del filtrato glomerulare nella routine clinica e di laboratorio. Bisogna tuttavia tenerne conto per interpretare correttamente i dati di laboratorio in particolari condizioni. Ad es., alcuni farmaci, quali la cimetidina e il trimetoprim, inibiscono la piccola secrezione tubulare di creatinina con conseguente, lieve, aumento della c.

Nell'insufficienza renale avanzata, invece, poiché la quota di creatinina secreta dal tubulo prossimale aumenta con l'aumentare della creatinina plasmatica, i valori della clearance della creatinina sopravvalutano lievemente il valore reale del filtrato glomerulare.

Pur con queste piccole imperfezioni, la determinazione della clearance della creatinina esprime il valore del filtrato glomerulare senza richiedere complesse metodiche: infatti, basta un prelievo di sangue e un'accurata raccolta delle urine in un determinato periodo di tempo. Si utilizza la formula generale delle clearance

$$\frac{U \times V}{\text{II}},$$

dove per U si intende la creatininuria, per II la c. e per V il volume minuto delle urine. È essenziale che le urine siano raccolte in modo esatto, per un periodo di tempo rigorosamente determinato, ma è inutile giungere nella routine al cateterismo, per i rischi e i disagi che esso comporta.

Valori più precisi si possono ottenere somministrando una sostanza non presente nel sangue, l'inulina, che non viene nemmeno in piccola parte secreta o riassorbita dai tubuli e determinandone

TAB. I. CONFRONTO TRA LA PRODUZIONE DI CREATININA E DI UREA
(Da Piersanti F., *Il laboratorio per la clinica*, 1986)

Creatinina	Urea
La sua produzione non è modificata: 1) dalla dieta; 2) dall'esercizio fisico; 3) dall'età; 4) dal metabolismo proteico; 5) dallo stato di idratazione. Dipende dalla massa muscolare. È influenzata dalle malattie muscolari.	La sua produzione dipende: a) dalla dieta iperproteica; b) dall'aumentato catabolismo proteico dovuto a: 1) diabete scompensato; 2) tireotossicosi; 3) ipersurrenalismo; 4) infezioni; 5) alcune neoplasie; 6) emorragie gastrointestinali.

TAB. II. RAPPORTI AZOTEMIA/CREATININEMIA
(Da Piersanti F., 1986, *op. cit.*)

Rapporto azotemia/creatininemia: valori normali 32-51
Rapporto BUN (azoto ureico)/creatininemia: valori normali 15-24

Aumento	Diminuzione
1) Nella ridotta perfusione renale 2) Quando il deflusso urinario è ostacolato (ipertrofia prostatica, ostruzione degli ureteri) 3) Nell'aumentato catabolismo proteico 4) Nelle emorragie gastrointestinali (associazione di 1 e 3)	1) Nei danni tubulari

la clearance (v. CLEARANCE, *clearance renali*). Ma la somministrazione a velocità costante per via e. v., e la raccolta delle urine per cateterismo crea problemi non indifferenti nella routine.

Valori ancora più precisi del filtrato glomerulare, utilizzati come riferimento, si ottengono somministrando sostanze marcate con isotopi radioattivi, ma è naturalmente impensabile l'utilizzazione di queste tecniche nella pratica quotidiana.

La c., da sola, è già un indice di straordinaria utilità nella definizione del filtrato glomerulare. La relazione tra filtrato glomerulare e c. è iperbolica. Se il contenuto di creatinina plasmatica è normale o vicino ai valori normali, riduzioni anche notevoli del filtrato glomerulare determinano aumenti limitati della c. Se, invece, la c. è elevata, ad es. nell'insufficienza renale avanzata, piccole modificazioni del filtrato glomerulare determinano forti aumenti del tasso di creatinina plasmatica.

L'altra sostanza la cui determinazione viene usata largamente nella diagnostica delle nefropatie, l'urea, fornisce risultati assai meno precisi. Da una parte, infatti, costituendo un importante catabolita del metabolismo proteico, l'urea aumenta nel sangue non solo nelle nefropatie, quando ne è ridotta l'escrezione per via renale, ma anche nelle condizioni di dieta iperproteica o di aumentato catabolismo proteico, quando ne è aumentata la produzione. D'altra parte, essa, dopo essere filtrata attraverso i glomeruli, viene riassorbita parzialmente dai tubuli, nella misura di circa il 40%, in quantità proporzionale alla differenza di concentrazione tra l'urea presente all'interno dei tubuli e l'urea del fluido interstiziale. Nelle restrizioni di acqua, nella disidratazione, il riassorbimento di urea aumenta perché è maggiore la concentrazione di urea nel tubulo, con conseguente iperazotemia indipendente da malattie renali. Meccanismo diverso, ma risultati analoghi si hanno quando viene ostacolato il deflusso urinario, ad es. per ipertrofia prostatica, od ostruzione degli ureteri, con ristagno dell'urina nei tubuli e maggior tempo per il riassorbimento dell'urea nel sangue.

Vi sono quindi una serie di condizioni caratterizzate da un'azotemia proporzionalmente più elevata della c., e questo spiega l'utilizzazione ai fini diagnostici del rapporto BUN (*Blood Urea Nitrogen*)/creatininemia (tab. II).

Interpretazione dei risultati

Nell'interpretare i dati relativi alla c. è indispensabile ricordare che, in un'importante condizione fisiologica, la *gravidanza*, i *normali valori di riferimento non sono validi*. In gravidanza, infatti, si determina una ritenzione graduale e cumulativa di sodio e di acqua, calcolata tra i 500 e i 900

mEq di Na e tra i 7 e gli 8 l d'acqua, distribuiti tra il feto e il liquido materno extracellulare, con conseguente aumento del volume plasmatico dal 30 al 45%, e proporzionalmente del flusso plasmatico renale e del filtrato glomerulare. All'aumentato filtrato corrisponde aumentata eliminazione urinaria, e quindi diminuita concentrazione plasmatica della creatinina. I valori normali della c. in gravidanza si aggirano sugli 0,5 mg/dl, e i valori più bassi vengono raggiunti nei periodi avanzati. Valori superiori agli 0,8 mg/dl, normali al di fuori della gravidanza, in questa condizione fanno sospettare l'insorgenza di un'insufficienza renale.

L'età è un'altra condizione fisiologica che modifica i valori del filtrato glomerulare, e quindi della c. e della sua clearance; ma in senso opposto a quanto si verifica in gravidanza. Il filtrato glomerulare, infatti, diminuisce con l'età, passando dai 120-125 ml della giovinezza ai 60 ml della vecchiaia avanzata.

Poiché la clearance della creatinina si identifica quasi completamente con il filtrato glomerulare, la quantità di creatinina circolante si modifica solo con il modificarsi della formazione o dell'eliminazione delle urine. Le alterazioni della c. sono determinate da condizioni patologiche localizzate in sede non soltanto renale, ma anche prerenale e postrenale.

Cause prerenali di ipercreatininemia: dovute a diminuzione del volume del sangue, assoluta (emorragie, diarree, vomito, abuso di diuretici), relativa (insufficienza cardiaca congestizia, shock, sepsi, anafilassi, insufficienza epatica grave), o conseguente a tromboembolie bilaterali o monolaterali.

Cause renali di ipercreatininemia: vascolari (vasculiti, ipertensione maligna, eclampsia, microangiopatie, farmaci, mezzi di contrasto iodati); glomerulari (glomerulonefrite acuta); tubulari (da ischemia per ipotensione profonda, da deposizione intratubulare di pigmenti, proteine o cristalli, quali emoglobina, mioglobina, paraproteine, ac. urico od ossalati); tubulointerstiziali (nefrite interstiziale da farmaci, infezioni o radiazioni).

Cause postrenali di ipercreatininemia: dovute a ostruzioni ureterali (da calcoli o da neoplasie) o a trombosi venose renali.

La conoscenza dei valori della c. e della clearance della creatinina è essenziale per seguire l'evoluzione dell'insufficienza renale. La perdita della funzione renale residua procede generalmente a ritmo costante, che tuttavia si differenzia nelle varie condizioni patologiche che hanno determinato l'insufficienza renale. Il ritmo è più lento nel rene policistico, più veloce nella nefropatia diabetica, intermedio nella nefrosclerosi secondaria a ipertensione.

Tecniche di determinazione della creatininemia

Nella determinazione della c. — esame ormai entrato nella larghissima routine e quindi richiesto con grande frequenza — i laboratori più moderni utilizzano analizzatori automatici. Sia per i metodi automatizzati che per quelli manuali sono numerosi i reattivi in commercio e i relativi protocolli. Ma i vari metodi si suddividono in due soli grandi gruppi, quello basato sulla reazione di Jaffé e quello basato sulla determinazione enzimatica.

La reazione di Jaffé è ancora la più largamente diffusa e utilizza l'azione riducente esercitata dalla creatinina sull'ac. picrico in ambiente alcalino, con formazione di un complesso creatinina-picrato alcalino, di colore rosso, il cui assorbimento massimo si verifica a 493 nm. È una reazione assai semplice, e quindi utilizzabile in ogni laboratorio, ma non specifica della sola creatinina. Altre sostanze, i cosiddetti «cromogeni non creatininici», esercitano la stessa azione riducente. Di norma, essi non alterano sostanzialmente i valori della «creatinina vera», perché ne rappresentano una percentuale generalmente costante, che si aggira sul 10%. Ma l'assunzione di determinate sostanze può aumentare i cromogeni non creatininici circolanti, e quindi influenzare in aumento il valore della c. con il metodo di Jaffé. È utile quindi ricordare quali sono queste sostanze, che riportiamo nella tab. III.

TAB. III. CROMOGENI NON CREATININICI
(Da Piersanti F., 1986, *op. cit.*, modificata)

Acetoacetato	Fruttoso
Acetone	Barbiturici
Ac. ascorbico	Ac. urico
Ac. piruvico	Cefalosporine

Gran parte di queste sostanze non passano nelle urine, e quindi il valore della creatininuria non risulta alterato. Nelle urine compare, invece, quella piccola parte di creatinina che viene secreta dai tubuli. Poiché la clearance si determina con un rapporto, nel quale al numeratore compare la creatininuria e al denominatore la c., i due lievi aumenti, quello della quota secreta dai tubuli al numeratore e quello dei cromogeni al denominatore, si compensano a vicenda e, in ultima analisi, la clearance della creatinina determinata con la reazione di Jaffé risponde abbastanza fedelmente al filtrato glomerulare. Nei casi di insufficienza renale avanzata, invece, la quota secreta dai tubuli è più alta, mentre i cromogeni non si modificano: i valori della clearance risultano così lievemente più alti del filtrato glomerulare reale.

Dal punto di vista tecnico, la determinazione della c. si può effettuare seguendo 2 modalità. Nella prima si procede in un primo momento alla deproteinizzazione del siero e successivamente si aggiunge ac. picrico in ambiente alcalino aspettando un tempo sufficiente perché avvenga la formazione del complesso creatinina-picrato alcalino con intensità di colore rosso proporzionale alla creatinina e alle altre sostanze riducenti.

Più corretta è la determinazione in cinetica, effettuando — senza deproteinizzazione — la lettura colorimetrica a una distanza di tempo breve (generalmente 2 min) dopo l'aggiunta al siero di ac. picrico in ambiente alcalino, in modo da minimizzare l'interferenza dei cromogeni non creatininici, che reagiscono più tardivamente.

Dall'aspecificità della reazione di Jaffé, i ricercatori sono stati spinti a sperimentare metodiche più precise e in particolare *metodi enzimatici*. In essi la reazione iniziale è scatenata dall'enzima creatininamidoidrolasi, che idrolizza la creatinina in creatina con formazione di H_2O. La creatina può poi essere direttamente determinata con un metodo all'U.V., che tuttavia non viene considerato sufficientemente sensibile per il relativamente basso livello di estinzione dell'NADH consumato. Più diffuso è il metodo che, utilizzando una creatinchinasi trasforma la creatina formatasi dall'idrolisi della creatinina in sarcosina e urea, e ossida la sarcosina mediante una sarcosinossidasi con produzione di H_2O_2. L'H_2O_2 attiva una reazione cromogenica perossidasi-dipendente direttamente proporzionale alla creatinina plasmatica.

Si incubano i vari reattivi, a eccezione della creatininasi, con il campione per circa 10 min a 20-25°C; si aggiunge il reattivo *starter* (la creatininasi) subito dopo e, prima che la reazione scatenata dallo *starter* si avvii, si effettua una prima lettura. Questa lettura corrisponde alla creatina preesistente, che, nel corso della prima incubazione, è andata incontro alle modificazioni sopra illustrate.

Dopo una seconda incubazione di 15 min si effettua una seconda lettura. La creatina formatasi in questo periodo, trasformata an-

ch'essa con formazione finale di H_2O_2, corrisponde alla creatinina presente nel plasma, sottoposta a idrolisi enzimatica dal reattivo *starter*. Sottraendo a questo valore il valore ottenuto nella prima lettura, che corrisponde alla creatina preesistente, si ottiene la creatinina. Le letture si effettuano nel visibile, a 510-546 nm. La reazione è semplice e specifica. Ha il difetto di essere notevolmente più costosa della reazione di Jaffé, il che spiega come la sua diffusione sia ancora piuttosto limitata.

Con questo metodo, vengono considerati valori di riferimento della c. per gli uomini 0,5-1,10 mg/dl (44-97 μmol/l), per le donne 0,5-0,9 mg/dl (44-80 μmol/l).

Bibliografia

Brenner B. M., Rector F. C. jr., *The Kidney*, 1981, Saunders, Philadelphia.
Cecil, *Textbook of Medicine*, 1988, Saunders, Philadelphia, p. 522.
Coe F. C. *et al.*, *Alterations in urinary function*, in *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 1983, McGraw-Hill, New York, pp. 211-237.
Piersanti F., *Il laboratorio per la clinica*, 1986, Pensiero Scientifico, Roma.
Shaw Th. jr., Bengson E. S., *Funzione renale e sua valutazione*, in *Todd-Sanford, Diagnosi clinica di laboratorio*, 1978, Piccin, Padova, pp. 100-120.
Wahlefeld A. W. *et al.*, in Bergmeyer H. U., *Methoden der enzimatischen Analyse*, 1977, Verl. Chemie, Weinheim, p. 1834.

FELICE PIERSANTI

CRESCITA, FATTORI DI: v. FATTORI DI CRESCITA*.

CRIOGLOBULINEMIE [v. vol. IV, col. 1492]

SOMMARIO

Premessa

Lo studio delle crioglobulinemie ha ricevuto notevole impulso negli ultimi anni in quanto è stato chiaramente dimostrato che esse sono di sempre più frequente riscontro nel corso di numerose affezioni umane. Importanti acquisizioni sono state effettuate sia per quanto riguarda le basi molecolari della crioprecipitabilità che per una migliore definizione delle manifestazioni cliniche associate e le correlazioni clinicosierologiche e le modalità di trattamento.

Classificazione delle crioglobuline e basi molecolari della crioprecipitabilità

Le crioglobuline da un punto di vista biochimico vengono generalmente divise in 3 gruppi (Brouet *et al.*, 1974).

Crioglobuline di tipo I monoclonali. – Si associano generalmente a malattie linfoproliferative e sono costituite da una paraproteina con caratteristiche abnormi. Nel 50% dei casi si tratta di una IgM; nei restanti casi si tratta, per lo più, di IgG (particolarmente del tipo IgG2 o IgG3), IgA o, raramente, proteine di Bence Jones.

Crioglobuline di tipo II. – Sono costituite da un fattore reumatoide monoclonale (80-90% IgM, 10-20% IgG), generalmente con catene leggere di tipo κ, e da IgG policlonali o oligoclonali. Tali crioglobuline si associano per lo più alla c. mista essenziale, o sindrome di Lospalluto-Meltzer (v. sotto).

Crioglobuline di tipo III. – Sono costituite da un fattore reumatoide (IgM o più raramente IgG) e IgG, entrambi policlonali. Sono presenti, generalmente in piccole quantità, nel corso di numerose malattie infettive, neoplastiche, connettiviti, e in circa la metà dei casi di c. mista essenziale.

Malgrado, nel corso di questi anni, sia stata studiata la struttura di numerose crioglobuline appartenenti a varie classi di immunoglobuline, le basi molecolari della crioprecipitabilità non sono state completamente chiarite e probabilmente non sono univoche.

Crioglobuline di I tipo. – In alcuni casi sono stati evidenziati un eccesso di residui idrofobici (ad es., residui tirosinici), o di ponti disolfuro (cisteina), coinvolti nella formazione di ponti intra- e intercatenari. In altri casi, tuttavia, la composizione aminoacidica non si discosta significativamente dalle Ig corrispondenti e sono state pertanto invocate anomalie della struttura terziaria e quaternaria, con conseguente interazione sfavorevole con il solvente, risultante in un'associazione intermolecolare con esclusione delle molecole del solvente stesso. Infine, in alcuni casi, alla base della crioprecipitabilità è stata invocata un'alterazione della componente carboidratica di tali immunoglobuline, caratterizzata da assenza e diminuzione di ac. sialico.

L'ac. sialico, essendo situato nella parte esterna della componente carboidratica, avrebbe un'importanza fondamentale nell'interazione con il solvente.

Crioglobuline di tipo II e III. – Tali crioglobuline presentano analogie strutturali e sono considerate particolari tipi di immunocomplessi circolanti costituiti da un fattore reumatoide che reagisce con IgG, sia da sole che complessate con un antigene. I vari costituenti delle crioglobuline di questo tipo non sembrano per lo più possedere singolarmente le proprietà di precipitare reversibilmente a freddo. Importanza fondamentale riveste, in questo tipo di complessi, il fattore reumatoide. Quest'ultimo, almeno nelle crioglobuline di tipo II, e cioè quando è monoclonale, sembra dotato di ristretta specificità idiotipica, e, rispetto ai fattori reumatoidi non precipitabili, minore capacità di riconoscere le IgG di coniglio e più bassa avidità di legame. Per quanto riguarda la componente IgG è stato dimostrato, in alcuni casi, che essa possedeva un'attività anticorpale, sia nei riguardi di antigeni autologhi (costituenti nucleari, muscolo liscio, mitocondri, antigeni tiroidei, antigeni presenti sulle cellule dei tubuli prossimali, lipoproteine), che eterologhi (virus B dell'epatite, virus di Epstein-Barr, citomegalovirus, *herpes simplex*, alcuni antigeni di batteri e parassiti, quali streptococchi, *Escherichia coli*, *Bacillus fragilis*, toxoplasma, coccidi, etc.). Le basi molecolari della crioprecipitabilità di questo tipo di complessi sono tutt'ora ignote, ma è del tutto presumibile che l'interazione tra fattore reumatoide e IgG conduca ad alterazioni della struttura quaternaria del complesso (v. anche: REUMATOIDE FATTORE).

Altri cofattori importanti ipotizzati sono un eccesso di lipoproteine, un deficit di ac. sialico e la presenza di fibronectina.

Il deficit di ac. sialico potrebbe essere dovuto a una digestione di questa componente da parte di enzimi prodotti da alcuni ceppi batterici.

Per quanto riguarda la fibronectina (v.*), questa glicoproteina ad alto peso molecolare è stata frequentemente riscontrata nelle c. di tipo misto: la sua importanza sembra essere dimostrata dal fatto che, in assenza di fibronectina, si riduce notevolmente la crioprecipitabilità. Poiché tale proteina ha notevole potere opsonizzante, la sua presenza potrebbe favorire la rimozione delle crioglobuline dal circolo.

Crioglobulinemia mista essenziale

Questa sindrome (anche: *sindrome di Lospalluto-Meltzer*) ha ricevuto crescente attenzione negli ultimi anni in quanto molto più frequente di quanto inizialmente ritenuto. Dal punto di vista etiopatogenetico, è stata descritta, in questa affezione, un'associazione con segni di esposizione al virus

dell'epatite B (soprattutto anticorpi anti-HBsAg), che stime recenti collocano intorno al 40-50% dei casi. Non è stato tuttavia chiarito se i segni di esposizione al virus B dell'epatite rivestono un'importanza patogenetica o rientrano nell'ambito di una risposta aspecifica.

Dal punto di vista clinico la disponibilità di più ampie casistiche seguite in alcuni casi per periodi di tempo prolungati ha permesso di meglio chiarire alcuni aspetti di patologia d'organo e della storia naturale della malattia. Per quanto riguarda la patologia d'organo è stata descritta la presenza di un interessamento epatico e polmonare.

L'interessamento epatico è presente nel 50-70% dei casi ed è generalmente oligo- o asintomatico.

Un'epatosplenomegalia è presente nel 20-30% dei casi, unitamente a una modica alterazione degli indici bioumorali di danno epatico. Dal punto di vista istologico si possono riscontrare aspetti di diversa gravità, e cioè sia una epatite cronica persistente sia, un'epatite cronica attiva con associata fibrosi epatica e/o cirrosi. In alcuni pazienti gli infiltrati cellulari presenti negli spazi portali sono costituiti da ammassi di linfociti con aspetti monomorfi, di aspetto apparentemente simile a quello che si riscontra nel corso di linfomi a bassa malignità. L'interessamento polmonare è generalmente asintomatico ed è caratterizzato da una modesta interstiziopatia cronica. In vari casi sono stati descritti accessi di broncospasmo simili a quelli presenti nell'asma allergico, tosse con espettorato striato di sangue o presenza di versamento pleurico.

Per quanto riguarda la storia naturale della malattia, circa la metà dei casi presenta manifestazioni cliniche discrete (porpora, astenia, artralgie, fenomeni di Raynaud, sindrome di Sjögren, ulcere cutanee, neuropatia periferica sensitiva). Nei restanti casi compaiono, precocemente o tardivamente, manifestazioni più gravi e invalidanti (interessamento renale, epatico, polmonare, sindrome da iperviscosità, neuropatie sensitivomotorie). In questi ultimi casi la prognosi *quoad vitam* è generalmente legata alla presenza di danno renale o epatico. Dal punto di vista patogenetico, la maggior parte delle manifestazioni cliniche sono riferibili a una patologia da immunocomplessi. Malgrado ciò, la gravità del quadro clinico non si correla o si correla molto poco, con i parametri sierologici, e cioè con i livelli di crioglobuline, immunocomplessi e complemento.

Dal punto di vista terapeutico, il trattamento di questa malattia non è tanto rivolto alla normalizzazione delle anomalie sierologiche, ma è condizionato dalla natura e gravità dell'interessamento clinico. Per il controllo delle manifestazioni minori (artralgie, porpora, fenomeno di Raynaud, etc.) si ricorre di solito a un trattamento sintomatico (cortisonici a basso dosaggio, antinfiammatori non steroidei, riposo). Per le manifestazioni maggiori (interessamento renale, neuropatia periferica sensitivomotoria, sindrome di iperviscosità, gravi ulcere cutanee), la plasmaferesi tradizionale o la rimozione selettiva delle crioglobuline o macromolecole mediante tecniche di plasmafiltrazione risulta generalmente efficace se precocemente iniziata.

Bibliografia

Bombardieri S., Ferri C., Di Munno O., Pasero G., *La Ric. Clin. Lab.*, 1979, **9**, 381.
Bombardieri S., Paoletti P., Ferri C. *et al.*, *Am. J. Med.*, 1979, **66**, 748.
Bombardieri S., Maggiore Q., L'Abbate A. *et al.*, *Plasma Therapy*, 1981, **2**, 101.
Brouet J. C., Clavel J. P., Danon F. *et al.*, *Am. J. Med.*, 1974, **57**, 775.
Gorevic Peter D., Kassab J. H., Levo Y., Kohn R., Meltzer M., Prose P., Franklin E., *Am. J. Med.*, 1980, **69**, 287-308.
Kater L., Schuurman H. J., *Plasma Therapy*, 1981, **2**, 83.

STEFANO BOMBARDIERI

CRIOTERAPIA DERMATOLOGICA

F. *cryotherapie dermatologique.* - I. *dermatologic cryotherapy.* - T. *dermatologische Kryotherapie.* - S. *crioterapia dermatológica.*

SOMMARIO

Introduzione

La crioterapia [c.] rappresenta una tecnica di raffreddamento controllato prevalentemente utilizzata per ottenere, attraverso il congelamento, la necrosi di una lesione; in campo dermatologico il freddo può venire utilizzato anche a scopi revulsivi ed esfolianti.

I mezzi di perfrigerazione nell'impiego clinico per interventi superficiali e profondi sono rappresentati dalla neve carbonica, dal protossido di azoto e dall'azoto liquido, ciascuno dei quali trova applicazione preferenziale in determinate patologie in rapporto alla temperatura, alla natura della lesione e alla sua sede anatomica.

Neve carbonica

Così chiamata per il suo aspetto fisico, è anidride carbonica allo stato solido che si ottiene provocando la rapida fuoriuscita dalla bombola di acciaio in cui è contenuta compressa allo stato liquido.

Dalla bombola posta su un piano inclinato, aprendo l'ugello inserito, si sprigiona con violenza, in forma gassosa, l'anidride carbonica che in parte solidifica e può essere raccolta in una borsa di pelle di camoscio applicata all'ugello stesso. La neve così ottenuta ha una temperatura di −78,5 °C e poiché evapora lentamente deve essere prontamente utilizzata.

Può essere adoperata direttamente, frizionando sulla cute per mezzo di un guanto di pelle o di un tampone di ovatta, ma generalmente viene immessa in cilindri di legno di dimensioni varie, aperti alle due estremità, e compressa con un pistone di legno in modo da formare un cannello omogeneo da applicare sulla lesione da trattare (fig. 1).

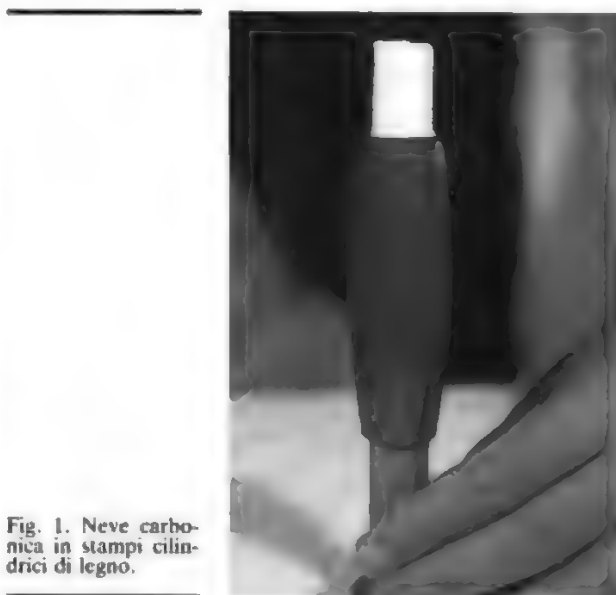



Fig. 1. Neve carbonica in stampi cilindrici di legno.

Fig. 2. Unità criogenica con protossido d'azoto e sonda inserita.

Si può anche fare uso del criocauterio di Lortat-Jacob, una semplice e ingegnosa apparecchiatura con cui è possibile regolare la pressione da esercitare e praticare il congelamento dei tessuti senza il contatto diretto con la neve carbonica. Si tratta di una serie di cilindri di rame, di vari diametri, chiusi in corrispondenza dell'estremità che viene posta a contatto con la lesione, mentre dall'altra estremità viene immessa la neve pressata e applicato un manico a molla, fornito di una graduazione in chilogrammi che consente di regolare la pressione da esercitare.

Protossido di azoto

È un gas che trova larga applicazione in anestesia generale e deve l'impiego nella c. dermatologica alla sua temperatura di −89.5 °C e alla notevole maneggevolezza data dalle apparecchiature (fig. 2), che consentono, attraverso un sistema di tubi e di sonde terminali (criosonde), di portarlo a contatto diretto con le lesioni. Nella pratica corrente, per la semplicità dell'uso è preferibile alla neve carbonica.

L'applicazione di protossido di azoto provoca la formazione della cosiddetta *ice ball*, massa bianca, dura, costituita da ghiaccio; in condizioni normali la perfrigerazione interessa uno spessore di tessuto di 3-3,5 mm (figg. 3 e 4).

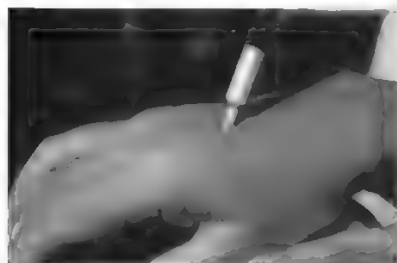



Fig. 3. Stadio di adesione tra la criosonda e la cute.

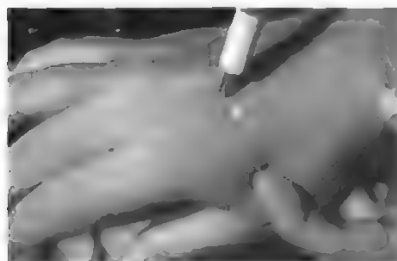



Fig. 4. Formazione della bolla di ghiaccio (*ice ball*).

Azoto liquido

È ottenuto dalla distillazione dell'aria liquida e ha una temperatura di −196,6 °C che consente una perfrigerazione delle lesioni con −40-50 °C a più di 10 mm di profondità. Può essere semplicemente applicato mediante un tampone di cotone idrofilo montato su uno stelo di legno, con tempi variabili ed esercitando una moderata pressione; oppure avvalendosi di apparecchiature particolari che comprendono un contenitore autopressurizzato munito di valvole e deflussori intercambiabili, con dispositivi per la programmazione elettronica della durata dei cicli di terapia e per il controllo della temperatura e della pressione.

Costituisce la c. di elezione nel trattamento della patologia cutanea di natura oncologica.

Meccanismo d'azione

Il danno biologico provocato nei tessuti sottoposti a congelamento si sviluppa attraverso un meccanismo d'azione molto complesso e non del tutto chiaro. Si verificano squilibri colloidali e osmotici, alterazione dei complessi lipoproteici a livello della membrana cellulare, formazione di cristalli di ghiaccio negli spazi intercellulari e conseguente blocco delle unità biologiche interessate e della sintesi degli acidi nucleici. Al danno cellulare si associano le turbe vascolari espresse dalla formazione di trombi nella rete venuloarteriosa capillare, dall'aumento dei fenomeni di permeabilità e, in definitiva, dagli sviluppi della necrosi del territorio impegnato. Sulla profondità e sull'estensione del danno intervengono l'intensità della temperatura e la durata dell'applicazione, strettamente correlate allo spessore del tessuto, alla conducibilità termica e alla velocità del flusso ematico.

Gli effetti della c. possono variare a seconda della durata della applicazione, della pressione esercitata e della temperatura stessa del mezzo perfrigerante. Peraltro, si deve considerare che l'età, il sesso, la topografia della zona trattata sono fattori di maggiore o minore sensibilità. I bambini e le donne sono particolarmente sensibili. Il viso, le dita, gli orecchi e, in generale, le zone acrali sono più suscettibili; in specie il naso e le palpebre sono sedi in cui il trattamento richiede un'estrema prudenza. La consistenza della lesione, la presenza sulla sua superficie di squame, croste, ipercheratosi, e gli eventuali precedenti trattamenti crioterapici sono motivo di minore sensibilità.

A un'applicazione crioterapica di lieve intensità segue, piuttosto rapidamente, un eritema più o meno persistente, che scompare senza lasciare traccia. Reazioni eritemato-edemato-flittenulari insorgono a seguito di applicazioni più intense; dopo la necrosi dei tessuti si possono avere ulcerazioni a lenta cicatrizzazione.

La sintomatologia subiettiva che insorge dopo l'applicazione varia in rapporto all'intensità della risposta reattiva; dalla sensazione di lieve dolenzia e bruciore, che scompaiono in qualche minuto, si può passare a un dolore puntorio e urente che, nel congelamento con azoto liquido, raggiunge il massimo di intensità durante la fase di scongelamento (2-3 min dopo la fine del trattamento).

Indicazioni terapeutiche

Le lesioni cutanee rappresentano da sempre il campo di maggiore interesse della c., che, per semplicità e rapidità di tecnica, appare preferibile ad altre metodiche egualmente efficaci, ma che comportano risultati estetici inferiori. Il suo impiego può anche essere associato alla diatermocoagulazione (basaliomi) e all'uso di corticosteroidi intralesionali (cicatrici ipertrofiche, cheloidi) (tab. I).

La scelta del mezzo perfrigerante, le modalità tecniche degli intervalli sono fondamentalmente legate, nella valutazione caso per caso dell'operatore sulla base soprattutto della sua esperienza, alla natura, alla morfologia e alla estensione delle lesioni.

L'*eritematode fisso discoide* rappresenta l'indicazione più classica della c., che ancor oggi può ritenersi la cura locale elettiva in caso di insuccesso dei trattamenti sistemici. Peraltro, oltre ai risultati negativi dovuti a imperizia tecnica, si deve tenere in considerazione la possibilità di recidive

TAB. I. PRINCIPALI INDICAZIONI DELLA CRIOTERAPIA IN DERMATOLOGIA

Lesioni vascolari	**Lesioni precancerose**
teleangectasie	cheratosi attiniche e senili
angiomi aracneiformi	cheratoacantoma
angiocheratomi	leucoplasie
granuloma piogenico	**Epiteliomi**
malattia di Kaposi	epitelioma basocellulare
emangiomi	morbo di Bowen
linfangiomi	eritroplasia di Queyrat
Formazioni cistiche	**Altre dermatosi**
cisti epidermiche	area Celsi
cisti mucose (mucocele)	acne
Nevi	rosacea
nevocitici	lupus eritematoso cronico
epidermici	condrodermatite nodulare dell'elice
Lesioni da agenti virali	cicatrici ipertrofiche
verruche	cheloidi
condilomi acuminati	dermatofibroma
mollusco contagioso	verruche seborroiche

con l'insorgenza di nuove chiazze, talora alla periferia dell'area trattata. Tenuto conto che la dermatosi è caratterizzata da un processo infiammatorio, le applicazioni crioterapiche, con neve carbonica o protossido di azoto, vanno praticate a pressione moderata e per tempi brevi di 10-20 sec e ripetute dopo una quindicina di giorni. La guarigione comporta un'atrofia cicatriziale, del tutto simile all'esito della possibile risoluzione spontanea della dermatosi.

Le neoformazioni vascolari del tipo degli *angiomi piani* e *tuberosi* costituirono in passato un altro campo di applicazione; nel caso degli angiomi piani i risultati ritenuti favorevoli, con decolorazione e assottigliamento della cute, appaiono discutibili sul piano estetico e oggi si preferisce l'impiego della metodica laser, ritenuta più soddisfacente; mentre negli angiomi tuberosi, quando non si verifica la risoluzione spontanea, la c. mantiene tutta la sua validità.

Il criomassaggio lieve, superficiale, può essere utilizzato per trattare *neoformazioni capillari*, e così pure nella *rosacea* e nell'*area Celsi* con discreti risultati.

La c. necrotizzante abbraccia un più vasto campo di applicazione, potendo essere adoperata al posto della diatermocoagulazione, con il vantaggio che l'applicazione è poco dolorosa e dà luogo a cicatrici piane e regolari, benché talora ben visibili per la loro acromia. Ottimi risultati si ottengono così nel trattamento dei *dermatofibromi*, delle *verruche seborroiche*, delle *verruche volgari*, dei *papillomi venerei* e dei *molluschi contagiosi*.

La reazione locale porta, di norma, alla formazione di una bolla a contenuto sieroso o sieroemorragico, accompagnata da una sensazione dolorosa che in alcune regioni, quali le sedi periungueali, può essere particolarmente intensa. La metodica è applicabile in verruche piuttosto profonde, quali sono le verruche plantari, procedendo con applicazioni ripetute a distanza di 10-15 giorni fino a ottenere la eliminazione completa della lesione (fig. 5).

Fig. 5. Verruche plantari: terapia con azoto liquido.

A causa dell'effetto della perfrigerazione sulle terminazioni nervose sono state occasionalmente segnalate parestesie e, seppur raramente, anestesie e paralisi motorie per lesioni di tronchi nervosi maggiori.

Di notevole interesse è l'impiego della c. in campo oncologico, sia nel trattamento di lesioni precancerose, del tipo *cheratosi attiniche* e *senili*, *leucoplasie*, che di lesioni francamente neoplastiche, quali il *morbo di Bowen*, l'*eritroplasia di Queyrat*, l'*epitelioma basocellulare*, la *lentigo maligna*.

L'azoto liquido è, per tutte queste lesioni, il mezzo elettivo poiché è in grado di determinare una valida perfrigerazione a circa 10 mm di profondità.

Per gli epiteliomi basocellulari l'indicazione della c. è limitata a spessori di circa 3 mm (Torre). Vengono esclusi, anche se non in modo assoluto, i basaliomi sclerodermiformi e le forme infiltranti a tipo *ulcus rodens*. I risultati sono ottimi in corrispondenza della piramide nasale, delle guance, della regione preauricolare e degli orecchi. Anche l'angolo interno dell'occhio rappresenta un punto di particolare interesse perché con la c. è salvaguardata l'integrità dei canalicoli lacrimali.

Nel caso di basaliomi estesi, a superficie irregolare, è consigliabile procedere a un preventivo *curettage* o alla diatermocoagulazione, favorendo, con il livellamento della superficie della lesione, una migliore utilizzazione della perfrigerazione in profondità.

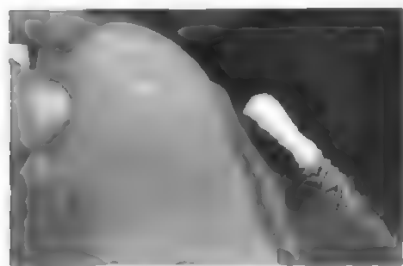
I risultati a distanza della c. in campo oncologico sono molto soddisfacenti. Le recidive oscillano dal 2 al 3% con *follow-up* di oltre 10 anni (Zacarian).

Il trattamento crioterapico non trova indicazione nella terapia dell'epitelioma spinocellulare, in quanto lo stato infiltrativo è sempre tale da non rendere certa la distruzione completa della neoformazione con questa metodica.

Negli interventi di c. oncologica l'intensità della temperatura ottimale per raggiungere la profondità necessaria può essere valutata con diverse modalità. Servono allo scopo gli aghi termometrici, che consentono di rilevare la situazione termica nel corso dell'applicazione, da 1 mm a 10 mm di profondità. Si può pure ricorrere alla misurazione della resistenza elettrica (metodica introdotta da Le Pivert), i cui valori aumentano in maniera inversa alla temperatura intralesionale.

Un altro metodo, che non trova d'accordo tutti gli AA., è basato sulla misurazione dell'alone laterale di perfrigerazione (*lateral spread of freezing*). Il dato ricavato entra nello sviluppo di una formula che porta al calcolo di una costante, la cui validità, però, è inficiata dalla durata dell'applicazione, dalle condizioni circolatorie locali, dalla struttura della lesione.

Nell'uso corrente, il rilievo esatto della temperatura appare superfluo e la crionecrosi di una lesione dello spessore di 3-5 mm si può ottenere con tempi di applicazione di 20-30 sec, meglio se attuando nella stessa seduta 2 perfrigerazioni intervallate da un periodo di scongelamento, di per sé molto importante perché promotore di ulteriori processi di necrosi tessutale con accresciuto effetto lesivo.

Il rispetto di una metodica rigorosa e la necessaria esperienza sono, in definitiva, i fattori indispensabili per ottenere dalla c. ottimi risultati, a conferma del ruolo molto importante che la metodica ormai riveste, data la maneggevolezza, l'accettabilità da parte del paziente, i costi limitati e i vantaggi sul piano estetico nei confronti di altre terapie fisiche alternative. Le sole controindicazioni della c. sono rappresentate dalle dermatosi dovute ad ipersensibilità al freddo quali le crioglobulinemie e alcune vasculiti.

Bibliografia
Boullie M. C., Lauret Ph., *Ann. Dermatol. Venereol.*, 1987, **114**, 761.
Cofano A. R., *Fisioterapia Dermatologica*, 1983, C.L.U., Napoli.
Dawber R. P. R., *Cryotherapy*, in Rook A., Wilkinson D. S. Ebling F. J. G. eds., *Textbook of Dermatology*, 1986, Blackwell, Oxford.
Elton R. F., *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1983, **8**, 513.
Lauret Ph., Boullie M. C., *La cryochirurgie appliquée aux carcinomes cutanées, Encycl. Med.-Chir., Dermatologie*, 1984, I ed., vol. 2, 12750 A[10].
Le Pivert P. J., *Lyon Med.*, 1979, **241**, 45.
Lortat-Jacob L., Solente G., *La cryothérapie* 1930, Masson, Paris.
Sheperd J., Dawber R. P. R., *Clin. Exp. Dermatol.*, 1982, **7**, 321.
Torre D., *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1986, **15**, 917.
Torre D., *Cryotherapy*, in Maddin S., *Current Dermatologic Management*, 1975, Mosby, Saint Louis.
Zacarian S. A., *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1983, **9**, 947.

FERDINANDO IPPOLITO E MARCELLO FAZIO

CRIPTOCOCCOSI [v. vol. IV, col. 1503]

Come è noto le localizzazioni tipiche della criptococcosi concernono soprattutto il polmone e le meningi, S.N.C. compreso. In misura minore vengono coinvolti i tessuti cutanei. Nel caso di disseminazione del fungo, la c. evolve come malattia polmonare solo nel 10% dei casi, mentre quasi sempre (90%) si ha il coinvolgimento delle meningi e del S.N.C. È incerto il motivo di questo spiccato neurotropismo: una delle ipotesi proposte si riferisce all'enzima fenolossidasi, presente nel criptococco, che potrebbe conferire un singolare vantaggio al fungo, in quanto tale enzima consente di utilizzare glicoso anche quando sia presente in concentrazioni molto basse, come nel cervello.

Mentre le lesioni cutanee e quelle polmonari hanno spesso decorso benigno, quelle meningee e meningoencefalitiche sono particolarmente gravi: il quadro clinico è quello di una meningite subacuta o cronica, con modificazioni della personalità e/o demenza, cefalea, rigidità nucale. La morte sopravviene a distanza di 4-8 settimane nel 100% dei casi non trattati; i risultati della terapia sono comunque deludenti in quanto la mortalità resta intorno al 25-30%, a parte i casi di c. in AIDS (v. SINDROME DA IMMUNODEFICIENZA ACQUISITA) dove l'esito è ovviamente sempre infausto.

La diagnosi della forma meningea si avvale, oltre che delle tecniche radiodiagnostiche, dell'esame del liquor: presenza di 50-300 leucociti/mm^3, in prevalenza linfociti, proteinorrachia elevata, glicorrachia inferiore del 40% della glicemia; l'esame colturale è positivo solo nel 50% dei casi, il test di agglutinazione col latice (LCAT) per l'antigene capsulare polisaccaridico (CPS) è positivo nel liquor nel 90% dei pazienti (nel siero invece il LCAT è positivo intorno al 70% dei pazienti) (Kauffman *et al.*, 1981).

La meningite e la meningoencefalite criptococciche si sviluppano soprattutto in pazienti con deficit dell'immunità cellulomediata (o perché sottoposti a terapia con corticosteroidi, o perché affetti da leucemie, da linfomi e soprattutto da AIDS). In Italia, all'esordio dell'AIDS, la c. è presente in circa il 5% dei casi (Greco *et al.*, 1989).

La terapia della meningite criptococcica si basa sull'impiego dell'anfotericina B (0,3 mg/kg/*die*) eventualmente associata alla flucitosina (150 mg/kg/*die*) (Bennett *et al.*, 1979). Secondo alcuni AA. (Chuck e Sande, 1989), nel caso di soggetti affetti da c. e da AIDS, la flucitosina non presenta vantaggi, perché comporta il rischio di citopenia.

Sempre in soggetti affetti da c. e da AIDS, si sono avuti risultati discreti con il fluconazolo (Byrne e Wajszczuk, 1988) e con il ketoconazolo (Chuck e Sande, 1989).

Bibliografia
Bennett J. E. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1979, **301**, 126.
Byrne W. R., Wajszczuk C. P., *Ann. Intern. Med.*, 1988, **108**, 384.
Chuck S. L., Sande M. A., *N. Engl. J. Med.*, 1989, **321**, 794.
Graybill J. R., *Medicina-Riv. EMI*, 1985, **5**, 271.
Greco D. *et al.*, *Medicina-Riv. EMI*, 1989, **9**, 209.
Kauffman C. A. *et al.*, *Am. J. Clin. Pathol.*, 1981, **75**, 106.

LUCIANO VELLA

CRIPTOSPORIDIOSI

F. *cryptosporidiose*. - I. *cryptosporidiosis*. - T. *Kryptosporidiosis*. - S. *criptosporidiosis*.

Definizione e inquadramento tassonomico

Per *criptosporidiosi* si intende l'infezione dovuta al protozoo del genere *Cryptosporidium*, che fu descritto per la prima volta da Tyzzer (1907) nel succo gastrico di un topo infettato in laboratorio. In seguito, fu isolato in un gran numero di vertebrati, ma fu considerato un parassita per lo più apatogeno. *Cryptosporidium* appartiene alla famiglia delle *Cryptosporidiidae*, subordine *Eimerina*, dell'ordine degli *Eucoccidi*, della classe degli *Sporozoi*, del *phylum Apicomplexa* (Tzipori, 1983).

Per decenni si credette che questo protozoo fosse speciespecifico. Recenti studi di infezione crociata hanno dimostrato che lo stesso ceppo di *Cryptosporidium* era trasmissibile a un elevato numero di specie ospiti (Tzipori, 1983), che ceppi isolati dagli uomini erano infettivi solo per altri mammiferi, ma non per gli uccelli (Current, 1983). Su questa base, Levine (1984) propose una classificazione che raggruppava *Cryptosporidium* in 4 specie, una sola delle quali patogena per i mammiferi. Più recentemente è stato scoperto che esistono almeno 2 specie di *Cryptosporidium* infettive per i mammiferi: la prima presente quasi esclusivamente nei roditori, la seconda infettiva per tutti gli altri mammiferi, incluso l'uomo (Upton e Current, 1985). La prima è stata chiamata *Cryptosporidium muris* e la seconda *Cryptosporidium parvum*, nomi che riflettono una differenza morfologica tra le due specie: la seconda, infatti, ha oocisti più piccole di quelle del *Cryptosporidium muris*.

Ciclo di vita

Cryptosporidium è un coccidio monoxeno, cioè che completa la sua fase asessuata e sessuata nello stesso ospite (fig. 1). La forma infettante è l'oocisti (fig. 2), che viene introdotta per via digestiva. Questa si rompe nel tratto intestinale per azione degli enzimi digestivi e dei sali biliari. Gli sporozoiti contenuti nell'oociste vengono quindi liberati e vanno a infettare l'orletto a spazzola delle cellule epiteliali del lume intestinale. Una volta nelle cellule, essi diventano schizonti (schizogonia), detti di prima generazione, contenenti ciascuno 8 merozoiti. Questi ultimi, una volta liberati, infettano le cellule adiacenti producendo, o altri schizonti di prima generazione, oppure schizonti di seconda generazione, che contengono 4 merozoiti. La fase sessuata (gamogonia) può iniziare solo dai merozoiti provenienti da schizonti di seconda generazione, i quali si trasformano in microgametociti e macrogametociti. Da questi originano i microgameti e i macrogameti; i primi fecondèranno i secondi formando uno zigote, il quale, a sua volta, evolverà in oocisti (sporogonia), che darà origine a 4 sporozoiti senza sporocisti.

Le oocisti, quindi, vengono eliminate attraverso le feci, ma possono anche invadere altre cellule intestinali dello stesso ospite. Questi due tipi di oocisti sono morfologicamente differenti: la prima ha una parete spessa, la seconda una parete sottile (Hart e Baxby, 1987). È verosimile attribuire la lunga durata della diarrea — caratteristica peculiare della c. — sia alle oocisti, che danno luogo a una vera e propria reinfezione endogena, sia ai cicli multipli dei merozoiti di 1ª generazione.

L'intervallo di tempo tra l'infezione e l'escrezione di oocisti varia da 2 a 9 giorni, a seconda della specie animale ospite. La giovane età, un sistema immunitario iporeattivo e una particolare suscettibilità della specie ospite, possono ridurre significativamente quest'intervallo di tempo (O'Donoghue, 1985).

Le oocisti possono anche essere rigurgitate dal canale intestinale nelle vie respiratorie, ad es. attraverso il vomito, e in questo modo

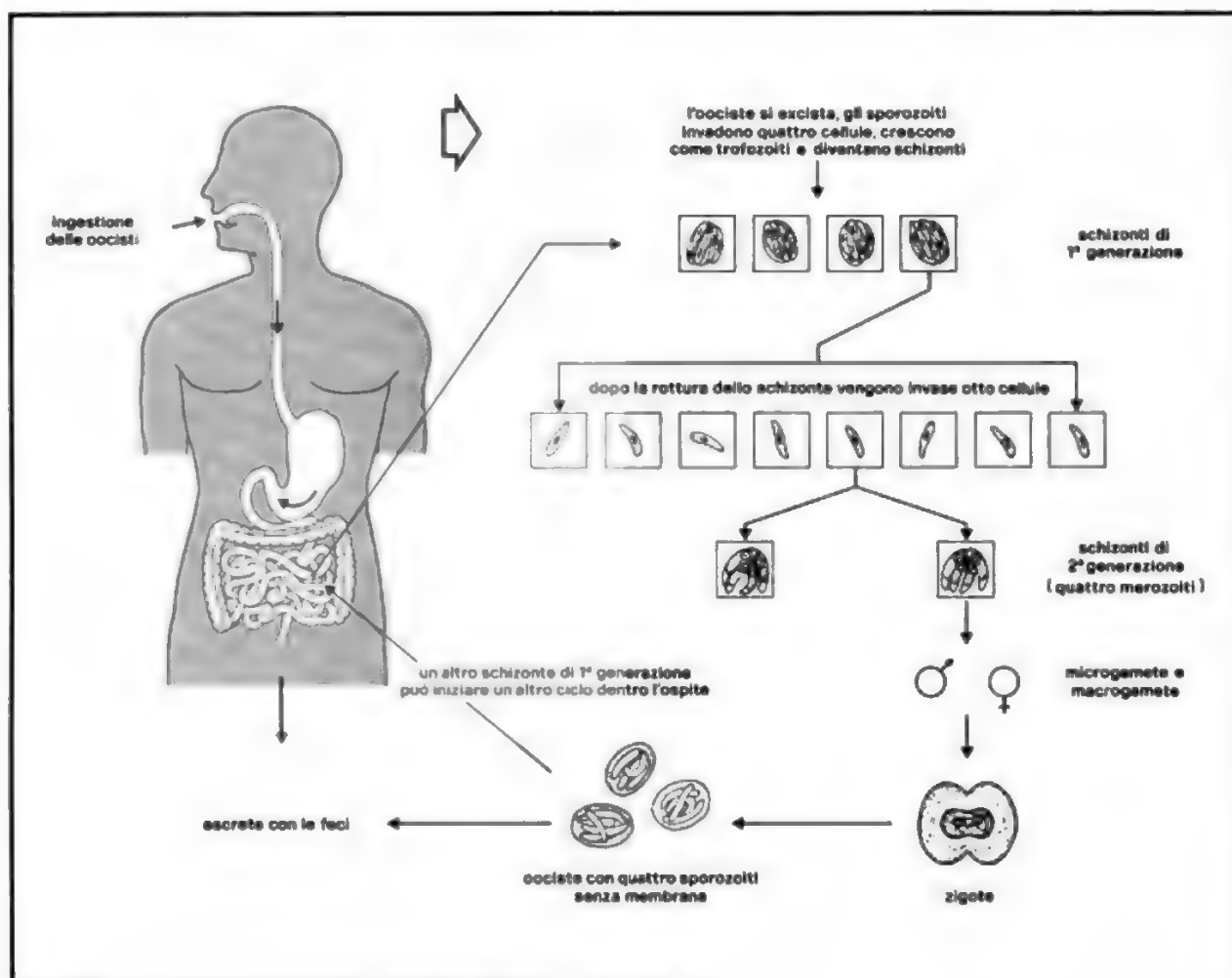



Fig. 1. Rappresentazione schematica del ciclo biologico di *Cryptosporidium*.

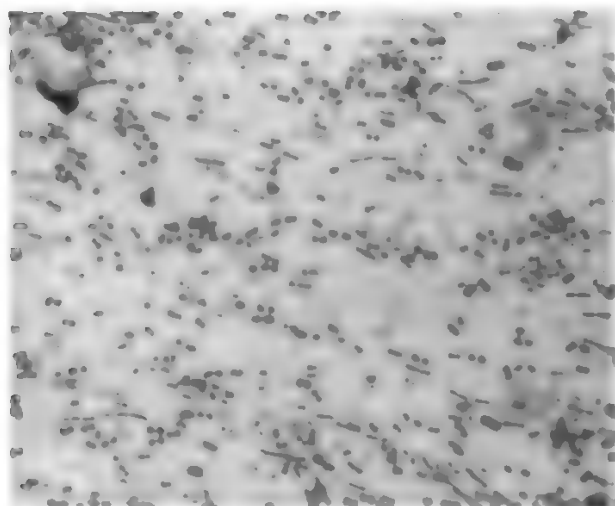



Fig. 2. Oocisti di *Cryptosporidium* colorate con S-BM che mostrano l'aspetto cosiddetto a luna crescente o a ferro di cavallo (ingrandimento 200 ×).

il parassita colonizza l'albero tracheobronchiale, dando sintomi respiratori: in realtà, questi sono presenti in circa il 30% dei casi di c., dovuti anche a meccanismi diversi dalla presenza del parassita.

Epidemiologia

La c. era stata considerata primariamente una zoonosi, nel senso che l'uomo contraeva la malattia solo a seguito di contatti con animali infetti. Nei primi casi umani studiati, il contatto con gli animali veniva cercato e quasi sempre trovato (Navin e Juranek, 1984). Iniziò, poi, ad accumularsi l'evidenza che l'infezione poteva essere mantenuta nella popolazione anche grazie a contatti interumani (Casemore e Jackson, 1984): infatti si è visto che l'uomo può essere portatore del parassita, sia in modo asintomatico, sia durante la convalescenza, poiché le oocisti vengono eliminate per più di 15 giorni dopo che la diarrea si è risolta.

La diarrea è uno dei grandi problemi sanitari dei paesi in via di sviluppo; la ricerca del *Cryptosporidium* in quelle zone ha evidenziato una prevalenza più alta che nei paesi a clima temperato. Ricerche sono state effettuate in Costarica, Liberia, Ruanda, Bangladesh, Sudan, Haiti, Bengala, Ghana, Venezuela e Sud Africa; in questi paesi la prevalenza del *Cryptosporidium* nei bambini al di sotto dei 5 anni oscilla tra il 4 e il 16,7% (Hart e Baxby, 1987).

Dalle ricerche condotte in Costarica (Mata *et al.*, 1984) e in Haiti (Pape *et al.*, 1987) è emerso che il latte materno protegge dall'infezione. I bambini residenti in aree urbane erano significativamente più colpiti di quelli residenti in zone rurali. Nello studio liberiano (Hojlyng *et al.*, 1986) i bambini che abitavano in famiglie poco numerose (meno di 6 componenti) o di religione musulmana erano significativamente meno colpiti degli altri. La prevalenza di *Cryptosporidium* varia nel corso dell'anno, a tutte le latitudini. Nei climi temperati è massima in autunno, in quelli tropicali nella stagione umida (quella in cui più alta è l'incidenza della diarrea).

Patogenesi

La diarrea da *Cryptosporidium* è di tipo acquoso, ma la patogenesi non è né tipicamente infiammatoria, né di tipo secretivo. Le modificazioni macroscopiche a livello dell'intestino non sono specifiche: si riscontrano iperemia e appiattimento dei villi della mucosa intestinale. Non viene indotta alcuna reazione dai polimorfonucleati, e quindi non si può parlare di diarrea infiammatoria. È stato ipotizzato che la perdita di liquidi possa dipendere da una reazione di ipersensibilità della mucosa, a seguito di uno stimolo allergico indotto dai metaboliti del parassita (Tzipori, 1985).

Aspetti clinici

Quando fu descritta per la prima volta l'infezione nell'uomo, i veterinari avevano già caratterizzato negli animali il quadro clinico della c. (Angus, 1983). I primi due casi umani furono documentati nel 1976, mentre i susseguenti hanno quasi sempre coinvolto pazienti immunodepressi, soprattutto con AIDS (v. SINDROME DA IMMUNODEFICIENZA ACQUISITA), nei quali la c. è responsabile di una diarrea prolungata e grave. In Italia, all'esordio dell'AIDS, la c. è presente in circa l'1,75-3,02% dei casi (Greco *et al.*, 1989).

Più recentemente, sia mediante studi su pazienti ospedalizzati, sia mediante la ricerca sistematica del parassita in feci inviate al laboratorio di grandi ospedali, si è visto che la malattia colpisce anche soggetti immunocompetenti. I bambini sembrano essere massimamente soggetti all'infezione (così come i giovani animali sono più colpiti dalla malattia che gli animali adulti).

Il quadro clinico è caratterizzato da una prolungata diarrea acquosa (che è autolimitante, almeno nei bambini immunocompetenti in Europa e Nord America), da anoressia, vomito, dolori addominali e febbre (> 38 °C). Sintomi respiratori (tosse, faringodinia) accompagnano spesso la c.; la disidratazione può essere grave e la diarrea può persistere per parecchie settimane.

Dopo la guarigione clinica, le oocisti possono continuare a essere escrete con le feci per altre 2 settimane o più. Il fatto che le oocisti persistano nell'ambiente senza essere riconosciute è di grande importanza nella trasmissione della malattia. Le feci, durante la c., assumono un peculiare aspetto: sono verdognole, maleodoranti e di consistenza molle; le scariche sono molto frequenti.

Fino a oggi non è stata trovata un'adeguata terapia contro la c., sebbene molti farmaci siano stati provati (Tzipori, 1983), specialmente in soggetti immunocompromessi, per i quali la malattia è spesso fatale. La spiramicina è risultata efficace in un numero limitato di pazienti (CDC, 1982), per cui viene sovente usata, ma con incostanti risultati. È in fase di valutazione, con risultati promettenti, l'uso per via orale di colostro iperimmune bovino (Tzipori, 1987).

Diagnosi di laboratorio

Fino a pochi anni fa, la diagnosi di c. era posta solo per mezzo dell'esame bioptico di frammenti del piccolo o del grosso intestino. Per questo motivo vennero ben presto proposte numerose nuove tecniche non invasive per la ricerca delle oocisti di *Cryptosporidium* nelle feci. Lo Ziehl-Nielsen modificato risultò, in un confronto con altre 14 tecniche (Garcia *et al.*, 1983), la più sensibile, ed è stata pertanto per lungo tempo la tecnica più usata. In seguito, il metodo safranin-blu di metilene (S-BM), messo a punto presso il Dipartimento di microbiologia dell'Università di Liverpool (Baxby *et al.*, 1984), si è rivelato più sensibile e rapido dello Ziehl-Nielsen nella ricerca delle oocisti. Un'altra valida tecnica è la fenolo-auramina (FAR) (fig. 3) (la stessa usata per la ricerca del bacillo tubercolare), che però richiede l'uso di un microscopio a fluorescenza per l'esame dei vetrini.

Di solito, le oocisti non sono uniformemente distribuite nel vetrino, ma si ritrovano a gruppi in poche zone (fig. 4), per cui occorre esaminare il preparato per almeno 10 min prima di considerarlo negativo. In presenza di un caso sintomatico, l'esame risulta positivo senza bisogno di concentrare le feci; ciò è indicato, invece, quando si conduca una ricerca su portatori sani o convalescenti.

Fig. 3. Oocisti di *Cryptosporidium* colorate con FAR viste al microscopio a fluorescenza (ingrandimento 100 ×).

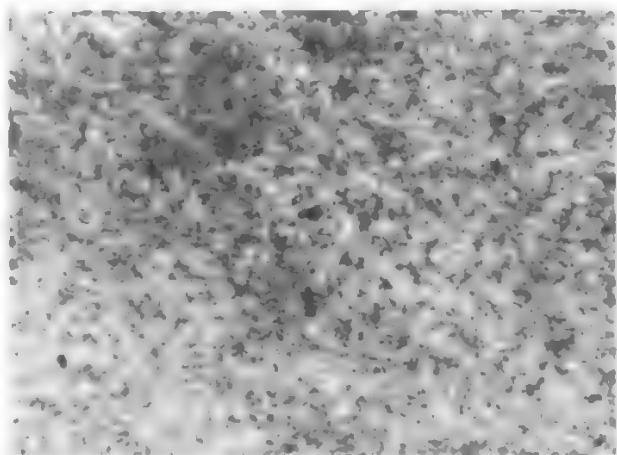



Fig. 4. Presenza nelle feci di un alto numero di oocisti di *Cryptosporidium* colorate con S-BM (ingrandimento 50 ×).

Prospettive future

Ricerche sono in corso per determinare la prevalenza di questo parassita nelle varie zone del mondo; in particolare, nei paesi in via di sviluppo è importante stabilire il contributo di *Cryptosporidium* alla morbosità e alla mortalità infantili.

Molto poco è noto degli aspetti immunologici della c. Le ricerche sono orientate a determinare e caratterizzare gli antigeni di *Cryptosporidium*, che, fra l'altro, renderanno possibile l'allestimento di test sierologici, i quali potranno essere di aiuto alla diagnosi clinica ed epidemiologica del parassita.

Un test di riferimento per la ricerca di *Cryptosporidium* nelle feci non è ancora stato determinato. Sono stati messi a punto molto di recente anticorpi monoclonali (ottenuti con estratti di oocisti), il cui impiego sembra più sensibile e specifico (Mc Laughlin *et al.*, 1987) delle tecniche di colorazione finora usate.

Per quanto concerne la coccidiosi sostenuta da *Isospora belli*, v. COCCIDIOSI (IV, 298) e al corrispondente aggiornamento (v. COCCIDIOSI*).

Bibliografia

Angus K. W., *J. R. Soc. Med.*, 1983, **76**, 62.
Baxby D., Blundell N., Hart C. A., *J. Hyg.*, 1984, **92**, 317.
Casemore D. P., Jackson B., *J. Infect.*, 1984, **9**, 153.
Centers for Disease Control, *MMWR*, 1982, **31**, 589.
Current W. L., Reese N. C. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1983, **308**, 1252.
Garcia L. S., Bruckner D. A. *et al.*, *J. Clin. Microbiol.*, 1983, **18**, 185.
Greco D., Benedetti P., Pezzotti M. *et al.*, *Medicina-Riv. EMI*, 1989, **9**, 209.
Hart C. A., Baxby D., *Pediatr. Rev. Commun.*, 1987, **1**, 311.
Hojlyng N., Molbak K., Jepsen S., *J. Clin. Microbiol.*, 1986, **23**(6), 1109.
Levine D. N., *J. Protozool.*, 1984, **31**(1), 94.
Mata L., Bolanos H. *et al.*, *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1984, **33**(1), 24.
McLauchlin J., Casemore D. P., Harrison T. G., Gerson P. J. *et al.*, *Lancet*, 1987, **1**, 51.
Navin T. R., Juranek D. D., *Rev. Infect. Dis.*, 1984, **6**(3), 313.
O'Donoghue P. J., *Austr. Vet. J.*, 1985, **62**(8), 253.
Pape J. W., Levine E. *et al.*, *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1987, **36**(2), 333.
Portnoy D. *et al.*, *Ann. Intern. Med.*, 1984, **101**, 202.
Tyzzer E. E., *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1907, **5**, 12.
Tzipori S., *Microbiol. Rev.*, 1983, **47**(1), 84.
Tzipori S., *Parasitol. Today*, 1985, **1**(6), 159.
Tzipori S., Roberton D., Cooper D. A., White L., *Lancet*, 1987, **2**, 344.
Upton S. J., Current W. L., *J. Parasitol.*, 1985, **71**(5), 625.

ROBERTA PAVONE E NICOLA SCHINAIA

CROHN, MORBO DI

Sin.: enterite regionale; ileite terminale; enterite granulomatosa.

Nella II Edizione il morbo di Crohn è stato svolto sotto l'esponente ENTERITE REGIONALE (V, 2168-2179); nonché sotto le voci INTESTINO TENUE E CRASSO (VII, 2295-2298) e RETTO E ANO (XIII, 1148-1149).

SOMMARIO

Introduzione

Il morbo di Crohn è stato descritto per la prima volta come entità patologica ben definita nel 1932 da Crohn, Ginzburg e Oppenheimer. Si tratta di una malattia infiammatoria cronica a etiologia ignota che può colpire qualsiasi tratto del canale alimentare, dalla bocca all'ano, anche se la regione interessata con maggior frequenza è quella ileocolica. Ha un decorso estremamente variabile e imprevedibile, caratterizzato dall'alternarsi di episodi di esacerbazione con periodi di remissione, con un'elevata frequenza di recidiva dopo resezione intestinale. A causa della multiformità delle manifestazioni cliniche, la malattia viene spesso diagnosticata con un ritardo di mesi o anni.

Come in tutte le malattie a etiopatogenesi ignota, non si dispone al momento di alcun trattamento specifico e la terapia, medica e chirurgica, è essenzialmente empirica.

Epidemiologia

Il m. di C. è più frequente nell'America del Nord e nell'Europa settentrionale. In aumento nell'Europa meridionale, esso è piuttoso infrequente in altre aree del mondo.

La *prevalenza* più elevata è stata riscontrata nella Penisola Scandinava e in Gran Bretagna, con stime variabili, rispettivamente, da 54 a 75/100.000/anno e da 26 a 56/100.000/anno. Anche l'*incidenza*, che ha subito un costante e notevole aumento negli ultimi 20 anni, è più elevata in queste aree geografiche, raggiungendo punte del 6,3/100.000/anno.

Più frequente tra i bianchi che nella popolazione nera e orientale, la incidenza del m. di C. sembra essere più elevata (da 3 a 6 volte) nella razza ebrea. Entrambi i sessi sono ugualmente colpiti.

Anche se il picco di esordio della malattia è tra i 15 e i 35 anni di età, ne vengono segnalati casi in ogni decade della vita. È stata inoltre riscontrata un'incidenza familiare del m. di C. nel 2-5% dei soggetti aventi familiari che ne sono affetti.

Etiologia e patogenesi

Benché l'etiologia del m. di C. rimanga ignota, sono state proposte diverse aree di importanza etiologica che comprendono fattori familiari, genetici, infettivi, immunologici e ambientali.

L'osservazione che il m. di C. è più comune nella razza bianca, ha una frequenza più elevata tra gli ebrei e possiede caratteristiche di familiarità, suggerisce l'esistenza di una possibile predisposizione *genetica* al suo sviluppo: è stato inoltre descritto in gemelli omozigoti.

La natura infiammatoria cronica di questa patologia ha indotto a continuare nella ricerca di una possibile etiologia infettiva. Tuttavia nessun agente etiologico è stato finora isolato, malgrado i numerosi tentativi compiuti per identificare agenti batterici, micotici o virali.

L'ipotesi che un meccanismo *immune* possa essere implicato nella patogenesi del m. di C. si basa sul concetto che le manifestazioni extraintestinali che a esso possono accompagnarsi (per es., artrite e pericolangite) possano costituire dei fenomeni autoimmunitari e che farmaci, quali azatioprina e 6-mercaptopurina, possano esercitare i loro effetti terapeutici mediante un meccanismo immunosoppressivo. In particolare, sono stati riscontrati anticorpi umorali contro cellule coliche, antigeni batterici (per es., *Escherichia coli*), lipopolisaccaridi, proteine eterologhe, quali quelle del latte vaccino. In generale, però, i titoli di questi anticorpi non si correlano con l'attività della malattia ed è possibile che la loro produzione sia semplicemente conseguenza del contatto di suddetti antigeni con le cellule immunocompetenti in seguito a danno mucosale. Per quanto riguarda le manifestazioni extraintestinali, si ritiene che queste siano espressione di patologia da immunocomplessi. Tuttavia, nei pazienti affetti da m. di C., come del resto

anche nei portatori di colite ulcerosa, non è stata dimostrata una maggiore frequenza di immunocomplessi. Infine, sono state riscontrate alterazioni dell'immunità cellulomediata, quali anergia cutanea, diminuita risposta a vari stimoli mitogeni, riduzione del numero dei linfociti T periferici. In conclusione, comunque, nessuna delle alterazioni immunologiche finora riscontrate può essere considerata caratteristica del m. di C.

Tra i *fattori ambientali* particolare interesse ha suscitato negli ultimi anni il ruolo 1) della dieta (sono stati chiamati in causa un aumentato consumo di zuccheri raffinati e un diminuito consumo di fibre prima dell'esordio dei sintomi); 2) del fumo di sigarette (rischio relativo di 2-5 nei fumatori all'esordio della malattia rispetto ai controlli) e 3) dei contraccettivi orali (rischio relativo di 1,5-3,5 nelle pazienti assumenti contraccettivi rispetto ai controlli).

Anatomia patologica

Il m. di C., a differenza della colite ulcerosa, è caratterizzato da un'infiammazione cronica estesa a tutti gli strati della parete intestinale, con interessamento del mesentere e dei linfonodi regionali.

Macroscopicamente, l'intestino si presenta alquanto ispessito e indurito con restringimento del lume. Il mesentere si presenta assai ispessito, edematoso e, spesso, si estende fino alla superficie sierosa dell'intestino in forma di caratteristiche proiezioni digitiformi. L'aspetto della mucosa è vario e dipende dallo stadio della malattia, ma può essere relativamente normale nelle fasi iniziali di essa. Nelle fasi più avanzate, la mucosa assume un aspetto nodulare «ad acciottolato» come risultato di un ispessimento della sottomucosa e della presenza di ulcere mucose lineari, disposte lungo l'asse longitudinale dell'intestino, alla base delle pliche mucose. Tali ulcere possono penetrare nella sottomucosa e nella *muscularis mucosae* e, confluendo tra loro, danno luogo alla formazione di canali intramurali che si rendono manifesti come fistole e fissurazioni. Inoltre, nel m. di C., a differenza della colite ulcerosa, la mucosa viene interessata in modo discontinuo: segmenti di mucosa gravemente danneggiati si alternano ad altri in cui la mucosa ha un aspetto apparentemente normale (*skip areas*). Sempre diversamente dalla colite ulcerosa, in circa il 50% di m. di C. colico, il retto viene risparmiato.

L'estensione del processo infiammatorio provoca l'adesione tra anse intestinali adiacenti fino a costituire un conglomerato che si rende apprezzabile come massa palpabile, più frequentemente, in fossa iliaca destra. Tramiti fistolosi possono aprirsi tra anse intestinali adese, colon e altri organi adiacenti, quali vescica o vagina oppure raggiungere la cute o terminare a fondo cieco nel peritoneo o nel retroperitoneo circondati da anse intestinali adese o da tessuto infiammatorio. Nella colite ulcerosa non si ha mai sviluppo di fistole.

Microscopicamente, il reperto di granulomi è l'elemento diagnostico più utile per differenziare il m. di C. da altre forme infiammatorie e, soprattutto, dalla colite ulcerosa in cui tale reperto è assente. Granulomi possono essere riscontrati in biopsie rettali.

Nella maggior parte delle casistiche, viene riportata la seguente localizzazione: in circa il 29% dei casi, la malattia è localizzata nel tenue (di solito nell'ileo terminale), con colon indenne; in un altro 19% circa viene colpito il colon solamente, mentre nel 50% circa si ha una localizzazione ileocolica; nel rimanente 2% è colpita la regione anorettale (tab. I).

Infine, mentre è generalmente possibile disporre di elementi anatomopatologici sufficienti per la diagnosi differenziale tra m. di C. e colite ulcerosa (tab. II), nel 10-20% dei casi tale distinzione può risultare impossibile (v. COLITE ULCEROSA*).

Per i quadri anatomopatologici e istopatologici, v. ENTERITE REGIONALE (V, 2169-2173; figg. 1-4).

TAB. I. DISTRIBUZIONE ANATOMICA DEL MORBO DI CROHN
(da Donaldson R. M. jr., modificata)

Intestino tenue solamente	29%
Localizzazione ileocolica	50%
Colon solamente	19%
Regione anorettale	2%

TAB. II. ASPETTI ANATOMOPATOLOGICI DEL MORBO DI CROHN E DELLA COLITE ULCEROSA
(da Glickmann R. M., modificata)

	Morbo di Crohn	Colite ulcerosa
Segmentarietà	+ +	0
Interessamento transmurale	+ +	+/–
Granulomi	+/+ + (50%)	0
Fibrosi	+ +	+
Fissurazioni, fistole	+ +	+/–
Interessamento del grasso mesenterico e dei linfonodi	+ +	0

Nota: 0 = mai; +/– = raro; + = occasionale; + + = frequente.

Quadro clinico

Mentre il quadro anatomopatologico è sempre lo stesso quale che sia il segmento intestinale colpito, il quadro clinico è in gran parte espressione della localizzazione anatomica della malattia.

Le principali manifestazioni cliniche del m. di C. sono febbre, dolore addominale, diarrea spesso ematica, astenia e, talora, calo ponderale.

Nelle *forme coliche*, diarrea e dolore addominale sono i sintomi più frequenti. Caratteristicamente, nel m. di C. la rettorragia è meno frequente che nella colite ulcerosa e ciò perché il retto è spesso indenne e la malattia ha un carattere transmurale con interessamento irregolare della mucosa. Possono associarsi varie complicanze anorettali quali fistole, ragadi e ascesso perirettale, che spesso precedono l'esordio clinico della malattia e che, quando presenti, devono sempre sollevare il sospetto di un coesistente m. di C.

Nella *forma ileale* del m. di C. sono presenti ulteriori segni e sintomi. Tipicamente, la malattia insorge in giovani adulti con storia di astenia, perdita di peso variabile, fastidio o dolore in fossa iliaca destra e diarrea. Inoltre, possono essere presenti febbricola, anoressia, nausea e vomito. Il dolore addominale può essere continuo e localizzato in fossa iliaca destra o può essere crampiforme o colico, espressione di stenosi intestinale di grado variabile. La diarrea è spesso modesta, di solito senza sangue macroscopicamente visibile e, se il retto non è colpito, non c'è tenesmo. All'esame obiettivo, è possibile riscontrare dolorabilità in fossa iliaca destra, associata al reperto di «impastamento» o di «massa», dovuto alle anse intestinali adese.

Dal momento che un'ileite acuta può esordire bruscamente con febbre, leucocitosi e dolore in fossa iliaca destra, può risultare difficile una diagnosi differenziale con l'appendicite acuta. Solo mediante laparotomia, pertanto, è possibile stabilire un'esatta diagnosi, in quanto il reperto, in un ileo terminale marcatamente iperemico, di grasso mesenterico edematoso e di linfonodi tumefatti non è attribuibile alla sola appendicite.

Anche lo *stomaco* e il *duodeno* possono essere colpiti dal m. di C. Solitamente sono interessati l'antro e la seconda porzione duodenale, con una sintomatologia simile a quella della malattia ulcerosa peptica. Nelle fasi più avanzate della malattia, lo sviluppo di cicatrici può provocare stenosi pilorica o duodenale.

Come si è detto, diarrea e dolore addominale sono i sintomi più frequenti. Altri sintomi, tuttavia, possono dominare il quadro clinico. Ad es., una febbre di natura indeterminata e un calo ponderale inspiegabile possono essere le manifestazioni cliniche prevalenti. In alcuni casi, la prima manifestazione della malattia è un'ostruzione intestinale; in altri, lo sviluppo di una fistola, determinante una sepsi perianale o un'infezione delle vie urinarie, secondaria a fistola enterovescicale. Allo stesso modo, un'ostruzione dell'uretere di destra con idronefrosi può conseguire a una compressione estrinseca a opera di una massa infiammatoria in fossa iliaca destra. Talora, soprattutto nell'ambito di un diffuso interessamento del tenue, prevalgono i sintomi di malassorbimento che, unitamente all'anoressia e agli effetti catabolici dell'infiammazione cronica, possono contribuire a determinare un notevole calo ponderale.

Complicanze locali

Sono spesso il prodotto dell'infiammazione intestinale e del coinvolgimento di strutture anatomiche adiacenti.

L'*ostruzione intestinale* è una complicanza frequente della malattia che si manifesta nel 20-30% dei casi. Nelle fasi iniziali, l'ostruzione è di solito dovuta a infiammazione acuta ed edema del segmento intestinale colpito, di solito l'ileo terminale. Nelle fasi più avanzate della malattia, la ostruzione può conseguire a un restringimento fisso del lume intestinale per evoluzione fibrotica dell'infiammazione.

Lo *sviluppo di fistole* è complicanza frequente del m. di C., a localizzazione sia colica sia ileale. I tramiti fistolosi possono aprirsi tra anse intestinali adiacenti, nello spazio retroperitoneale, o presentarsi come fistole cutanee o ascessi non dolorosi. In un numero significativo di casi, la prima espressione clinica della malattia può consistere nella persistenza di fissurazioni rettali e nella presenza di un ascesso perirettale o di una fistola rettale. Malgrado sia evenienza rara, una pneumaturia è spesso suggestiva di fistola enterovescicale e si associa a infezione delle vie urinarie.

Malgrado che nel m. di C. il processo infiammatorio interessi a tutto spessore la parete intestinale, una *perforazione intestinale* in peritoneo libero è rara. Tuttavia, in un esiguo numero di casi, questa può essere la manifestazione clinica di esordio della malattia, la cui diagnosi viene così posta in corso di laparotomia.

Esistono segnalazioni sempre più numerose di *neoplasie del colon* e *del tenue* sviluppatesi nel contesto di un m. di C. di lunga durata. Benché tale rischio sia statisticamente aumentato, lo sviluppo di neoplasie è raro in confronto alla frequenza di neoplasie nella colite ulcerosa.

Manifestazioni extraintestinali

Come nella colite ulcerosa, una varietà di sintomi e segni extraintestinali può associarsi anche al m. di C.

Manifestazioni articolari sono frequenti e possono consistere solamente in artralgie, fino all'artrite acuta dolorosa con gonfiore articolare. L'artrite non deformante è mono- o poliarticolare, spesso migrante e, in generale, interessa le grandi articolazioni. I test per forme specifiche di artrite (fattore reumatoide, anticorpi antinucleo e fattore LE) sono negativi. Tipicamente, questa varietà di artrite si correla con l'attività della malattia intestinale di base. Essa, inoltre, è più frequente nelle localizzazioni coliche piuttosto che nelle forme a esclusivo interessamento ileale. Al contrario, l'artrite centrale o la spondilite anchilosante, associata al m. di C., come alla colite ulcerosa, non è correlata all'attività della malattia. Essa può precedere per anni l'esordio della malattia intestinale e persistere anche dopo che ne sia stata ottenuta remissione, medica o chirurgica. Si associa talvolta a sacroileite. Al contrario dell'artrite periferica, vi è una significativa associazione con l'antigene di istocompatibilità HLA-B27.

Come per l'artrite periferica, le *manifestazioni cutanee* sono più frequenti nelle forme a localizzazione colica e si correlano con il grado di attività della malattia. Possono svilupparsi eritema nodoso, che guarisce senza esiti cicatriziali, e pioderma gangrenoso, una lesione ulcerativa relativamente dolorosa, avente spesso sede nel tronco. Ulcere aftoidi simili a lesioni cancerose dolenti della bocca possono svilupparsi in circa il 5-10% dei pazienti con malattia attiva, scomparendo spontaneamente.

Manifestazioni oculari, quali episclerite, irite ricorrente e uveite insorgono nel 5% dei pazienti e possono rappresentare una complicanza severa della malattia, coincidendo la loro gravità con quella della malattia intestinale.

Pure frequente nel m. di C. è lo sviluppo di epatopatie. La *pericolangite* è nella maggior parte dei casi una lesione clinicamente non significativa e l'unica manifestazione è data da un'elevazione della fosfatasi alcalina. Di solito non è evolutiva e non richiede alcuna terapia. Tuttavia, sia pur raramente, può evolvere verso una cirrosi. Raramente può svilupparsi una pericolangite sclerosante, un'infiammazione cronica, di etiologia ignota, interessante i dotti biliari intra- ed extraepatici, e determinante un variabile grado di ostruzione delle vie biliari extraepatiche.

In presenza di esteso interessamento ileale con conseguente malassorbimento di sali biliari, si riduce il *pool* di sali biliari e aumenta il potere litogeno della bile. Così il 30% circa dei pazienti con m. di C. ileale sviluppa *calcoli della colecisti*. Sempre in ambito di malattia ileale estesa, con colon privo di lesioni, si verifica un aumentato riassorbimento colico di ossalati con conseguente iperossaluria e sviluppo di calcoli urinari di ossalato.

Infine, in pazienti con m. di C. di lunga durata può svilupparsi, seppur raramente, una amiloidosi secondaria, che può manifestarsi con epatosplenomegalia e proteinuria importante.

Diagnosi

La diagnosi del m. di C. deve essere presa in considerazione in tutti i pazienti con diarrea con o senza sangue, sepsi perianale persistente e dolore addominale. La malattia può esordire con sintomi atipici, quale febbre inspiegabile senza sintomi intestinali, o in associazione con manifestazioni extraintestinali, come artrite o epatopatia precedente o prevalente sul coinvolgimento intestinale.

I dati di laboratorio sono, di solito, aspecifici e sono espressione dell'estensione e del grado di severità della reazione infiammatoria. In più, nel caso di un m. di C. ileale, possono risultare patologici i test di assorbimento intestinale. Un'anemia di grado variabile può pure stabilirsi come conseguenza di una perdita occulta di sangue con le feci o di flogosi cronica del midollo osseo, ma anche per malassorbimento di Vit. B_{12} o ac. folico. In presenza di diarrea importante, possono determinarsi alterazioni elettrolitiche (ipopotassiemia e ipomagnesiemia) che finiscono per dominare il quadro clinico. Il reperto di ipocalcemia riflette l'estensione delle alterazioni della mucosa ed è espressione di un malassorbimento di Vit. D. Un'ipoalbuminemia può essere secondaria sia a malassorbimento di aminoacidi sia a enteroprotidodispersione e una steatorrea, di grado variabile, può essere conseguenza di una deplezione di sali biliari e di danno mucoso.

Le principali indagini strumentali per stabilire la diagnosi di m. di C. sono lo studio radiologico e l'esame endoscopico con biopsia del canale alimentare.

Le indagini radiologiche principali sono il *clisma opaco con doppio contrasto* (per lo studio del colon) e il *clisma del tenue* (per lo studio del piccolo intestino). Il pasto con bario ha un ruolo complementare nello studio delle più rare forme a interessamento gastroenterico prossimale (esofago, stomaco e duodeno).

Il quadro radiologico del m. di C. colico è caratterizzato da risparmio del retto, aree di mucosa lesa interposte tra segmenti di mucosa normale e da piccole ulcere su piccoli noduli irregolari. Tali ulcere possono estendersi fino a produrre ulcere longitudinali e trasversali tali da costituire

delle vere cavità circoscritte. Queste a loro volta possono estendersi agli organi adiacenti, dando luogo alla formazione di fistole. Fibrosi e ispessimento irregolare della parete intestinale possono determinare stenosi, anche multiple (figg. 1 e 2).

Nel m. di C. del tenue, è l'ileo il segmento intestinale più caratteristicamente colpito. Il clisma del tenue può evidenziare perdita del disegno mucoso, rigidità dei segmenti interessati, per edema della sottomucosa, o stenosi e, come conseguenza dell'infiammazione della sottomucosa, il caratteristico aspetto «ad acciottolato» della mucosa. Inoltre possono essere evidenziati tragitti fistolosi, soprattutto nell'area ileocecale (fig. 3).

Nel caso di localizzazione gastrica e duodenale, l'esame radiologico dimostra rigidità e infiltrazione della mucosa che simulano un tumore infiltrante (fig. 4).

Lo studio endoscopico con biopsia del tratto gastroenterico è di importanza fondamentale nella diagnosi del m. di C.

Un'*esofagogastroduodenoscopia* può consentire di dimostrare le rare forme del m. di C. interessanti il tratto digestivo superiore. In questo caso possono essere evidenziate ulcere esofagee irregolari e poco profonde, erosioni gastriche indistinguibili da quelle provocate dai farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), deformità dell'antro gastrico, granularità, nodularità e ulcere, soprattutto della seconda porzione duodenale.

La *coloscopia* permette il riscontro di ulcere, anche di piccole dimensioni, erosioni aftoidi e profonde, ulcere longitudinali, tutte lesioni che si sviluppano in segmenti di

Fig. 1. Immagine radiologica di m. di C. colico. Sono evidenti ulcere aftoidi (piccolo vallo radiopaco centrale, circondato da alone radiotrasparente); ulcere a varia morfologia (longitudinali con decorso serpiginoso e/o «a bottone di camicia»); pseudopolipi. Si notino, inoltre, il risparmio del retto e la presenza di tratti di mucosa apparentemente indenni («skip areas») interposti tra segmenti mucosi sede di lesioni.

Fig. 2. Stenosi del tratto prossimale del sigma in paziente affetto da m. di C. colico. Nel suo contesto sono apprezzabili difetti di riempimento riferibili a pseudopolipi.

Fig. 3. Diagnosi radiologica di m. di C. ileale. Sono visibili: ulcere longitudinali aventi decorso serpiginoso, tra isolotti di mucosa configuranti il caratteristico aspetto «ad acciottolato»; tratti stenotici, condizionanti retrodilatazione dei segmenti intestinali a monte; tragitti fistolosi.

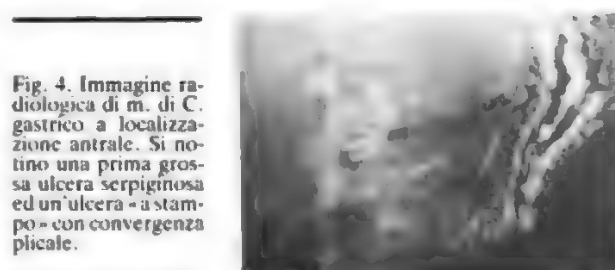



Fig. 4. Immagine radiologica di m. di C. gastrico a localizzazione antrale. Si notino una prima grossa ulcera serpiginosa ed un'ulcera «a stampo» con convergenza plicale.

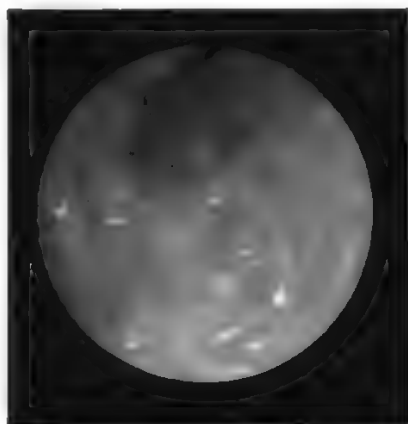



Fig. 5. L'immagine endoscopica mostra un quadro classico di m. di C. del colon: ulcere per lo più longitudinali con isolotti di mucosa ipertrofica che configurano il cosiddetto aspetto «ad acciottolato».

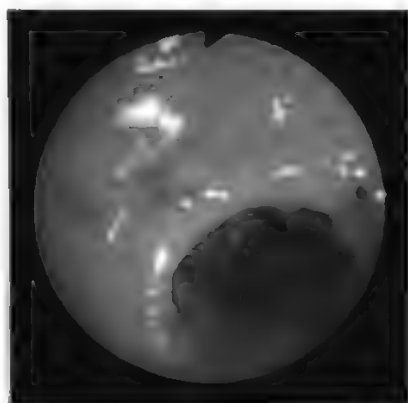



Fig. 6. Ulcera isolata, inserita in una zona di mucosa perfettamente normale (come succede in modo tipico nel m. di C.).

mucosa per altri versi normale (figg. 5 e 6). Dal momento che la mucosa non viene colpita in maniera uniforme, friabilità e granulosità diffuse, tipiche della colite ulcerosa, non sono caratteristiche del m. di C. colico, dove piuttosto è tipico l'aspetto «ad acciottolato» della mucosa (fig. 5). Come nella colite ulcerosa, anche nel m. di C. colico possono svilupparsi pseudopolipi (fig. 7), edema e stenosi. Considerati il caratteristico interessamento discontinuo della mucosa e il risparmio del retto, è necessario procedere a un esame endoscopico di tutto il colon e non limitato al solo rettosigma. La coloscopia è inoltre indicata anche quando sembra essere interessato unicamente il tenue. Ciò perché può essere praticabile una biopsia dell'ileo terminale e, data la frequente associazione, anche perché è possibile dimostrare un'eventuale localizzazione colica.

Nelle biopsie mucose, ottenute da segmenti intestinali colpiti dalla malattia, sono riscontrabili granulomi nel 30-50% dei casi. Lesioni granulomatose sono spesso dimostrabili nel contesto di lesioni infiammatorie perianali come pure in aree di mucosa rettale colpite dalla malattia. Solo nel 15% dei casi, la biopsia di un retto apparentemente «indenne» può evidenziare la presenza di granulomi.

Diagnosi differenziale

Sono molte le condizioni patologiche che devono essere considerate nella diagnosi differenziale del m. di C. (tab. III).

Quest'ultima è in gran parte influenzata dalla sintomatologia di esordio della malattia. Così se il sintomo iniziale è una rettorragia, è ragionevole pensare che il processo morboso responsabile sia nel colon. In tal caso possono esistere importanti problemi di diagnosi differenziale con la colite ulcerosa, specialmente quando il processo infiammatorio non è segmentario, il retto non è risparmiato e le ulcere non sono ben delimitate. In questi casi la diagnosi è spesso

TAB. III. DIAGNOSI DIFFERENZIALE DEL MORBO DI CROHN
(da Donaldson R. M. jr., modificata)

Localizzazione esclusiva nel piccolo intestino o ileocolica

Malattia in fase acuta, iniziale
- Gastroenterite virale
- Appendicite
- Enterocolite da *Yersinia*
- Salmonellosi

Malattia cronica o con fasi ricorrenti di attività
- Giardiasi
- Amebiasi
- Tubercolosi intestinale
- Digiunoileite non granulomatosa
- Linfoma intestinale
- Infezioni da miceti
- Enterocolite pseudomembranosa
- Malattia ulcerosa duodenale

Localizzazione nel colon-retto
- Colite ulcerosa
- Colite ischemica
- Carcinoma del colon
- Diverticolite

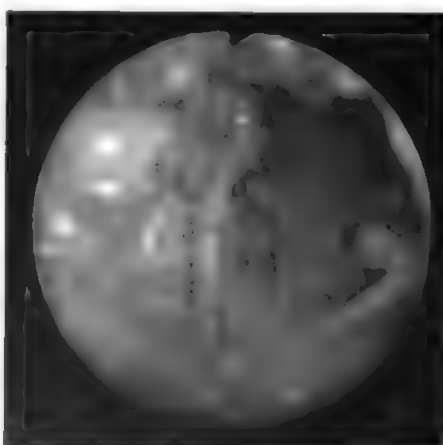
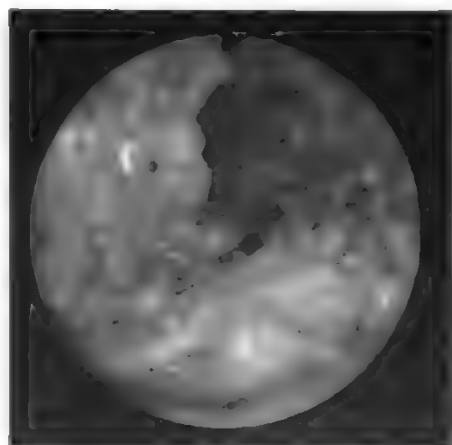



Fig. 7. L'esame endoscopico dimostra una imponente pseudopoliposi (*a sinistra*) con formazione dei cosiddetti «ponti mucosi» (*a destra*).

istologica, secondo i criteri distintivi sopra indicati. Non infrequentemente, tuttavia, lo studio istopatologico non riesce a dirimere i dubbi e allora soltanto il decorso successivo nel tempo potrà permettere di differenziare le due entità nosologiche. Altre condizioni patologiche da considerare vanno dalle emorroidi alle neoplasie del colon (polipi, carcinomi), dalla malattia diverticolare alle malformazioni vascolari e alla colite ischemica. In tutti questi casi, il clisma opaco e l'esame endoscopico del colon con biopsia sono sufficienti a stabilire la corretta diagnosi.

Una colite infettiva acuta può essere causata da vari agenti infettivi (*Entamoeba histolytica, Shigella, Salmonella, Yersinia, Campylobacter, Clostridium difficile*, etc.). In tal caso saranno le metodiche batteriologiche a consentire di porre una diagnosi corretta.

Nelle forme localizzate al tenue, il m. di C. va differenziato, soprattutto, dalla tubercolosi intestinale che, tuttavia, è sempre meno frequente nell'emisfero occidentale; le due condizioni hanno spesso caratteristiche radiologiche simili e solo la valutazione istologica può dirimere la diagnosi. Inoltre, in presenza di localizzazione intestinale, questa è invariabilmente associata a tubercolosi polmonare.

Terapia medica

A tutt'oggi non esiste alcuna terapia risolutiva del m. di C. Il raggiungimento di questo obiettivo richiede una migliore comprensione dell'etiopatogenesi di questa complessa malattia. Tuttavia la terapia medica permette di controllare, nella maggior parte dei casi, la sintomatologia ed è in grado di migliorare la qualità di vita dei pazienti.

Va detto che forse fino al 10-20% dei pazienti gode di periodi asintomatici lunghi anche molti anni, senza richiedere alcun trattamento specifico. Nella maggior parte dei casi, però, la malattia si mantiene in stato di attività per periodi prolungati oppure va incontro a frequenti recidive tali da richiedere un trattamento con farmaci antinfiammatori o agenti con attività immunosoppressiva. Sfortunatamente l'efficacia di tali agenti farmacologici è estremamente difficile da valutare, a causa dell'attività fluttuante e del decorso imprevedibile della malattia.

Vari *trials* clinici sono stati effettuati allo scopo di valutare l'efficacia di diversi agenti farmacologici, sia nella terapia del m. di C. in fase di attività (tab. IV) sia nel trattamento del m. di C. in remissione (tab. V). Benché utili informazioni si possano trarre da questi studi, essi non sono ancora in grado di fornire schemi terapeutici standardizzati.

Corticosteroidi

I corticosteroidi sembrano essere efficaci nel controllo della sintomatologia nel m. di C. attivo.

In uno studio statunitense, effettuato dalla National Cooperative for Crohn's Disease Study (NCCDS), il prednisone, alla dose variabile da 0,25 a 0,75 mg/kg, si è dimostrato più efficace del *placebo* nel ridurre l'attività infiammatoria. Tali risultati sono stati successivamente confermati da un ampio *trial* controllato, multicentrico europeo, nel

TAB. IV. TERAPIA FARMACOLOGICA DEL MORBO DI CROHN ATTIVO: RISULTATI DI *TRIALS* CLINICI CONTROLLATI

(da Donaldson R. M. jr., modificata)

Farmaco (dose/*die*)	Efficacia (*)	Commento	Autore
Prednisone (0,25-0,75 mg/kg)	+	Meno efficace nelle forme coliche	Summers, 1979
Prednisolone (0,5 mg/kg)	−	No *placebo*	Saverymuttu, 1985
6-metilprednisolone (48 mg)	+	Più efficace della salazopirina	Malchow, 1984
Salazopirina (1 g/15 kg)	+	Più efficace in pazienti senza precedenti terapie; inefficace nelle forme a esclusiva localizzazione ileale	Summers, 1979
(3 g)	±	Più efficace in pazienti non operati	Anthonisen, 1974
(4-6 g)	+		Van Hees, 1981
(3 g)	−	No *placebo*; confrontato con metronidazolo ed efficace quasi quanto questo; meno efficace nelle forme esclusivamente ileali	Ursing, 1982
(3 g)	+	Più efficace in pazienti con colite	Malchow, 1979
Salazopirina (1 g/15 kg) più prednisone (0,25-0,75 mg/kg)	−	No *placebo*; prednisone + salazopirina meno efficace del solo prednisone	Singleton, 1979
Azatioprina (2 mg/kg)	0		Rhodes, 1971
(2,5 mg/kg)	0		Summers, 1979
(3 mg/kg)	±	Insieme a steroidi	Klein, 1974
6-mercaptopurina (1,5 mg/kg)	+	Risposta lenta (almeno 2 mesi); somministrato con steroidi; documentato effetto di «risparmio» di steroidi	Present, 1980
Metronidazolo (800 mg)	+	Buona risposta nel 57% dei pazienti in un mese, contro il 17% del gruppo *placebo*	Keighley, 1984
Metronidazolo (800 mg)	−	No *placebo*; efficace almeno quanto la salazopirina; meno efficace nelle forme ileali	Ursing, 1982

(*) + = significativamente più efficace del *placebo*; ± = miglioramento, in alcuni casi molto netto, ma risultati globalmente non statisticamente differenti dal *placebo*; 0 = risultati non significativamente differenti dal *placebo*; − = farmaco di confronto diverso dal *placebo*.

TAB. V. TERAPIA DI MANTENIMENTO DEL MORBO DI CROHN INATTIVO: RISULTATI DI *TRIALS* CLINICI CONTROLLATI

(da Donaldson R. M. jr., modificata)

Farmaco (dose/*die*)	Efficacia (*)	Commento	Autore
Prednisone			
(0,25 mg/kg)	0		Summers, 1979
(7,5 mg)	0		Nyman, 1985
6-metilprednisolone			
(12 mg)	0		Malchow, 1984
Salazopirina			
(1 g/15 kg)	0		Summers, 1979
(3 g)	0		Singleton, 1979
Salazopirina (1 g/15 kg) più prednisone (0,25-0,75 mg/kg)	–	Non più efficace del solo prednisone; non riduce la richiesta di steroidi	Singleton, 1979
Azatioprina			
(2 mg/kg)	+	Alcuni (15/51 pazienti) hanno ricevuto anche prednisone e/o salazopirina	O'Donoghue, 1978
(2 mg/kg)	+	Somministrata con steroidi; effetto «risparmio» di steroidi	Keigley, 1984
(2 mg/kg)	+	Somministrata con steroidi; effetto «risparmio» di steroidi	Rosenberg, 1975
(1,5 mg/kg)	0		Summers, 1979

(*) + = significativamente più efficace del *placebo*; ± = miglioramento, in alcuni casi molto netto, ma risultati globalmente non statisticamente differenti dal *placebo*; 0 = risultati non significativamente differenti dal *placebo*; – = farmaco di confronto diverso dal *placebo*.

quale lo steroide impiegato è stato il 6-metilprednisolone, alla dose iniziale di 48 mg/*die*.

Se efficaci nell'indurre remissione della malattia, vari *trials* clinici controllati hanno dimostrato l'inutilità di una terapia di mantenimento con corticosteroidi nel m. di C., considerato che nessuna differenza statisticamente significativa è stata riscontrata rispetto al *placebo*.

Salazopirina

Anche la salazopirina è stata impiegata nella terapia del m. di C. in fase di attività. Alcuni ampi studi clinici controllati hanno dimostrato che tale farmaco, alla dose variabile da 3 a 6 g/*die*, è significativamente più efficace del *placebo*, ma non del 6-metilprednisolone, nell'indurre remissione del m. di C. La salazopirina si è dimostrata attiva solo nelle forme coliche o anche ileocoliche, mentre la sua attività terapeutica è stata del tutto sovrapponibile a quella del *placebo* nelle forme del m. di C. a esclusiva localizzazione ileale. Quando associata al prednisone, rispetto a questo solamente, non sembra essere più efficace.

La salazopirina, al dosaggio variabile di 1-2,5 g/*die*, viene frequentemente impiegata anche nella terapia di mantenimento del m. di C. Tuttavia, studi controllati non hanno dimostrato una superiorità terapeutica di questo farmaco rispetto al *placebo*.

Acido 5-aminosalicilico

Da quando è stato dimostrato che la componente attiva della salazopirina è rappresentata dall'ac. 5-aminosalicilico, la ricerca farmacologica è stata particolarmente attiva nella formulazione di preparati contenenti solo questa molecola. Diversi studi ne hanno già provato l'efficacia nella terapia della colite ulcerosa. Più controversa è l'utilità di tale farmaco nella terapia del m. di C. e, del resto, al momento, sono davvero pochi gli studi effettuati su pazienti con m. di C. Tuttavia, in uno studio, una varietà di ac. 5-aminosalicilico a rilascio pH-dipendente (Pentasa) si è dimostrata efficace nel ridurre il *Crohn Disease Activity Index* nel 72% dei pazienti trattati e, in un altro studio, ha ridotto l'escrezione fecale di granulociti autologhi marcati con ^{111}I in pazienti con m. di C.

Al momento sono in corso diversi studi con diverse varietà di ac. 5-aminosalicilico, allo scopo di stabilire se tale farmaco ha un ruolo nella terapia del m. di C.

Farmaci immunosoppressori (azatioprina, 6-mercaptopurina)

Questi farmaci trovano impiego nella terapia di un m. di C. che si mantiene persistentemente attivo o che evolve malgrado terapia con steroidi o salazopirina e resezione chirurgica. Inoltre essi consentono di ridurre il dosaggio degli steroidi.

Diversi studi clinici controllati hanno dimostrato che l'azatioprina non è più efficace del *placebo* nell'indurre remissione del m. di C. attivo.

Al contrario l'azatioprina, alla dose di 2 mg/kg/*die*, ha ridotto significativamente la frequenza di recidiva in pazienti trattati per un anno.

In uno studio clinico controllato la 6-mercaptopurina, metabolita attivo dell'azatioprina, alla dose di 1,5 mg/kg/*die* si è dimostrata significativamente più efficace del *placebo* nel controllo della sintomatologia, nella guarigione delle fistole e nel ridurre il dosaggio dello steroide. Sono occorsi, tuttavia, almeno due mesi prima che si rendesse manifesta la risposta terapeutica.

Data l'importanza degli effetti collaterali di cui sono gravati (in particolare mielodepressione), tali farmaci devono essere somministrati con cautela e sotto stretta sorveglianza medica, monitorando l'emocromo, inizialmente, almeno due volte alla settimana.

Metronidazolo

Tale derivato nitroimidazolico, efficace nella terapia di infestazioni parassitarie quali quelle da *Trichomonas*, *Entamoeba histolytica* e *Giardia lamblia* e nelle infezioni da germi anaerobi, alla dose di 800 mg/*die*, si è dimostrato efficace quanto la salazopirina e più del *placebo* nella terapia del m. di C. attivo. Inoltre, con dosi ancora più elevate (fino a 20 mg/kg/*die*), il metronidazolo ha determinato rapidamente guarigione di m. di C. perianale. Tuttavia, con tali dosi è frequente lo sviluppo di neuropatia periferica, talora irreversibile, mentre sospendendo o riducendo il farmaco a dosi più tollerabili, si assiste a una ripresa o a un peggioramento della malattia perianale.

Ciclosporina A

La ciclosporina A è un potente agente immunosoppressore con azione selettiva contro le risposte mediate dai linfociti T e rapido esordio di azione, a differenza dell'azatioprina. Incoraggianti ricerche preliminari le sembrano conferire un ruolo nel m. di C. in fase attiva, associata o meno ai corticosteroidi.

Terapia dietetica

Ripetute segnalazioni in letteratura, confortate da una pratica clinica quasi routinaria in alcuni centri della Gran Bretagna, suggeriscono la possibilità che la terapia con diete elementari possa indurre la remissione del m. di C. acuto con risultati non dissimili da quelli ottenibili con i corticosteroidi. Tuttavia, la scarsa palatabilità della maggior parte di queste preparazioni ne controindica spesso l'impiego.

Nutrizione parenterale totale (NPT)

La NPT può rendersi necessaria in presenza di un episodio infiammatorio fulminante, nel caso di ileo paralitico da ostruzione subacuta o nel periodo postoperatorio, oppure nella sindrome dell'intestino corto.

Supplementazioni vitaminiche e minerali

Per problemi connessi principalmente a malassorbimento e a malnutrizione, i pazienti con m. di C., soprattutto a localizzazione nel piccolo intestino, vanno incontro a deficit di ferro, potassio, zinco, Vit. B_{12}, vitamine liposolubili e ac. folico, che vanno opportunamente corretti mediante terapia sostitutiva endovenosa od orale.

Approccio terapeutico al paziente affetto da morbo di Crohn

L'approccio terapeutico al paziente con m. di C. deve tener conto di due parametri principali: la localizzazione della malattia e il suo grado di attività (vari indici di attività sono stati proposti, più o meno complessi, ma nessuno perfettamente soddisfacente; nella tab. VI è riportato l'«indice semplificato di attività»).

1. *Morbo di Crohn colico.* – Una colite acuta di Crohn viene usualmente trattata allo stesso modo di un attacco di colite ulcerosa del medesimo grado di severità: nelle forme più severe, quindi, il farmaco di scelta è lo steroide (prednisone o prednisolone a dosi di 40-60 mg al dì) per via parenterale ed eventualmente per via topica, nel caso di interessamento rettale (l'esperienza clinica tuttavia dimostra che gli steroidi topici nel m. di C. sono molto meno efficaci di quanto non lo siano nella proctite ulcerosa).

Nelle forme meno severe il farmaco può essere scelto tra gli steroidi per via orale (prednisone 20-40 mg/*die*), la salazopirina (a dosi comprese tra 3 e 6 *g/die*) e il metronidazolo (alla dose di 500 mg × 2 al dì); quest'ultimo è indicato soprattutto nel caso di mancata risposta alla salazopirina.

2. *Morbo di Crohn ileocolico.* – Il trattamento di queste forme è del tutto sovrapponibile a quello delle forme a localizzazione esclusivamente colica. I farmaci di scelta

TAB. VI. «INDICE SEMPLIFICATO DI ATTIVITÀ» DI MORBO DI CROHN

A. Stato generale
B. Dolore addominale
C. Numero di evacuazioni di feci liquide
D. Massa addominale
E. Complicanze

Assegnando un punteggio da 0 a 4 a ciascuno dei suddetti parametri è possibile ottenere una valutazione dell'attività della malattia

sono quindi i corticosteroidi, la salazopirina e il metronidazolo agli stessi dosaggi menzionati precedentemente; nel caso di mancata risposta a questi farmaci, si può utilizzare la 6-mercaptopurina al dosaggio di 1,5 mg/kg/*die*. In questo caso è necessario tener presente che il tempo di risposta terapeutica è lungo (di almeno 2 mesi).

3. *Morbo di Crohn del piccolo intestino.* – I farmaci di scelta in questa forma sono rappresentati dagli steroidi e/o dalla dieta elementare. Come farmaco di seconda scelta o in associazione allo steroide, allo scopo di ridurre il dosaggio, può essere utilizzata l'azatioprina, a dosaggi di 2 mg/kg/*die*. Del tutto inefficaci, in tali forme, appaiono invece la salazopirina e il metronidazolo.

4. *Terapia di mantenimento del morbo di Crohn inattivo.* – È a tutt'oggi molto dibattuta l'opportunità di una terapia di mantenimento nei pazienti con m. di C. inattivo, dal momento che non esistono farmaci che si siano dimostrati, in modo inequivocabile, in grado di prevenire le recidive della malattia. L'unico composto per cui esistono segnalazioni circa una possibile efficacia come farmaco di mantenimento nelle forme inattive è l'azatioprina, al dosaggio di 2 mg/kg/*die*.

Terapia chirurgica

Come per la terapia medica, anche per la terapia chirurgica del m. di C. va detto che nessun tipo di intervento ha valore «curativo» in senso stretto, essendo assai alto il tasso di recidiva postoperatoria, anche se in molti casi risolve favorevolmente situazioni cliniche difficilmente controllabili con presidi medici.

Quando l'infiammazione del piccolo intestino progredisce fino a causare sintomi ricorrenti o persistenti di ostruzione, viene posta l'indicazione a un intervento di resezione parziale del segmento interessato. Nuove possibilità terapeutiche per le stenosi del piccolo intestino, specie qualora siano interessati lunghi tratti, sono possibili mediante interventi di «stritturoplastica» che consentono di risolvere l'ostruzione meccanica senza sacrificare i segmenti coinvolti.

Un'altra indicazione chirurgica è data dalla presenza di masse infiammatorie unitamente a fistole. In presenza di tramiti fistolosi, l'intervento chirurgico è consigliato se vi è comunicazione con la vescica o nel caso di gravi e inabilitanti fistole rettovaginali. Altra indicazione all'intervento chirurgico è rappresentata dalla presenza di perforazione libera in cavità peritoneale.

Le possibilità chirurgiche nella colite di Crohn comprendono la proctocolectomia con ileostomia permanente (nei rari casi di severo interessamento rettale), la colectomia subtotale con ileorettoanastomosi — in uno o due tempi — e la temporanea defunzionalizzazione del colon con deviazione del flusso fecale mediante ileostomia.

Prognosi

Il m. di C. ha manifestazioni e storia naturale talmente proteiformi da rendere molto difficile predirne il decorso. Tuttavia, in linea di massima, la prognosi *quoad valetudinem* è relativamente sfavorevole: concorrono a renderla tale l'assenza di una terapia specifica, la considerevole tendenza alla recidiva, il fatto che gli episodi sintomatici sono spesso lunghi, debilitanti e di difficile gestione. Inoltre, almeno la metà dei pazienti è destinata ad andare incontro, prima o poi, ad almeno un intervento chirurgico e, in seguito a questo, la maggioranza dei pazienti recidiva in un periodo di tempo variabile dall'intervento. D'altra parte va detto che il 10-20% dei pazienti ha un decorso del tutto asintomatico dopo uno o due attacchi e che una percentuale davvero bassa di pazienti decede per cause diretta-

mente collegate al m. di C. Il m. di C. infine sembra avere un decorso particolarmente severo nel bambino e nell'adolescente (nel quale la storia clinica è oltretutto complicata quasi invariabilmente da problemi di accrescimento) e nei casi ad aggregazione familiare.

Bibliografia

Bianchi Porro G., *Drug Treatment of Crohn's Disease*, in Dobrilla G., Liguory C., Misiewicz J. J. eds., *Current Therapy of Gastrointestinal Disorders*, 1983, Cortina Int.- Raven Press, Verona-New York, pp. 93-103.

Donaldson M. R. jr., *Crohn's Disease*, in Sleisenger M. H., Fordtran J. S. eds., *Gastrointestinal Disease*, 1988, Saunders, Philadelphia, pp. 1327-1357.

Glickmann R. M., *Inflammatory Bowel Disease. Ulcerative Colitis and Crohn's Disease*, in *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 1987, McGraw-Hill, New York, pp. 1277-1280.

Meyers S., Sachar D. B., *Medical Therapy of Crohn's Disease*, in Kirsner J. B., Shorter R. G. eds., *Inflammatory Bowel Disease*, 1988, Lea & Febiger, Philadelphia, pp. 477-501.

Rhodes J., Harries A. D. *et al.*, *Clinical Features of Crohn's Disease*, in Misiewicz J. J., Pounder R. E., Venables C. W. eds., *Disease of the Gut and Pancreas*, 1986, Blackwell, Oxford, pp. 766-795.

GABRIELE BIANCHI PORRO E SANDRO ARDIZZONE

CROMATINA SESSUALE [v. vol. IV, col. 1534]

Errata-corrige

A col. 1534, prima riga del II capoverso: è errata la citazione Barr e Bertrans (1950); *leggasi*: Barr e Bertram (1949).

CROMATOGRAFIA [v. vol. IV, col. 1543]

SOMMARIO

Cromatografia liquida ad alta risoluzione

Generalità

Per cromatografia liquida ad alta risoluzione (HPLC: *High Performance Liquid Chromatography*) si intende una tecnica cromatografica su colonna che utilizza fasi stazionarie microparticolate.

L'HPLC è pertanto da considerarsi la modernizzazione della c. classica su colonna motivata dalla necessità di disporre di sistemi di analisi ad alta efficienza ed estremamente rapidi: ciò è stato realizzato, come, d'altra parte, già precedentemente fatto per la gascromatografia (v. CROMATOGRAFIA, IV, 1563), impaccando le colonne con fasi stazionarie di dimensioni molto piccole (5-10 μm) e di conseguenza utilizzando forti pressioni per permettere alla fase mobile di defluire attraverso la colonna in tempi brevi, cosa che, naturalmente, non poteva più avvenire utilizzando, come nella classica c. liquida, la sola forza di gravità.

Lo sviluppo dell'HPLC è avvenuto negli ultimi 20 anni ed è stato reso possibile, da una parte, dalla sintesi di opportune fasi stazionarie, e in particolare silice, chimicamente modificate; dall'altra, dallo sviluppo della strumentazione, specie per quanto riguarda efficaci sistemi di pompaggio e rivelatori per piccolissime quantità di sostanza.

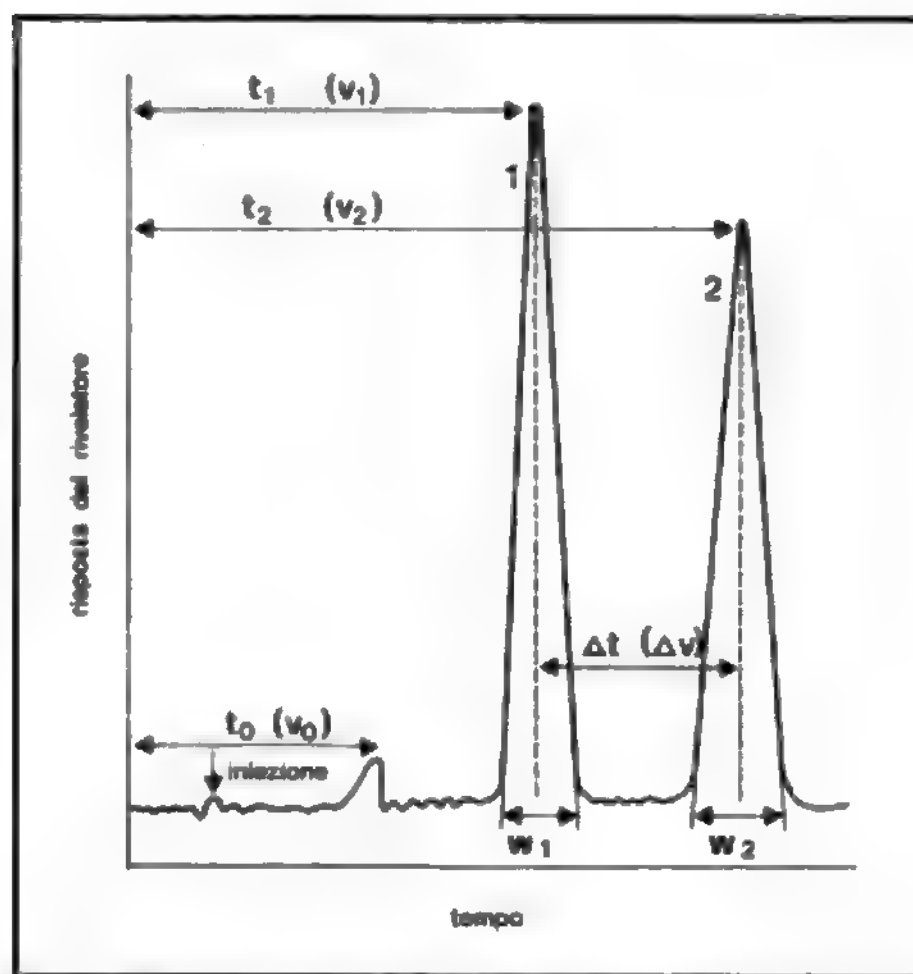



Fig. 1. Illustrazione schematica dei parametri cromatografici. Per la spiegazione v. testo.

Parametri cromatografici

I punti chiave di una separazione cromatografica in HPLC sono: *a*) la capacità; *b*) l'efficienza; *c*) la selettività.

Consideriamo una miscela di due componenti che vengono eluiti in tempi successivi da una colonna cromatografica. In fig. 1 è riportato un esempio di cromatogramma.

Con t o V si intendono, rispettivamente, i tempi di ritenzione o i volumi di ritenzione, cioè i tempi (o i volumi) necessari per far uscire una sostanza dalla colonna. V_0 = volume morto, rappresenta il tempo necessario per eluire una sostanza non trattenuta. V_0 e t_0 sono collegati dalla relazione $V_0 = t_0 \times F$ (flusso).

Se si indica con K il coefficiente di ripartizione $K = c_s/c_m$ (cioè rapporto fra le concentrazioni di un componente nelle fasi stazionaria e mobile), V_r = (volume di ritenzione della sostanza) = $V_0 + KV_s$.

È evidente che se c'è una grande affinità per la fase stazionaria, il valore di K sarà elevato e altrettanto lo saranno i valori di V_r e t_r.

1. *Rapporto di capacità della colonna.* – È definito dalla relazione (1) e misura l'interazione dei componenti con le fasi stazionaria e mobile.

$$k' = K \frac{V_s}{V_m} = \frac{V_r - V_0}{V_0} = \frac{t_r - t_0}{t_0} \qquad (1)$$

In genere sarebbe meglio utilizzare i volumi e non i tempi di ritenzione, a meno di avere un flusso assolutamente costante nel tempo.

2. *Efficienza.* – L'efficienza di una colonna è misurata dal numero di piatti teorici N e viene definita dalla relazione:

$$N = 16\,(t_r/W)^2 \qquad (2)$$

Dove con W si intende la larghezza della base del picco (e si ottiene estrapolando le tangenti alla base del picco stesso [fig. 1]). Il numero di piatti teorici di una colonna è la misura dell'allargamento di una banda del soluto quando percorre la colonna. Sistemi molto efficienti hanno valori di N elevati. Al posto di N si può utilizzare anche il valore di H (altezza equivalente del piatto teorico) che è correlata a N dalla relazione H = L/N dove L = lunghezza della colonna. Naturalmente una colonna è tanto efficiente quanto più piccolo è H.

3. *Selettività o fattore di separazione.* – Il fattore di separazione α è definito dalla relazione:

$$\alpha = k'_2/k'_1 = \frac{t_2 - t_0}{t_0} \cdot \frac{t_0}{t_1 - t_0} = \frac{t_2 - t_0}{t_1 - t_0} \qquad (3)$$

evidentemente per $\alpha = 1$ non c'è separazione.

Per $\alpha > 1$ c'è separazione, ed è tanto migliore quanto più α è maggiore di 1. Infine esiste un altro fattore, detto *risoluzione*, che si indica con R_s e che dà la misura della separazione di due picchi:

$$R_s = 2\,\frac{t_2 - t_1}{W_1 + W_2} \qquad (4)$$

Evidentemente per $R_s = 1$ i picchi sono contigui; se $R_s < 1$ = c'è parziale sovrapposizione; infine per $R_s > 1$ = buone separazioni:

$R_s = 1$ $R_s < 1$ $R_s > 1$

Esprimendo nella (4) W in funzione di N si ottiene la relazione:

$$R_s = \frac{1}{4} \cdot \frac{(\alpha - 1)}{\alpha} \cdot \frac{k'}{1 + k'} \sqrt{N} \qquad (5)$$

Questa relazione collega i tre fattori, α = selettività, k' = fattore di capacità e N = efficienza.

Apparecchiatura

La HPLC può essere utilizzata per scopi analitici o preparativi. Per scopi analitici le sostanze separate vengono identificate con rivelatori *on line* all'uscita della colonna oppure vengono isolate in piccole quantità ed analizzate con tecniche diverse. A seconda della tecnica di analisi necessaria la quantità di un singolo componente puro che deve essere isolato (MACS) varia; ad es. per l'NMR e l'analisi elementare è necessario disporre di alcuni mg di sostanza ed è quindi necessario utilizzare colonne semipreparative (diametro interno 6-10 mm; lunghezza = 250-500 mm).

La semipreparativa e la preparativa permettono anche di smistare miscele complesse in varie frazioni che possono poi essere ulteriormente separate per gascromatografia o HPLC.

Per scopo preparativo vengono separate per HPLC sostanze pure che sono utilizzate come prodotti di partenza per successive reazioni di sintesi o derivatizzazione. La preparativa su scala piccola o media permette di isolare fino ad alcune centinaia di mg di sostanza e si può fare utilizzando colonne da diametro interno = 10-25 mm; lunghezza = 250-500 mm.

L'apparecchiatura che verrà descritta in questo paragrafo può essere usata sia per l'analitica che per la piccola preparativa. Naturalmente quando si separano quantità maggiori di sostanza si useranno rivelatori non troppo sensibili o con celle a volume maggiore.

Per la preparativa su larga scala e, soprattutto, per quella a scopo industriale, le apparecchiature necessitano di alcune modifiche principalmente per quanto riguarda i sistemi di iniezione e di pompaggio.

L'apparecchiatura usata nella moderna c. liquida (HPLC) può essere così schematizzata: si tratta, nelle sue linee essenziali, di una pompa ad alta pressione (6000 psi [*pound square inches*]), di un sistema iniettore/colonna e di un rivelatore. Nella fig. 2 è riportato un semplicissimo schema di tale apparecchiatura. L'eluente prelevato da un serbatoio viene pressurizzato e pompato attraverso la colonna cromatografica. Una miscela di soluti iniettata all'inizio della colonna si separa nei diversi componenti nel corso del cammino lungo la colonna stessa e le frazioni separate vengono fatte passare attraverso un rivelatore munito di sistema di registrazione.

Per questo tipo di strumentazione è necessario l'uso di colonne, pompe, iniettori, tubi di collegamento e raccorderia in acciaio e a tenuta ermetica e di celle resistenti alla pressione per i rivelatori. Per diminuire gli effetti di dispersione della banda cromatografica, che diminuirebbero l'efficienza della separazione, è inoltre necessario ridurre al minimo il «volume morto» dell'apparecchiatura usando connessioni capillari.

serbatoio del solvente
sistema di pompaggio
iniettore
prep. gradiente
colonna
registratore
rivelatore

Fig. 2. Schema dell'apparecchiatura per c.

I punti cardine della strumentazione per HPLC sono i seguenti.

1. *Pompe ad alta pressione.* – La pompa è uno dei componenti più importanti della c. liquida poiché la sua azione influenza direttamente la riproducibilità dei tempi di ritenzione e la sensibilità del rivelatore. Per applicazioni analitiche o semipreparative con colonne lunghe 25 cm, con diametri interni di 4-10 mm, impaccate con particelle dell'ordine dei 5-10 μm, la pompa deve essere in grado di provvedere velocità di flusso di 0,5-10 ml/min e valori di pressione dell'ordine dei 5000 psi. In genere, però, le condizioni operative non superano i 3000 psi. Si ricorda che 14,5 psi = 1 bar = 0,9868 atmosfere = 0,1 MPascal.

I tipi di pompa usati in HPLC sono 2: pompe a pressione costante e pompe a volume costante; attualmente le più usate sono le pompe reciprocanti.

2. *Iniettori per HPLC.* – Gli iniettori a valvola sono attualmente il tipo più usato perché permettono l'introduzione del campione in colonna pressurizzata senza significative interruzioni di flusso. Con questo tipo di iniettore è possibile lavorare anche ad alte temperature. Il campione è introdotto a pressione atmosferica in un capillare esterno di volume noto, chiamato *sample loop* (fig. 3) collegato con la parte centrale della valvola, e immesso nel flusso dell'eluente con una rapida rotazione della valvola stessa. La riproducibilità che si ottiene con questo metodo è molto alta (l'errore è meno dello 0,2%). Per ottenere la massima efficienza della separazione è necessario ridurre al minimo il volume morto tra iniettore e colonna: si usa in genere un capillare di acciaio di piccolo diametro interno (0,15-0,50 mm) lungo circa 5 cm e connessioni a volume morto zero.

Gli iniettori a valvola possono essere usati sia per separazioni analitiche che semipreparative o preparative cambiando le dimensioni del *loop* (fino a 50 μl nell'analitica, 100-500 μl nella semipreparativa, alcuni ml nella piccola preparativa). È sconsigliabile usare *loop* troppo grandi rispetto al volume di soluzione iniettata, ma esiste un tipo di valvola («iniettore universale») con un *loop* da 1 ml che può essere utilizzata per iniettare anche volumi molto piccoli, in quanto il caricamento del *loop* avviene dalla parte che in posizione di *inject* si trova collegata alla colonna.

3. *Rivelatori.* – Servono a indicare la presenza e a misurare le quantità dei componenti separati dalla colonna e presenti nell'effluente che esce dalla colonna stessa. Lo sviluppo dell'HPLC è stato reso possibile proprio dalla disponibilità di sistemi di rivelazione estremamente sensibili.

I rivelatori più comuni possono essere suddivisi in 2 gruppi: rivelatori che misurano una caratteristica del soluto, caratteristica non presente nel solvente (rivelatori a U.V., a fluorescenza, etc.); rivelatori che misurano le variazioni di una proprietà fisica del-

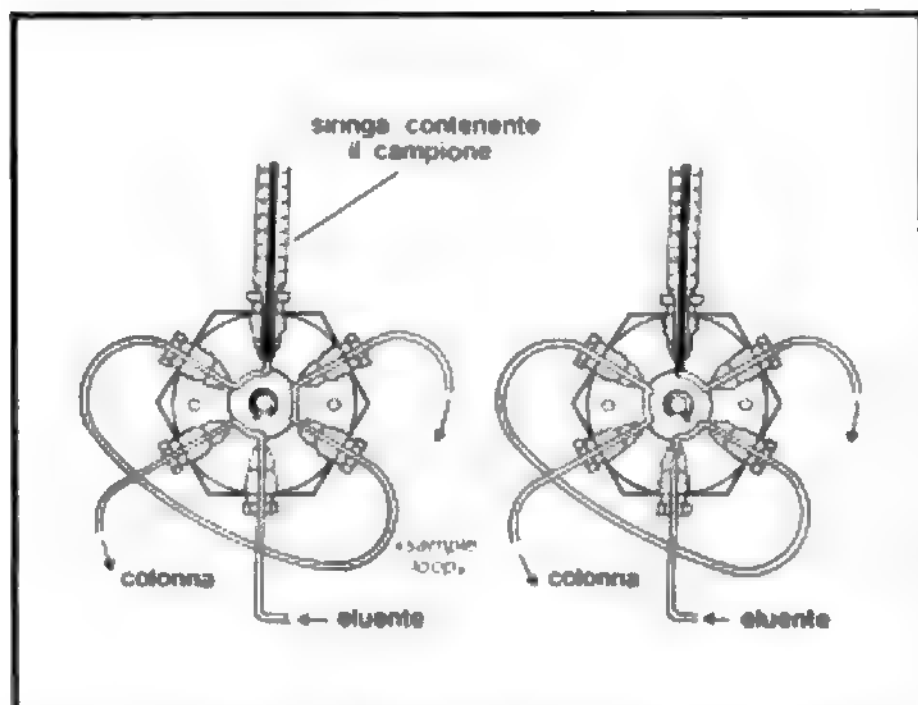



Fig. 3. Iniettore a valvola. Il campione è introdotto a pressione atmosferica in un capillare esterno a volume noto (*sample loop*) e successivamente immesso nel flusso dell'eluente con una rapida rotazione della valvola stessa. (*Da Poole e Schuette, Contemporary Practice of Chromatography, 1984, ridisegnata*).

l'eluente, ad es. la conduttanza, l'indice di rifrazione, la densità, etc. Poiché queste proprietà sono comuni, sia alla fase mobile, sia al soluto si tratta di misure relative.

a) *Rivelatore a raggi U.V.* – È il più usato in HPLC; misura la variazione del valore dell'assorbimento U.V. quando il soluto passa attraverso una cella a flusso e in presenza di solventi che non assorbono a quella lunghezza d'onda. Generalmente si usano lampade a mercurio (254 nm). Una lampada al deuterio a emissione continua combinata con un monocromatore può fornire un rivelatore a lunghezza d'onda variabile. Con il rivelatore a U.V. è possibile rivelare quantità di sostanza dell'ordine dei nanogrammi.

b) *Rivelatore a indice di rifrazione.* – Misura la variazione dell'indice di rifrazione dell'eluente quando il soluto passa attraverso la cella. Viene usato soprattutto in c. per esclusione molecolare; presenta il vantaggio di permettere l'esame di campioni che non assorbono all'U.V.; le misure vengono fatte direttamente senza derivatizzazione. Non può però essere utilizzato con eluizione a gradiente. La sensibilità è inferiore di circa 1/3 a quella dei rivelatori a raggi U.V.

c) *Rivelatore fluorimetrico.* – Il soluto è eccitato da una radiazione U.V. di una data lunghezza d'onda (λ di eccitazione) e viene rivelata l'energia della fluorescenza che viene emessa a maggiore λ (λ di emissione). In uno spettrofluorimetro sia l'emissione sia l'eccitazione possono essere selezionate portando ad aumenti di selettività e sensibilità. Questo rivelatore si usa per composti naturalmente fluorescenti o che possono essere resi tali per derivatizzazione. Gli apparecchi attualmente in commercio presentano sensibilità superiori a quelle dei rivelatori a raggi U.V.

d) *Rivelatori elettrochimici.* – Sono strumenti che utilizzano le proprietà elettriche o elettrochimiche dei componenti dell'effluente. Operano generando una corrente elettrica come risultato di una diretta ossidazione (o riduzione) del soluto o attraverso una reazione secondaria con l'elettrodo. Presentano l'inconveniente della possibilità di contaminazione degli elettrodi da parte di impurezze. Permettono di rivelare quantità dell'ordine dei picogrammi.

e) *Reattori postcolonna.* – Utilizzano reazioni con il soluto dopo la sua uscita dalla colonna. Si tratta di reazioni estremamente rapide: altrimenti si ha una estrema diluizione del soluto per diffusione. Un esempio di reattore postcolonna è quello a ninidrina per l'analisi degli aminoacidi; l'esame dei prodotti di reazione viene effettuato in genere mediante spettrofotometria.

HPLC-spettrometria di massa

L'abbinamento della spettrometria di massa all'HPLC può risolvere moltissimi problemi di identificazione di sostanze organiche, soprattutto di interesse biologico, che non sono sufficientemente volatili o stabili da essere separate mediante gascromatografia. Il grosso problema nell'utilizzazione della spettrometria di massa come rivelatore in HPLC è la grande quantità di solvente che costituisce la maggior parte dell'effluente della colonna. Questo problema è piuttosto complesso, in quanto spesso le sostanze da analizzare sono termolabili. I sistemi attualmente in uso prevedono l'eliminazione del solvente dall'eluato, o da una parte di esso (*splitting*), mediante riscaldamento o evaporazione sottovuoto. Il campione può essere introdotto direttamente nello spettrometro dopo la sua uscita dalla colonna o trasportato su un nastro rotante.

Per ridurre al massimo la quantità di solvente c'è la tendenza ad accoppiare la spettrometria di massa con l'HPLC su colonne capillari o di utilizzare la *super critical fluid chromatography*, in cui l'eluente è un fluido al di sopra della sua temperatura critica.

Colonna cromatografica in HPLC

1. *Eluizione.* – L'eluizione di sostanza dalla colonna può essere fatta o col sistema dell'eluizione isocratica o con l'eluizione a gradiente.

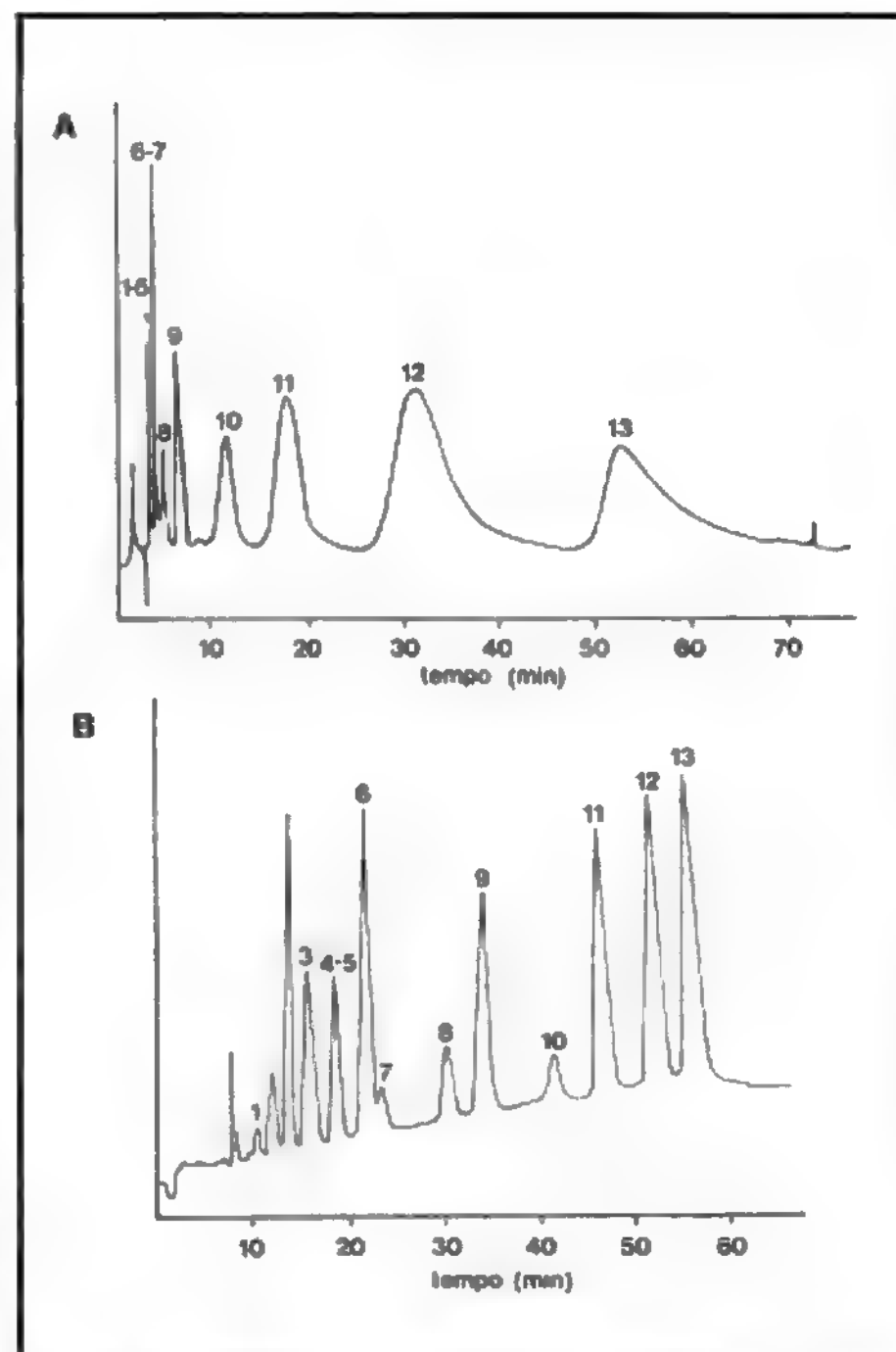



Fig. 4. Confronto fra eluizione isocratica (*A*) ed eluizione a gradiente (*B*) di una miscela di acidi aromatici carbossilici. Picchi degli acidi: 1) *o*-toluico; 2) benzoico; 3) maleico; 4) ftalico; 5) fumarico; 6) tereftalico; 7) isoftalico; 8) 1,2,3-tricarbossibenzene; 9) 1,2,4-tricarbossibenzene; 10) 1,3,5-tricarbossibenzene; 11) 1,2,4,5-tetracarbossibenzene; 12) pentacarbossibenzene; 13) esacarbossibenzene. (*Da Cs. Horváth, Advances and Perspectives, 1980, modificata e ridisegnata*).

Per *eluizione isocratica* si intende una eluizione effettuata utilizzando una fase mobile nella quale la forza del solvente rimane costante durante tutto il tempo della separazione. Questo sistema di eluizione presenta molti vantaggi in termini di convenienza, semplicità e riproducibilità dei dati cromatografici. Tuttavia l'eluizione isocratica presenta difficoltà se si devono separare campioni costituiti da componenti con valori di ritenzione molto diversi tra loro. Per queste miscele complesse si hanno picchi piuttosto stretti per le sostanze che eluiscono precocemente, ma picchi allargati e con tempi di ritenzione molto elevati per le sostanze che eluiscono per ultime.

Questa difficoltà può essere risolta utilizzando l'*eluizione a gradiente*. In questo tipo di eluizione la composizione della fase mobile viene modificata durante il corso della c., così da portare a un continuo aumento della forza del solvente e quindi a tempi di eluizione più convenienti. Si ottengono in questo modo picchi abbastanza stretti e simmetrici per tutti i componenti. Un confronto fra i due tipi di eluizione è dato nella fig. 4.

2. *Fasi stazionarie per HPLC*. – La caratteristica principale dell'HPLC è, come si è detto, l'utilizzazione di fasi stazionarie ad alta efficienza. Inizialmente si pensò di ottenere questo risultato con gli impaccanti pellicolari, costituiti, cioè, da microsfere di vetro rigide di diametro intorno ai 40 μm, con uno strato superficiale poroso molto sottile (1-3 μm) costituito da silice, allumina, etc. Il piccolo spessore dello strato fa sì che il trasferimento di massa nella fase stazionaria avvenga molto più facilmente che in particelle totalmente porose dello stesso diametro.

Le fasi stazionarie pellicolari vengono impaccate a secco, come i riempimenti per gascromatografia: attualmente sono utilizzate quasi unicamente per le precolonne (colonne lunghe pochi cm che vengono anteposte alla colonna vera e propria per trattenere le sostanze fortemente adsorbite). Studi successivi sulla preparazione e sulle tecniche di impaccamento di fasi microparticolate hanno portato all'uso di fasi stazionarie costituite da piccole particelle porose del diametro di 5, 10 o 20 μm; recentemente sono state preparate anche fasi stazionarie da 3 μm. Il diametro dei pori è di circa 50-250 Å nelle fasi usate per la separazione di piccole molecole (p. m. < 2000); particelle con diametro dei pori maggiore sono usate per la separazione di polimeri. Le fasi totalmente porose hanno, rispetto a quelle pellicolari, il vantaggio di permettere la preparazione di colonne a maggiore capacità. Inizialmente venivano usate particelle a forma irregolare, ma in seguito sono state messe in commercio fasi stazionarie a particelle sferiche, che hanno maggior efficienza perché permettono un impaccamento più omogeneo.

L'impaccamento di colonne con fasi stazionarie costituite da particelle a diametro inferiore ai 20 μm non avviene a secco, ma attraverso la formazione di uno *slurry* (impasto liquido) della fase stazionaria in un solvente, o miscela di solventi, abbastanza viscoso da tenere in sospensione le particelle (ad es., isopropanolo in esano). Lo *slurry* viene pompato sotto pressioni molto alte nel tubo di acciaio che costituisce l'involucro della colonna cromatografica a cui è stato tolto il filtro di testa. Le particelle vengono così trattenute dal filtro di coda e impaccate in colonna formando un «letto» molto uniforme.

Il gel di silice è molto usato in HPLC, sia come fase stazionaria in adsorbimento che come supporto nella ripartizione, sia, soprattutto, dopo essere stato modificato chimicamente, nella c. a fasi legate. La silice ha infatti ottime proprietà meccaniche ed è in grado di resistere ad alte pressioni, inoltre si presta molto bene alla preparazione di particelle di forma regolare.

3. *Cromatografia su fasi legate*. – Le varie tecniche di c. liquida classica sono state spesso suddivise, in base al tipo di fase stazionaria impiegata, in liquido-liquido e liquido-solido. Anche se in alcuni casi sono stati usati scambiatori ionici liquidi come fasi stazionarie, la c. liquido-liquido è generalmente una *c. di ripartizione*, che viene chiamata «a fase normale» quando la fase stazionaria è polare e quella mobile apolare, «a fase inversa» nel caso contrario.

La c. di ripartizione ha una cinetica più veloce di quella per adsorbimento ed è preferibile a quest'ultima per la separazione di molecole poco stabili (gli adsorbenti sono infatti piuttosto reattivi): sarebbe quindi un meccanismo di separazione adatto per una tecnica analitica rapida come l'HPLC, anche perché permette di utilizzare un gran numero di fasi stazionarie diverse.

Il limite dell'impiego della c. liquido-liquido in HPLC deriva però proprio dall'uso di fasi stazionarie trattenute sul supporto inerte da sole interazioni fisiche e che, quindi, possono mano a mano essere portate via dall'eluente (che in HPLC ha velocità di flusso maggiore rispetto alla c. liquida classica) se questo non è completamente saturo di fase stazionaria. In questo modo la colonna si deteriora facilmente, dando luogo a separazioni poco riproducibili.

Inoltre, in HPLC molti supporti usati in c. liquida non sono utilizzabili perché non sono resistenti alle alte pressioni. Questi problemi sono stati superati dall'introduzione delle fasi stazionarie legate (*bonded phases*), ottenute facendo reagire la silice microparticolata con organoclorosilani od organoalcossisilani. La reazione, che avviene a carico degli OH liberi sulla superficie della silice, porta alla formazione di un legame del tipo Si-O-Si-C.

Sono state ottenute, in questo modo, fasi stazionarie in cui la silice è legata covalentemente a catene più o meno lunghe di idrocarburi alifatici o a idrocarburi aromatici, oppure a catene carboniose brevi, modificate con gruppi polari terminali.

In analogia alla c. di ripartizione liquido-liquido, da cui in qualche modo deriva, la c. su fasi legate è suddivisa in fase inversa (RP: *Reverse Phase*) e in fase normale (NP: *Normal Phase*). Le fasi idrofobe si usano quasi esclusivamente in RP, quelle con gruppi idrofili si possono usare sia in RP che in NP, a seconda della fase mobile impiegata. Le fasi stazionarie polari sono silici modificate con gruppi terminali —OH (DIOL), $—NH_2$ (ammino), —CN (nitrile), $—NO_2$ (nitro). Le fasi stazionarie idrofobe sono silici chimicamente modificate legate a idrocarburi a catena lineare di 8 (C_8, octil), 18 (octadecil, ODS, C_{18}), 2 (C_2) atomi di carbonio e a idrocarburi aromatici (di-fenile).

In realtà numerosi studi condotti in RPC, hanno portato alla conclusione che il modello della ripartizione non è appropriato per definire i sistemi cromatografici su fasi legate di idrocarburi perché le catene carboniose hanno una libertà di movimento ridotta rispetto alle molecole di una fase stazionaria liquida.

Una delle interpretazioni del meccanismo che sta alla base della RPC si deve a Horváth (1980-1986) che utilizza la teoria solvofobica, messa a punto da Sinanoglu per studiare l'effetto dei solventi nei fenomeni chimici. Questa teoria è stata formulata rispetto a un solvente in contatto con una fase gassosa contenente un soluto e calcola la variazione di energia libera richiesta perché il soluto passi dalla fase gassosa a quella liquida. Il processo è idealmente diviso in 2 parti: inizialmente nel solvente si deve preparare una cavità adatta a contenere la molecola di soluto; in seguito questa occupa la cavità e interagisce con le molecole di solvente che la circondano mediante forze di Van der Waals e interazione elettrostatica. In RP il solvente corrisponde alle catene di idrocarburi legate alla silice, che ne

ricoprono la superficie mentre, al posto del gas c'è l'eluente liquido.

In base a questa teoria il k', fattore di ritenzione, è messo in relazione con l'area di contatto ΔA tra le molecole di soluto e le molecole di idrocarburi legati alla silice, e con V_{lig}, che rappresenta le dimensioni molecolari di tali idrocarburi, mediante una relazione matematica che tiene conto delle interazioni dovute alle forze di Van der Vaals.

Nella relazione

$$\log k' = a\,\Delta A + f(V_{lig}) + C \qquad (6)$$

a e C sono parametri legati alla natura della fase mobile e del soluto. Particolarmente importante è il significato di ΔA, che rappresenta l'area superficiale della molecola legata accessibile al soluto e tiene quindi conto, non solo della forma e delle dimensioni della catena legata, ma anche della sua collocazione spaziale rispetto alle molecole dell'eluente.

Tecniche cromatografiche utilizzate in HPLC

Cromatografia di adsorbimento

La c. di adsorbimento su fasi stazionarie polari è il più antico principio separativo applicato in c. In HPLC le fasi stazionarie utilizzate sono l'allumina e, come si è detto, la silice. È una tecnica adatta alla separazione di molecole solubili in solventi non miscibili con acqua e per separazioni preparative in quanto i solventi apolari si allontanano facilmente per evaporazione.

Reverse Phase e Normal Phase

Hanno avuto entrambe un grande sviluppo negli ultimi anni; in particolare la RP su fase stazionaria idrofoba ha trovato la più ampia applicazione. Si tratta infatti di una tecnica molto versatile, che utilizza fasi mobili acquose o miscele di acqua e di solventi idrofili puri e permette quindi la separazione di molecole di tipo molto diverso (da quelle non polari, come, ad es., gli idrocarburi aromatici policiclici a quelle fortemente polari come aminoacidi e peptidi). Nella fase acquosa o idro-organica possono essere disciolti sali inorganici per evitare l'interferenza di gruppi ossidrilici non modificati che in misura maggiore o minore rimangono sulla superficie della silice, o tamponi per regolare le condizioni di pH dell'eluente.

Cromatografia per formazione di coppie ioniche (IPC)

Sfrutta l'aggiunta alla fase mobile idro-organica in RP di sostanze capaci di formare coppie ioniche con le sostanze da separare, ad es. tensioattivi in grado di formare coppie ioniche con sostanze contenenti gruppi acidi o basici e aumentarne le interazioni con la fase stazionaria idrofoba. Sciogliendo nell'eluente una sostanza otticamente attiva possono essere separate miscele di isomeri ottici.

Cromatografia per scambio ionico (IEC)

La c. per scambio ionico è stata una tecnica di separazione di fondamentale importanza in campo sia biologico che inorganico per molti anni. Negli ultimi anni si sono sempre più diffuse le separazioni su fasi stazionarie ad alta risoluzione rispetto alle classiche resine. Infatti nei primi tempi i materiali per IEC erano tutti polimeri organici sostituiti. Sfortunatamente, questi materiali avevano una grossa limitazione per quanto riguarda il trasferimento di massa, erano molto idrofobici, avevano una limitata resistenza meccanica e un diametro dei pori piuttosto piccolo, inadatto ai biopolimeri. Le prime fasi stazionarie a scambio ionico per HPLC furono pellicolari, costituite da resine polistirendivinilbenzeniche legate su sferette di vetro. In seguito sono stati usati supporti microparticolati totalmente porosi, che possono essere silici modificate o resine totalmente porose. Le silici modificate hanno lo svantaggio di non essere stabili a pH alcalini. Negli ultimi anni sono state preparate fasi stazionarie costituite da polimeri organici rigidi (che trovano impiego in esclusione sterica su gel) modificati con gruppi scambiatori. Di questa categoria fanno parte i materiali Monobeads, il TSK 5PW modificato con gruppi sulfonilpropil- o dietilaminoetil-, la forma solfato di un polimetacrilato, lo Spheron® e altri.

Cromatografia a scambio di legante (LEC)

Nella c. a scambio di legante uno ione metallico è legato al supporto o da forze elettrostatiche (ad es., a una resina scambiatrice) o per coordinazione (resine chelanti con gruppi imminodiacetici). I leganti da risolvere (amine, alcoli, aminoacidi) presenti nell'eluente spostano molecole di solvente debolmente legate (acqua, ammoniaca) dalla sfera di coordinazione del metallo e, assumendo che il processo sia reversibile, sono risolti in accordo alla forza del legame che formano con il metallo. Variando la natura del metallo e il tipo di resina si possono realizzare numerosi sistemi cromatografici. Quando una fase stazionaria che contiene un metallo complessato con un legante chirale interagisce con un legante mobile enantiomerico nella formazione di complessi di assorbimento con leganti misti, può avvenire una discriminazione dovuta a enantioselettività. Con questo tipo di meccanismo sono state risolte miscele racemiche di aminoacidi o peptidi utilizzando complessi Cu-prolina o Cu-idrossiprolina immobilizzati su resine polimeriche.

Cromatografia di esclusione sterica su gel (SEC)

In genere indicata anche con altri nomi (gelfiltrazione, filtrazione su setacci molecolari, gelpermeazione, etc.), è una tecnica in uso da molti anni per la separazione di polimeri. In particolare è ampiamente applicata in campo biologico per acidi nucleici e proteine. Poiché i gel, nella maggior parte dei casi, sono comprimibili, è stato necessario studiare fasi stazionarie porose rigide per poter utilizzare questa tecnica in HPLC. Tali gel sono schematicamente di due tipi: "xerogel", gel organici *cross-linked* del tipo dello μ stiragel e hydrogel (polistirendivinilbenzene), o aerogel composti di silice modificata con ampi diametri dei pori (> 300 Å).

Cromatografia per interazione idrofobica (HIC)

È utilizzata da più di 10 anni in c. liquida classica per la separazione di biopolimeri, e in particolare proteine, su gel di agaroso modificati chimicamente con leganti idrofobici, (gruppi alchilici): le separazioni che si ottengono sono basate sulle differenti idrofobicità delle biomolecole. Questo tipo di fasi stazionarie ha un diametro di pori sufficientemente grande da permettere l'accesso a molecole con p. m. di 10 d, per la natura altamente porosa del gel di agaroso rigonfiato. La c. su gel di agaroso modificato con gruppi alchilici è relativamente simile alla RP in quanto si basa sull'interazione tra catene alchiliche dell'agaroso e la parte non polare del biopolimero. Si tratta, però, di interazioni più deboli per la natura idrofila dell'agaroso. Le interazioni tra due particelle idrofobe immerse in mezzo acquoso aumenta con la forza ionica della soluzione e con la temperatura e diminuisce in presenza di un diluente, cioè di un solvente organico idrofilo. Gli eluenti usati per le separazioni in HIC si basano su queste proprietà.

L'eluizione viene iniziata con soluzioni concentrate di sali, la cui concentrazione viene via via diminuita per permettere l'eluizione delle diverse specie. Per quelle più trattenute si possono usare miscele idro-organiche (glicole etilenico, isopropanolo). Le condizioni di pH possono inoltre

essere modificate per regolare la dissociazione dei gruppi ionizzabili del biopolimero.

I gel di agaroso non sono assolutamente resistenti alle alte pressioni e quindi non possono essere usati in HPLC. Le fasi stazionarie per *high performance HIC* risalgono a pochi anni fa. I nuovi supporti sono, sostanzialmente, matrici idrofiliche polimeriche rigide derivatizzate con gruppi alchilici o fenilici o silici modificate con catene contenenti gruppi neutri polari, ad es. polieteri del tipo $-(CH_2)_n - O - (CH_2 - CH_2 - O)_n - R$ dove R può essere un alchile oppure un gruppo fenilico. Si ottiene così una fase stazionaria debolmente idrofoba in grado di trattenere le proteine senza però dar luogo a interazioni tanto forti da richiedere condizioni di eluizione drastiche (ad es., l'uso di solventi organici) come avviene, invece, nella RP su silice modificata; le proteine possono così essere eluite con gradienti di concentrazione salina evitando l'uso di solventi organici e la conseguente denaturazione.

Bibliografia

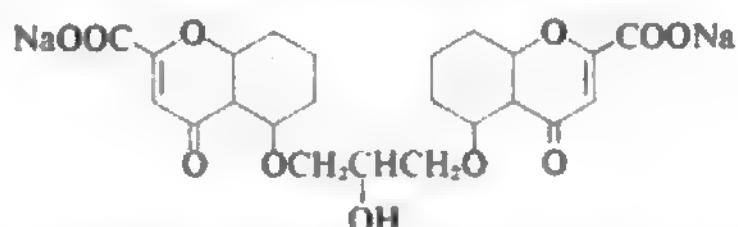
Barth H. G., Barber W. E., Lochmuller C. H., Majors R. E., Regier F. E., *Anal. Chem.*, 1986, **58**, 211R-250R.
Bruner F., *The Science of Chromatography*, 1985, A. J. P. Martin Honorary Symposium, Elsevier, Amsterdam.
Davankov V. A., Semechkin A. V., *Chromatographic Review*, 1977, vol. 21, Elsevier, Amsterdam.
Done J. J., Knox J. H., Loheac J., *Applications of High-Speed Liquid Chromatography*, 1974, Wiley, New York.
Giddings J. C., Grushka E., Keller R. A., Cazes J., *Advances in Chromatography*, 1975, vol. 12, Dekker, New York.
Giddings J. C., Grushka E., Cazes J., Brown P. R., *Advances in Chromatography*, 1979, vol. 17, Dekker, New York.
Giddings J. C., Grushka E., Cazes J., Brown P. R., *Advances in Chromatography*, 1980, vol. 18, Dekker, New York.
Giddings J. C., Grushka E., Cazes J., Brown P. R., *Advances in Chromatography*, 1984, vol. 24, Dekker, New York.
Giddings J. C., Grushka E., Cazes J., Brown P. R., *Advances in Chromatography*, 1987, vol. 26, Dekker, New York.
Heftmann E., *Chromatography Part A and B*, 1983, Elsevier, Amsterdam.
Horváth Cs., *High Performance Liquid Chromatography: Advances and Perspectives*, 1980-1986, voll. 1-4, Academic Press, New York.
Kirkland J. J., *Modern Practice of Liquid Chromatography*, 1971, Wiley, New York.
Poole C. F., Schuette S. A., *Contemporary Practice of Chromatography*, 1984, Elsevier, Amsterdam.
Pryde A., Gilbert M. T., *Application of High Performance Liquid Chromatography*, 1980, Chapman, London.
Savoia F., *Cromatografia Liquida ad Alta Pressione*, 1980, Medica Farmaceutica, Milano.
Snyder L. R., Kirkland J. J., *Introduction to Modern Liquid Chromatography*, 1974, Wiley, New York.

LUIGIA OSSICINI E CHIARA M. POLCARO

CROMOGLICATO DISODICO

F. *sel disodique de l'ac. cromoglycolique.* - I. *sodium cromoglycate.* - T. *Dinatriumcromoglycate.* - S. *cromoglicato disódico.*

Il cromoglicato, sale disodico dell'1,3-*bis* (2-carbossicromone-5-idrossi) 2-idrossipropano o disodiocromoglicato [DSCG], la cui formula di struttura è la seguente

NaOOC O O COONa
O OCH₂CHCH₂O O
OH

è stato sintetizzato dopo lunghi studi tendenti a migliorare l'effetto rilassante la muscolatura liscia dovuto alla kellina, cromone di origine vegetale.

Contrariamente a quanto ci si poteva aspettare, il farmaco mostrava effetti inibitori sulla muscolatura liscia inferiori al composto di partenza. Malgrado ciò, il DSCG aveva una marcata azione antibroncospastica.

Studi *in vitro* su mastociti di ratto, incubati con DSCG, si sono rivelati estremamente importanti per la dimostrazione della principale azione del farmaco, cioè l'inibizione della liberazione di istamina e mediatori.

Tale azione si attuerebbe mediante l'intervento di una proteina fosforilata del p. m. di 78.000 d, la cui defosforilazione sarebbe, invece, alla base della tachifilassi talora osservabile durante trattamenti con il farmaco.

Studi *in vitro* su cellule di leucemia basofila di ratto hanno dimostrato che il DSCG inibisce l'entrata del calcio nella cellula grazie al suo legame con la stessa proteina di membrana che media il passaggio dello ione. Vanno ricordati a parte gli studi *in vivo* sui cani dai quali sembra emergere che il DSCG può inibire la risposta broncostruttiva dovuta alla stimolazione delle fibre «C» (terminazioni vagali amieliniche).

Particolare interesse rivestono i lavori *in vitro* su mastociti umani, in relazione alle differenti specie-specificità e organo-specificità del DSCG che rendono i risultati sperimentali ottenuti con un modello difficilmente estensibili ad altre specie e/o modelli. Ad es. la sensibilità al DSCG dei mastociti connettivali è più elevata di quella dei mastociti mucosali, mentre i basofili umani non risentono affatto dell'effetto protettivo del farmaco.

Il DSCG è scarsamente assorbito attraverso il tubo gastroenterico. Necessita quindi di somministrazione locale. La sua emivita plasmatica è di circa 80 min venendo eliminato immodificato attraverso urine e bile, in egual misura. Somministrato per via inalatoria, circa l'8-10% raggiunge il polmone in profondità con un assorbimento sistemico minimo. La durata di azione di una dose (20 mg) è di circa 4-6 h. Secondo alcune osservazioni i suoi effetti possono perdurare a lungo, anche per 2-3 settimane.

Il DSCG, impiegato nell'uomo si è dimostrato in grado di inibire la reazione broncostruttiva immediata e ritardata, indotta da allergeni. Questo effetto è stato messo in relazione con l'inibizione della liberazione di istamina e mediatori. La stessa interpretazione è stata data alla riduzione della reattività bronchiale aspecifica (stimolazioni con metacolina e istamina), dopo premedicazione con il farmaco. Su questo dato, però, non tutti i ricercatori sono concordi.

Oltre all'asma indotto da allergeni, il DSCG risulta efficace nel prevenire l'asma da sforzo, da TDI (toluene diisocianato) e da Aspirina®. In tutti questi casi è stato ipotizzato l'intervento anche di altri meccanismi di azione, come la soppressione dell'effetto eccitatorio delle fibre «C».

Non tutti i pazienti asmatici, tuttavia, rispondono al trattamento e non esistono test o criteri predittivi per selezionare *responders* e *non responders*. Una migliore risposta al farmaco è stata peraltro spesso segnalata nei soggetti giovani.

Negli asmatici in trattamento con steroidi per via sistemica o con altri antiasmatici, il DSCG è in grado di ridurre il fabbisogno di tali farmaci in percentuale variabile fra il 20 e l'80%.

Il DSCG, oltre che nell'asma, viene anche largamente impiegato nel trattamento della rinite e della congiuntivite allergiche, nelle allergie alimentari e, più recentemente, di alcune affezioni gastroenterologiche (colon irritabile, colite ulcerosa, etc.).

Secondo alcuni AA., nella rinite il farmaco è più efficace se usato in polvere nei pazienti in cui prevale la rinorrea, e liquido in quelli in cui prevale l'ostruzione. La sua efficacia

a livello oculare è stata documentata sia per le congiuntiviti allergiche classiche da allergeni inalanti, sia per quelle gigantopapillari (primaverili e da lenti a contatto). Nelle allergie alimentari i suoi effetti si sono dimostrati variabili da paziente a paziente così come il rapporto dose-risposta. Secondo alcuni AA., l'efficacia del DSCG nelle forme di sensibilizzazione ad allergeni alimentari sarebbe dovuta all'inibizione che il farmaco sarebbe in grado di esercitare sull'assorbimento allergenico attraverso il tubo gastroenterico.

Tra gli *effetti collaterali*, peraltro rari, del DSCG, sono da ricordare: tumefazioni e dolori articolari, vertigini, nausea, cefalea, disuria ed eruzioni cutanee. In relazione a tali fenomeni, l'uso in corso di polmonite da ipersensibilità, di nefropatie e in gravidanza va attentamente considerato. Raramente sono stati descritti edema laringeo, angioedema e anafilassi. In genere se ne sconsiglia l'uso nei bambini al di sotto dei 2 anni.

Il DSCG è commercializzato sotto forma di spray nasale, spray *per os*, capsule da inalare attraverso apposito tubo inalatore, capsule *per os*, bustine *per os* e gocce oculari (Lomudal®, Lomuspray®, Lomudal nasale®, Lomudal collirio®, Nalcrom®, Frenal®, Gastrofrenal®, Visuglican®). In oculistica si consiglia la dose di 1-2 gocce per occhio 4 volte al giorno. Nelle forme respiratorie si impiegano 20 mg 4 volte al giorno. Nelle reazioni ad alimenti i dosaggi sono più elevati: 200-250 mg 4 volte al giorno, nelle 24 h.

Ricordiamo, infine, che il DSCG non è l'unico cromone impiegato in terapia. Esiste infatti anche il nedocromil sodico, impiegato di recente in terapia con le stesse indicazioni del capostipite e, secondo alcuni AA., con maggiore efficacia. V. anche: ASMA BRONCHIALE*.

Bibliografia

Bernstein L., *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1981, **68**, 247.
Church M. K., Warner J. O., *Allergy*, 1985, **15**, 311.
Falth-Magnusson K. *et al.*, *Clin. Allergy* 1986, **16**, 543.
Foreman J., Pearce F. L., *Cromolyn*, in *Allergy Principles and Practice*, Middleton, **33**, 766-780, Mosby, St. Louis.
Geller-Bernstein C. *et al.*, *Allergie et Immunologie*, 1987, **19**, 2: 56.
Goodman & Gilman, *Le basi farmacologiche della terapia*, 1977, Zanichelli, Bologna.

ANNA ADABBO, SARA CARLESIMO
E SERGIO BONINI

CROMOSOMA [v. vol. IV, col. 1578]

SOMMARIO

Ultrastruttura: nucleosomi; *scaffold*

In questi ultimi anni numerosi ricercatori hanno tentato di risolvere il problema dei rapporti tra struttura chimicofisica del cromosoma eucariote e sua funzione quale depositario dell'informazione genetica.

Le conoscenze attuali non sono tali tuttavia da costituire un modello compiuto e consistente, universalmente accettato: a tutt'oggi, infatti, poco si sa sulla disposizione e sul funzionamento della cromatina nel nucleo interfasico e sull'organizzazione ultrastrutturale del c. metafasico (Alberts *et al.*, 1988; Darnell *et al.*, 1986). Per quanto riguarda il nucleo interfasico vi sono evidenze sperimentali per concludere che i c. interfasici occupino al suo interno territori ben definiti e fissi. Si ritiene infatti che i c. mantengano il loro orientamento polarizzato della telofase mitotica, con il centromero rivolto verso un polo e i telomeri verso il polo opposto a in contatto con la membrana nucleare. Osservazioni compiute mediante microfotografie in embrioni di *Drosophila* durante lo stadio di blastoderma sinciziale dimostrerebbero chiaramente che i c. mantengono durante l'interfase la disposizione presentata alla metafase. Sembrerebbe inoltre che anche i nuclei conservino un loro orientamento fisso nei confronti del citoplasma durante lo sviluppo embrionale: il polo centromerico sarebbe rivolto verso l'esterno dell'embrione, mentre quello telomerico sarebbe rivolto all'interno. Queste osservazioni, tuttavia, non sono state sufficienti a stabilire se l'asse da centromeri a telomeri sia permanente da un punto di vista rotatorio, in maniera tale da garantire che una particolare regione o dominio cromosomico rimanga preferibilmente a contatto con una stessa regione citoplasmatica.

Nel 1978 è stato proposto un modello per un'organizzazione di tutti i c. presenti in un nucleo, detta *superstruttura* (Chiarelli e Brogger, 1978). Il DNA aploide sarebbe organizzato in una struttura ad anello comprendente tutti gli *n* c., che risultano pertanto collegati da fibre intercromosomali. Le cellule diploidi conterrebbero due di questi anelli e ciascun anello conterrebbe tratti specifici dei filamenti cromosomici in grado di costituire punti di contatto con le appropriate regioni della membrana nucleare interna. Il modello era teoricamente idoneo a spiegare numerosi problemi ancora aperti: la replicazione e l'organizzazione in *repliconi* dei c., la polverizzazione e gli scambi tra cromatidi fratelli, la disposizione non casuale dei c. all'interno dei nuclei, l'associazione tra i c. D e G umani spesso osservabile in metafase, la vicinanza dei c. omologhi nella profase meiotica come prerequisito all'appaiamento. Inoltre, il modello proposto era in grado di interpretare fenomeni quali l'aneuploidia cellulare, molte delle anomalie cromosomiche presenti nelle cellule tumorali, nonché di fornire un'ipotesi suggestiva per i meccanismi implicati in numerosi casi di evoluzione citotassonomica animale e vegetale. Purtroppo dalla data in cui è stato proposto a oggi non sono state presentate conferme convincenti né sotto forma di ulteriori osservazioni né quali prove sperimentali: per quanto suggestivo e promettente si può affermare che il modello è stato praticamente abbandonato.

Il problema principale nell'organizzazione strutturale del nucleo interfasico consiste nella necessità che questa garantisca il regolare flusso di informazioni tra DNA e DNA, DNA e citoplasma, citoplasma e DNA. Anche se si conoscono a livello molecolare alcuni dei meccanismi per la re-

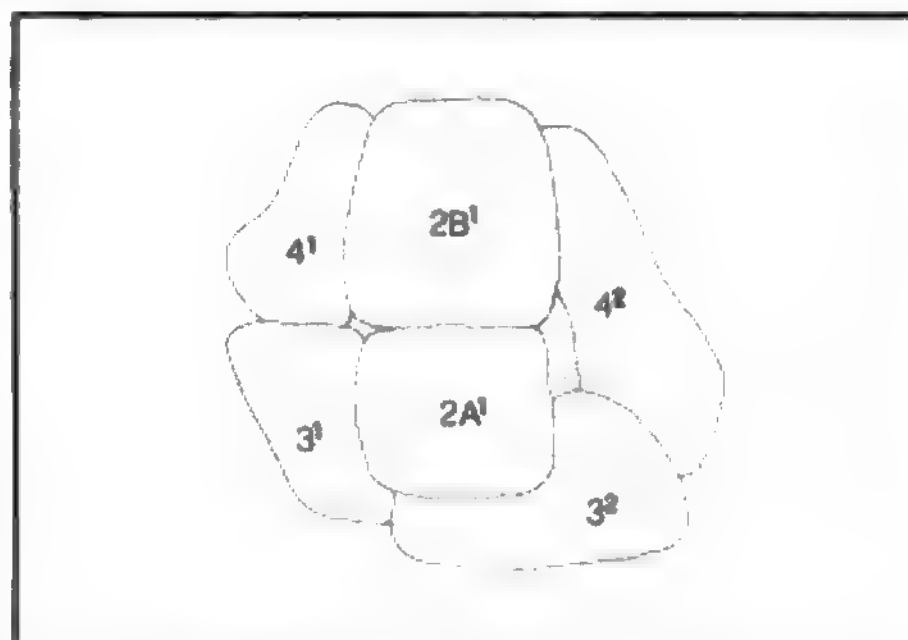



Fig. 1. La disposizione spaziale delle 8 subunità di istoni presenti nel nucleosoma. (*Da Fincham, elaborata e ridisegnata da Lunik*).

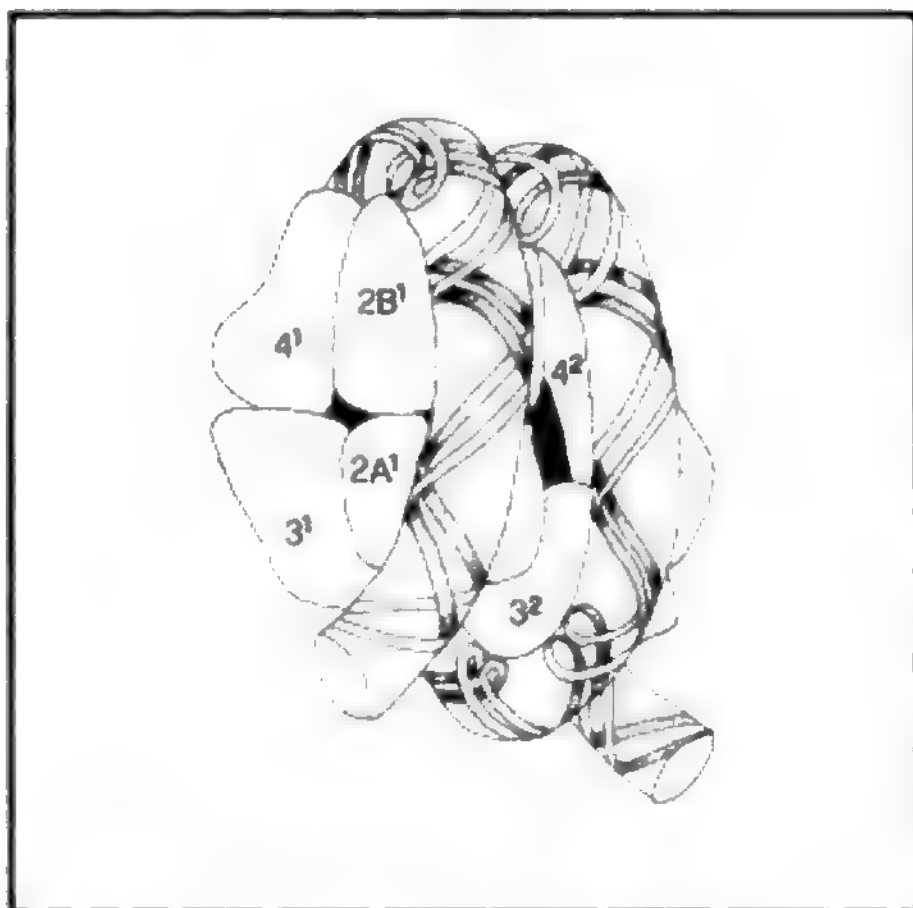



Fig. 2. Nucleosoma a doppia elica di DNA avvolta su di esso con la formazione di due spire, per circa 150 coppie di basi. (*Da Fincham, elaborata e ridisegnata da Lunik*).

golazione dell'attività di specifici geni o sistemi genici negli eucarioti, la complessità delle interazioni tra modificazioni chimiche del DNA (ad es. metilazione) e strutturali (Z elica, complessi con proteine basiche o acide) è tale da non consentire attualmente la formulazione di un modello generale sulla modulazione dei geni cromosomici.

La descrizione dei complessi istone-DNA che costituiscono i *nucleosomi* (v. NUCLEOSOMA) (Fincham, 1983), elementi discreti nell'organizzazione ultrastrutturale del c. eucariote (figg. 1 e 2), non ha ancora chiarito del tutto la funzione di queste strutture nella condensazione dei c. durante mitosi e meiosi e nella trascrizione selettiva delle varie regioni del DNA (regolazione dell'attività genica) (fig. 3). Recenti osservazioni hanno permesso inoltre di accertare che, una volta rimossi il DNA e le proteine istoniche dai c. prometafasici, residuano altre proteine di natura non basica, la SC1 e la SC2: queste costituiscono una specie di impalcatura o matrice nucleare (*scaffold*) con cui interagiscono particolari regioni del DNA, e forse anche gli istoni H1 che partecipano al collegamento e ripiegamento dei nucleosomi (regioni del DNA associate allo *scaffold*, SAR). La proteina principale per abbondanza nella costituzione dello *scaffold* è risultata la proteina SC2, identificata con la topoisomerasi II che, oltre a svolgere un ruolo enzimatico, avrebbe anche una particolare funzione strutturale nel collegare tra loro e consolidare le anse di fibre elementari DNA-nucleosomi.

Fig. 3. Modello ipotetico per spiegare la regolazione dell'attività di alcuni geni in seguito a modificazione della struttura nucleosomica. 1) Forma compatta con DNA non trascrivibile; 2) forma distesa con DNA trascrivibile e gruppi SH dell'istone H3 reattivi. (*Da Darnell et al., elaborata e ridisegnata da Lunik*).

Il ruolo di queste proteine SC1 e SC2 e delle anse di DNA da loro consolidate sembra pertanto duplice: assicurare l'impalcatura scheletrica del c. nelle varie fasi del ciclo cellulare e mitotico e determinare anche un accesso differenziale alla trascrizione di segmenti diversi del DNA.

Mentre per il c. di *Escherichia coli*, che è essenzialmente una doppia elica di DNA circolare, si conoscono proteine in grado di interagire con particolari regioni e sequenze di nucleotidi (il repressore di *lac* e di *lambda*, le proteine Cro e CAP) sì da regolare l'espressione di specifici geni, per il c. eucariotico l'analisi dell'interazione delle proteine associate al DNA, presenti nei nucleosomi e nello *scaffold*, è ancora lontana dall'essere conclusa.

Una classe di proteine non istoniche, definite HMG (*High Mobility Group*), per il loro comportamento elettroforetico, è stata purificata e si ritiene che sia associata alla maggior parte dei geni in grado di essere trascritti attivamente.

Anche per quanto riguarda il ruolo delle proteine *DNA-binding protein*, recentemente isolate e descritte, poco si sa, a parte la certezza che siano implicate nella regolazione dell'attività genica mediante la possibilità di riconoscere specifiche sequenze del DNA: rimane tuttavia ancora da chiarire se rivestano anche una qualche funzione strutturale.

Centromeri

Le conoscenze su questa regione, essenziale per il movimento dei c. durante i processi di moltiplicazione cellulare, si sono accresciute recentemente. Tuttavia, la precisa struttura fisicochimica dei centromeri, i meccanismi con cui si replicano, nonché i loro rapporti con la struttura d'impalcatura del c. e con i tubuli delle fibre del fuso, sono ancora oggetto di intensa ricerca.

Da tempo si conosce che attorno alla regione centromerica in tutti i c. eucariotici si possono mettere in evidenza con particolari colorazioni estesi addensamenti di materiale eterocromatinico. Con le tecniche di bandeggio specifiche per questo tipo di DNA, è possibile ottenere colorazioni ristrette alla sola zona pericentromerica (C-bande) (fig. 4). L'analisi del DNA di queste regioni ha permesso di stabilire che si tratta di sequenze altamente ripetitive di tipo A-T o G-C in varie proporzioni a seconda delle specie considerate. Sono state identificate le sequenze di basi per ben 10 diversi c. isolate da cellule di lievito e tutte hanno dimostrato di essere del tipo ricco in A-T. Si è potuto anche isolare questi tratti di DNA e dimostrare che la regione centromerica del c. 3 è in grado di unirsi a plasmidi autonomi per trasformarsi in minicromosomi a crescita regolata. Per i c. umani si può passare da una predominanza di sequenze ripetitive ricche in A-T ad altre ricche in G-C, mentre per il topo c'è la presenza di sole A-T. Questo tipo di DNA ripetitivo è stato inoltre assimilato a una frazione del DNA satellite, altamente ripetitiva, isolata dal DNA nucleare con esperimenti di frazionamento in gradiente di densità. Osservazioni ancora più recenti hanno messo in evidenza inoltre che in queste regioni sono presenti anche proteine, oltre agli istoni, che rivelano úna loro natura acidica e che sono state caratterizzate per le loro proprietà. Al microscopio elettronico Ris e Witt (1981) hanno potuto

Fig. 4. Bande C in c. metafasici umani: sono evidenti le regioni eterocromatiche che si colorano con questa tecnica di bandeggio in corrispondenza delle zone centromeriche. (*Osservazione del Servizio di Citogenetica Umana, II Università di Roma*).

mettere in evidenza una particolare struttura DNA-proteina ritenuta il sito di attacco dei microtubuli del fuso alle zone centromeriche dei c.

Ultimi risultati delle ricerche sulla struttura e funzione dei centromeri sono la dimostrazione che, una volta separati dai c., i centromeri possono muoversi liberamente lungo le fibre del fuso. Sono state individuate inoltre tre proteine (CENPA, 17 kdalton; CENPB, 80 kdalton; CENPC, 140 kdalton) localizzate preferenzialmente nella regione centromerica all'interno dei due cromatidi fratelli. La CENPB, che è risultata essere una componente dello *scaffold*, all'analisi sequenziale dei suoi aminoacidi ha rivelato di possedere due delle più acidiche regioni mai riscontrate in nessun'altra proteina. Il movimento dei cromatidi all'anafase sarebbe pertanto il risultato dell'interazione dei complessi DNA-proteine centromeriche con i microtubuli delle fibre del fuso.

Telomeri

Lo studio dei riordinamenti cromosomici indotti dall'azione degli agenti clastogeni aveva portato a ritenere che le estremità dei c. fossero dotate di una particolare struttura. Qualsiasi c. in cui sia stata indotta una frattura e privato della regione telomerica è destinato o a ricongiungersi con un altro segmento di c. privo di telomero oppure, nel corso della duplicazione durante la fase S, a dar luogo a una risaldatura con il cromatidio fratello. I c. con rotture «beanti» non rimangono tali nel corso delle divisioni cellulari ma vanno incontro a cicli di riunione-rottura per formazione di c. dicentrici; anche le traslocazioni cosiddette semplici sono in realtà sempre reciproche, in quanto i c. devono sempre terminare con un telomero. La struttura di queste regioni particolari anche da un punto di vista molecolare, dato che la doppia elica del DNA deve in qualche modo essere protetta nei punti di terminazione, è stata determinata in questi ultimissimi anni in alcuni protozoi, piante e mammiferi. Nella specie umana i telomeri sono costituiti da un ripetersi di monotone sequenze di basi di tipo TTAGGG per un numero di circa 1500-6000 nucleotidi all'estremità della doppia elica (Moyzis *et al.*, 1988). Queste sequenze sono sintetizzate per l'intervento di un enzima — la telomerasi — che è risultato essere una ribonucleoproteina. Si è potuto determinare che questa sequenza è presente nei c. di numerosi mammiferi analizzati oltre all'uomo e anche in diversi uccelli e rettili. Sequenze similari sono state identificate anche in protozoi e piante; l'utilizzazione di colorazioni per sequenze ripetute e l'impiego di sonde di DNA complementare marcate con fluorocromi hanno reso possibile la dimostrazione microfotografica dell'esistenza dei telomeri alle estremità dei c. metafasici (fig. 5).

Rimane ancora oscuro tuttavia l'esatto meccanismo di sintesi per questi tratti di DNA, che non presenterebbero una struttura secondo il modello Watson e Crick e che richiederebbero inoltre processi di duplicazione forse diversi da quello semiconservativo.

L'osservazione che, in alcuni casi di linee cellulari derivate da pazienti affetti da carcinoma a cellule squamose, i c. possono mostrare punti di contatto nelle zone telomeriche, rende ancor più interessante l'analisi strutturale a livello molecolare di queste regioni.

Bandeggio

L'impiego dei diversi tipi di bandeggio con Giemsa o in fluorescenza, per il riconoscimento individuale dei c. e delle loro alterazioni, è stato introdotto nel 1969. Da allora non esiste analisi del cariotipo (v.) che non ricorra a un qualche tipo di bandeggio per un'accurata analisi dei problemi strutturali risolvibili a livello del microscopio ottico. Negli ultimi anni vi sono state soltanto piccole modifiche di carattere tecnico ed esistono mappe cromosomiche molto accurate con bande G, Q, R, C relative a cariotipi umani, di topo (fig. 6), ratto, hamster cinese, *Drosophila*, *Vicia* etc. Attualmente per la definizione di regioni particolarmente interessanti da un punto di vista citogenetico (localizzazioni di geni, di siti di integrazione virale, dei punti di rottura di riordinamenti strutturali) vengono utilizzati bandeggi su c. prometafasici. La lunghezza di questi c. non

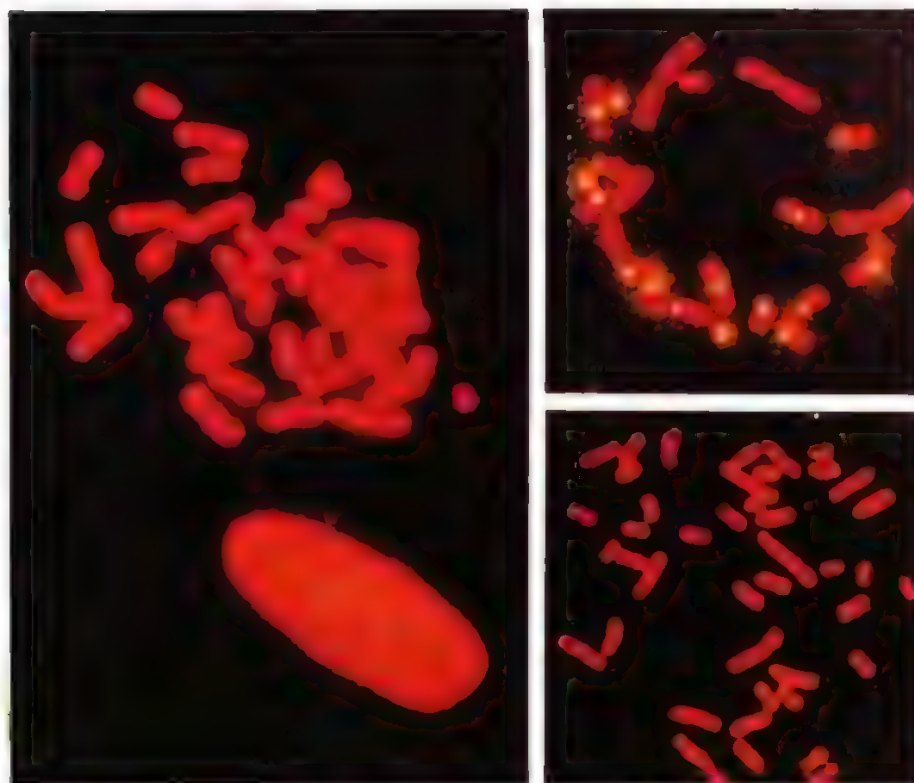
Fig. 5. C. metafasici umani (*a sinistra*), di hamster (*a destra, in alto*) e di ratto (*a destra, in basso*) osservati in fluorescenza dopo marcatura per ibridazioni *in situ* con una sonda di DNA telomerico biotinilato: le estremità dei c. contenenti i telomeri mostrano una brillante fluorescenza. (*Per gentile concessione di K. Moyzis*).

ancora del tutto spiralizzati è circa il doppio rispetto ai c. metafasici. Con questa tecnica si ha un miglioramento nella definizione delle bande (*bandeggio ad alta definizione*) che passano da un totale di circa 350 per il complemento aploide umano, a oltre 750 (fig. 7). Anche se si è abbastanza concordi nel ritenere che il bandeggio sia funzione di un'abbondanza differenziale in coppie di basi AT rispetto a GC (bande intensamente colorate rispetto alle chiare con Giemsa, brillanti rispetto alle scure in fluorescenza), la struttura submicroscopica proposta per il c. male si accorderebbe con un bandeggio trasversale. Il fatto che ogni cromatidio sia percorso da un'unica doppia elica di DNA da un telomero all'altro (complessata agli istoni nucleosomici e ripiegata in domini) rende difficile accettare che trasversalmente e longitudinalmente, per uno spessore a volte considerevole (circa 0,5 μm), vi sia una successione abbastanza omogenea di coppie di basi della stessa natura o GC o AT (fig. 8). Una struttura politenica dei cromatidi renderebbe il bandeggio più comprensibile, anche se le evidenze genetiche rendono ormai la struttura uninemica accettata dalla maggior parte dei citogenetisti.

Fig. 6. Bandeggio in fluorescenza (*a sinistra*) e con Giemsa (*a destra*) (riquadro nero) e corrispondente rappresentazione diagrammatica convenzionale per i c. 18, 19, X ed Y di topo. (*Da Nesbitt e Francke, 1973*).

Recenti ricerche hanno proposto di spiegare il bandeggio con la presenza nel DNA del genoma umano di sequenze di basi altamente ripetitive. In particolare si fa riferimento alle famiglie SINE (*Short Interspersed Element*) rappresentate dalle sequenze Alu ripetute circa 1 milione di volte e a quelle LINE (*Long Interspersed Element*) rappresentate principalmente dalle sequenze L1, di maggior lunghezza individuale, ma ripetute con frequenza minore rispetto alle Alu. Le osservazioni sperimentali avrebbero stabilito che queste due famiglie di sequenze sono rappresentate nei diversi tipi di bande cromosomiche G e Q positive: dato che Alu e L1 contengono una diversa anche se elevata percentuale di coppie GC, questi dati sarebbero in buon accordo con l'interpretazione sino a ora data ai risultati delle tecniche di bandeggio. Le bande G e Q positive sarebbero costituite principalmente da sequenze di tipo LINE, ricche di AT a replicazione tardiva, mentre le sequenze SINE sarebbero presenti in alta percentuale nelle

Fig. 7. C. umani prometafasici sottoposti a bandeggio ■ mostrano un numero di bande molto più alto rispetto a quello rilevabile nei c. metafasici molto più contratti. (*Osservazione del Servizio di Citogenetica Umana, II Università di Roma*).

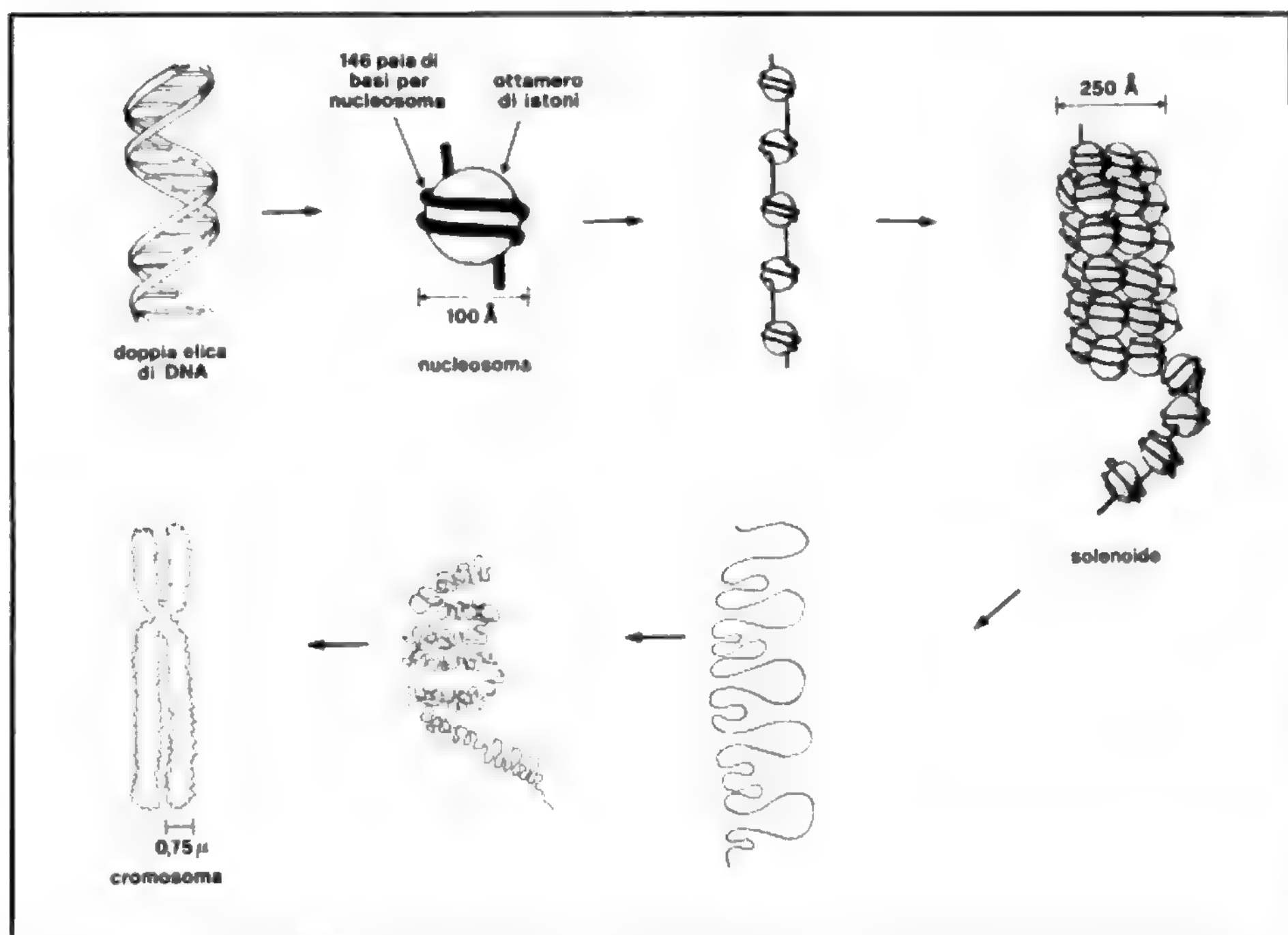



Fig. 8. Modello per la struttura del c., dall'organizzazione in nucleosomi all'assetto del c. metafasico. (*Elaborata e ridisegnata da Lunik*).

Fig. 9. Metafase di c. umani da un individuo portatore di un c. X normale e di un isocromosoma X: la tecnica per la colorazione con bande R mette in evidenza che l'isocromosoma X (→), non colorato, ha subito un processo di eterocromatinizzazione facoltativa, con replicazione tardiva e inattivazione genica; l'X normale (⇉) risulta invece normalmente colorato e genicamente attivo. (*Osservazione del Servizio di Citogenetica Umana, II Università di Roma*).

bande G e Q negative a replicazione precoce (Bickmore e Summer, 1989).

Tuttavia la possibilità di mettere in evidenza nel c. regioni piuttosto estese e meglio definite a colorabilità differenziale, non ha certo risolto la problematica alla base del bandeggio. Dato che il bandeggio sembra essere funzione anche del tipo di proteine presenti lungo la struttura del c. e dei loro rapporti con il DNA, solo una comprensione più approfondita dell'organizzazione ultrastrutturale del c. potrà definitivamente chiarire le basi molecolari che determinano il bandeggio.

Eucromatina. Eterocromatina

La presenza di zone eucromatiniche (con DNA e geni attivamente trascritti e quindi funzionalmente attivi) e zone eterocromatiniche (cromatina condensata, non trascritta e pertanto geni inattivi) può essere messa in evidenza con le normali colorazioni di bandeggio. Nelle cellule di femmine di mammiferi a costituzione cromosomica XX, uno dei due c. risulta inattivato e appare meno colorato rispetto all'altro, per la sintesi del DNA effettuata con un certo relativo ritardo. L'utilizzazione di timidina tritiata nel mezzo di una coltura di cellule che stiano dividendosi e la successiva autoradiografia dei c. metafasici permettono con certezza di riconoscere l'X inattivo *late replicating*: si è anche potuto concludere che nel caso di eterozigosi per un qualche riordinamento strutturale a carico di un c. X, è il c. normale che non si replica tardivamente e sfugge all'inattivazione genica (fig. 9). Si parla pertanto di eterocromatina facoltativa, o funzionalmente inattiva, nel caso che possa risultare inattivata o meno. Esiste poi un altro tipo di eterocromatina, definita costitutiva, che sempre risulta differenziabile dalla cromatina di altre regioni cromosomiche. La regione centromerica della maggior parte dei c. è sempre interessata da tratti di eterocromatina costitutiva che può essere messa in evidenza con bandeggio di tipo C. Solo la zona pericentromerica risulta intensamente colorata e oggi si sa che si tratta di regione dove è presente la maggior parte del DNA satellite a sequenze altamente ripetitive, non in grado di specificare alcuna proteina.

Siti fragili

I siti fragili sono definiti come regioni specifiche lungo i c. che si manifestano, dopo un trattamento specifico impartito alle cellule *in vitro*, come tratti non colorati despiralizzati di estensione variabile. Generalmente sono presenti nelle stesse regioni di entrambi i cromatidi e occasionalmente possono determinare la formazione di frammenti acentrici. I siti fragili sono ereditati secondo uno schema di eredità mendeliana monofattoriale dominante (fig. 10), mostrano una penetranza variabile ma molto alta, a eccezione del sito fragile 16q22 che è presente nel 100% delle cellule esaminate, anche se coltivate in terreno completo e senza alcun particolare trattamento.

L'importanza dei siti fragili, per la loro proprietà di essere spesso localizzati nelle regioni dove sono stati mappati anche particolari oncogéni, ha acquistato maggior rilievo proprio in questi ultimi anni. Vi sono evidenze ormai ripetute e stringenti che indicano un loro coinvolgimento preferenziale nelle rotture e nei riordinamenti cromosomici presenti nei c. di individui portatori di specifici tumori (neuroblastoma, retinoblastoma, tumori ovarici, etc.). Inoltre vi sono crescenti indicazioni ed evidenze che siti fragili e zone di integrazione virali coincidano, almeno per alcuni virus esaminati in dettaglio (*Epstein-Barr Virus* [EBV; Caporossi *et al.*, 1988], adenovirus 5). Sono particolarmente attive le ricerche per individuare i meccanismi biochimico-strutturali che conducono alla comparsa di queste regioni di cui si conosce solo il fenotipo: dati i loro rapporti con tumori, fragilità cromosomica, integrazione di virus, è facile anticipare che ogni nuova conoscenza in questo campo costituirà un notevole progresso anche per la medicina.

Moderne tecniche d'indagine

Negli ultimi anni l'impiego dei microscopi elettronici a trasmissione e a scansione ha permesso di ottenere ulteriori

Fig. 10. Metafase cromosomica umana con la presenza dei due c. 6 portatori del sito fragile 6p2 (→) in omozigosi: la metafase deriva da cellule presenti in un figlio di due genitori eterozigoti per quello stesso sito fragile. (*Osservazione del Servizio di Citogenetica Umana, II Università di Roma*).

dettagli sull'organizzazione «fine» della struttura cromosomica. Le indicazioni sull'organizzazione dei nucleosomi e sulle relazioni tra *scaffold-anse* e membrana nucleare sono state ottenute mediante l'interpretazione delle immagini ottenute con indagini al microscopio elettronico, integrata con dati di biologia molecolare e di analisi mediante diffrazione a raggi X.

Anche il microscopio ottico ha subito notevoli perfezionamenti specie per la sempre maggior utilizzazione di fotomicroscopi a luce visibile e a fluorescenza indotta da U.V.: le osservazioni delle bande, specie in preparati di c. prometafasici e le localizzazioni dei siti fragili, delle zone centromeriche e telomeriche, si sono tradotte in immagini quanto mai dettagliate e riproducibili. Le tecniche di ibridazione *in situ* con sonde radioattive o biotinilate (amplificate spesso queste ultime con avidina e anticorpi antiavidina) si sono particolarmente avvantaggiate dei moderni fotomicroscopi con possibilità di microfotografie in luce fluorescente (Korma e Adinolfi, 1987).

Ultimo tra gli strumenti di osservazione ormai commercialmente distribuiti dalle maggiori case di microscopia, è il microscopio a scansione ottica e raggi laser. Con questi tipi di microscopi, utilizzabili anche in luce convenzionale, si possono ottenere immagini di strutture non osservabili con i normali sistemi ottici: non solo è raggiungibile un più alto potere di risoluzione, ma è anche possibile ottenere con l'utilizzazione di un'ottica confocale immagini dotate di una considerevole profondità di campo, unita a una loro ricostruzione tridimensionale effettuata dall'elaboratore che è annesso allo strumento.

Anche la microspettroscopia ha subito notevoli evoluzioni: la scansione automatica di c. bandeggiati fornisce profili direttamente traducibili in contenuto di DNA o utilizzabili per il riconoscimento di sequenze identiche di c. omologhi o di sequenze alterate da riordinamenti strutturali se paragonate a modelli standard.

Apparecchiature più complesse, ma di utilizzazione piuttosto diffusa, sono i citofluorimetri a flusso (v. CITOMETRIA A FLUSSO*). Con questa apparecchiatura è possibile determinare una serie di parametri morfologici e funzionali dall'analisi di cellule in sospensione e che dopo le analisi conservano vitalità e capacità riproduttiva. Popolazioni di linfociti o di cellule possono essere suddivise in varie aliquote a seconda della fase del ciclo cellulare, ottenendo così, oltre ai parametri analizzati (dimensioni, contenuto in DNA e proteine), sottopopolazioni sincronizzabili. Le misure possono essere così sensibili da poter discriminare cellule normali da cellule contenenti un c. in più o in meno. Inoltre c. metafasici ottenuti da cellule sincronizzate possono essere separati in maniera da ottenere campioni omogenei costituiti da migliaia di esemplari per ciascun elemento presente in un cariotipo. Il poter disporre di notevoli quantità di DNA riferibili a un singolo c. ha facilitato notevolmente gli esperimenti con le tecniche del DNA ricombinante, specie per la localizzazione dei geni e per il loro sequenziamento.

Bibliografia

Alberts B., Bray D., Lewis J. *et al.* eds., *Molecular Biology of the Cell*., 1988, Gerland, New York, London.

Bickmore W. A., Summer A. T., *Trends Genet.*, 1989, **5**, 144.

Borgaonkar D. S., *Chromosomal Variation in Man*, 1989, A. R. Liss, New Kork.

Caporossi D. *et al.*, *Cytogenet. Cell Genet.*, 1988, **48**, 220.

Chiarelli B., Brogger A., *Genetica*, 1978, **49**, 109.

Darnell J., Lodish H., Baltimore D., *Molecular Cell Biology*, 1986, Scientific American Books, New York.

Fincham J. R. S., *Genetics*, 1983, Wright, Bristol.

Hsu T. C., *Human and Mammalian Cytogenetics*, 1979, Springer, New York.

Korma R., Adinolfi M., *Mol. Biol. Med.*, 1987, **4**, 357.

McKusick V. A., Roderick T. H., Morè J., Pane N. W. eds., *Medical and Experimental Mammalian Genetics: A Perspective*, 1987, A. R. Liss, New York.

Moyzis R. K. *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1988, **85**, 6622.

Nesbitt M. N., Francke U., *Chromosoma*, 1973, **41**, 145.

Ris H., Witt P. L., *Chromosoma*, 1981, **82**, 153.

Rooney D. E., Czepulkowski B. H. eds., *Human Cytogenetics*, 1978, IRL Press, Oxford.

BENEDETTO NICOLETTI

CRONOBIOLOGIA: v. RITMI BIOLOGICI (XIII, 1566).

CULEX GENERE [v. vol. IV, col. 1619]

Errata-corrige

A col. 1619, ultima riga: *abolire il rinvio a* MALARIA.

CUORE [v. vol. IV, col. 1620]

SOMMARIO GENERALE

STUDIO ELETTROFISIOLOGICO ENDOCAVITARIO CARDIACO

SOMMARIO

Definizione

Lo studio elettrofisiologico endocavitario cardiaco consiste in una metodica cruenta per la diagnosi di turbe del ritmo e della conduzione cardiaca: esso consente di registrare un ECG endocavitario sia in condizioni di ritmo spontaneo che durante stimolazione cardiaca artificiale a varie frequenze, fornendo informazioni sul sistema di eccitoconduzione cardiaco molto più dettagliate di quelle ottenibili con un semplice ECG di superficie.

Tecnica

Uno speciale elettrocatetere multipolare viene introdotto, per via percutanea (quasi sempre attraverso la vena femorale), all'interno del cuore e posizionato sotto guida radioscopica a livello della valvola tricuspide (sede anatomica presunta del fascio di His). Un secondo elettrocatetere, inserito sempre dalla stessa via venosa, viene invece posizionato a contatto con la parete atriale o ventricolare in rapporto alle finalità della ricerca nel singolo paziente.

Il primo catetere servirà per registrare un «elettrogramma del fascio di His»; il secondo, per stimolare la camera cardiaca atriale o ventricolare a varie frequenze e prematurità.

Per studi più complessi, specialmente nel campo delle tachiaritmie, possono essere introdotti altri cateteri (4-5 nello stesso caso) per eseguire un vero e proprio mappaggio dell'attivazione cardiaca.

Elettrogramma del fascio di His

L'ECG di superficie consente di evidenziare esclusivamente l'onda di attivazione dell'atrio (P) e quella del ventricolo (QRS) mentre lascia una zona muta tra le due onde (tratto PQ). La registrazione endocavitaria mette invece in evidenza una terza deflessione bi-trifasica chiamata «onda H», la quale compare dopo l'onda endocavitaria atriale (A) e prima di quella ventricolare (V) (fig. 1). In tal modo, l'intervallo PQ dell'ECG di superficie può essere suddiviso, sulla base del reperto intracavitario, in 3 periodi: PA, AH, HV.

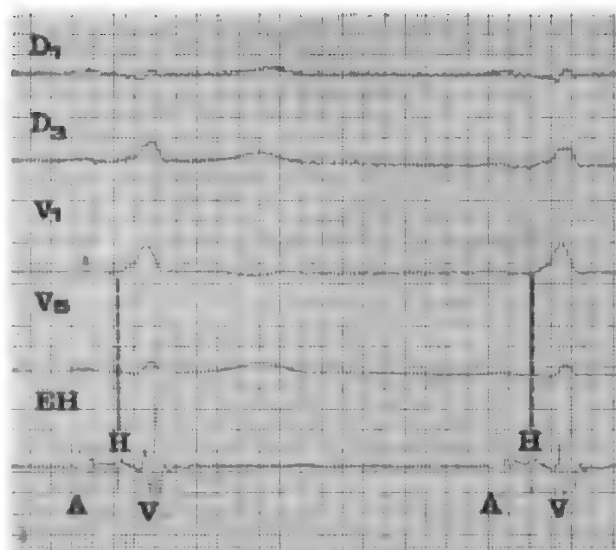



Fig. 1. Elettrogramma del fascio di His. Le prime 4 tracce rappresentano delle derivazioni di superficie (D_1, D_3, V_1, V_5). L'ultima traccia rappresenta la registrazione endocavitaria a livello del fascio di His (EH). La velocità di scorrimento della carta è di 100 mm/sec. Nella traccia del fascio di His si osserva la presenza di 3 deflessioni che rappresentano la depolarizzazione atriale (A) in regione perinodale, la depolarizzazione del tronco comune del fascio di His (H) e quella del ventricolo (V). La deflessione A coincide con l'onda P e quella V con il QRS dell'ECG di superficie. La deflessione H è visibile esclusivamente nella registrazione endocavitaria.

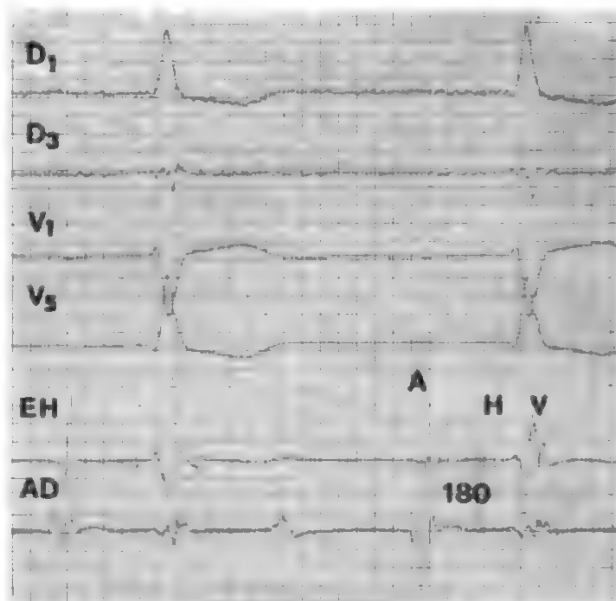



Fig. 2. Blocco atrioventricolare di 1° grado intranodale. L'elettrogramma del fascio di His mostra un prolungamento patologico dell'intervallo AH cioè del tempo di conduzione attraverso il nodo AV (180 msec). L'intervallo HV è invece normale a esprimere una buona conduzione His-ventricolare dell'impulso. Si noti infine come la deflessione atriale (A) compaia prima nella registrazione eseguita in atrio destro alto e più tardivamente in quella eseguita a livello del fascio di His a esprimere il normale andamento craniocaudale dell'eccitazione atriale durante ritmo sinusale. EH = elettrogramma del fascio di His. AD = atrio destro. Velocità di scorrimento della carta 100 mm/sec.

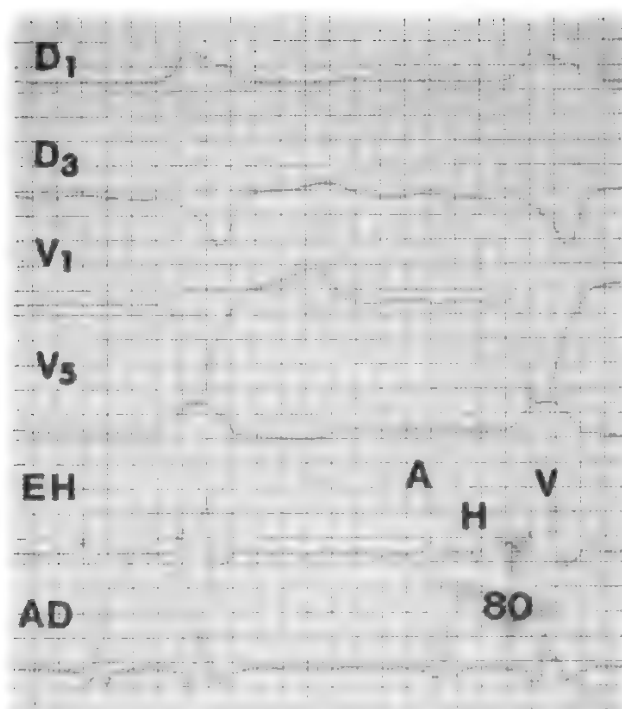



Fig. 3. Blocco atrioventricolare di 1° grado sottohisiano. In questo caso è l'intervallo HV a presentare un prolungamento patologico (80 msec) mentre quello AH è normale. Si noti che è presente, sull'ECG di superficie, un blocco completo della branca sinistra: l'intervallo HV esprime pertanto il tempo impiegato dall'impulso ad attraversare il tronco comune del fascio di His e la branca destra. Si tratta cioè di una turba trifascicolare della conduzione. EH = elettrogramma del fascio di His. AD = atrio destro. Velocità di scorrimento della carta 100 mm/sec.

Intervallo PA. – Rappresenta il tempo di conduzione intratriale, cioè il tempo necessario all'impulso elettrico emesso dal nodo del seno per attraversare l'atrio e raggiungere il nodo AV. Il suo valore normale deve essere inferiore a 30 msec.

Intervallo AH. – Rappresenta il tempo di conduzione intranodale, cioè il tempo impiegato dall'impulso elettrico per attraversare il nodo atrioventricolare. Il suo valore normale varia da un minimo di 60 a un massimo di 110 msec.

Intervallo HV. – Rappresenta il tempo di conduzione His-ventricolare, cioè il tempo necessario all'impulso elettrico per attraversare il tronco comune del fascio di His e le sue branche fino all'inizio dell'eccitazione ventricolare. Il suo valore normale varia da un minimo di 35 a un massimo di 55 msec.

Deflessione H. – È abitualmente unica e di durata inferiore a 25 msec.

Grazie a questa suddivisione in «tappe» del tragitto compiuto dall'impulso elettrico attraverso tutto il sistema di conduzione cardiaco, è possibile localizzare, con relativa precisione, la sede di eventuali disturbi della conduzione atrioventricolare.

In caso di presenza, sull'ECG di superficie, di un blocco atrioventricolare di 1° grado, infatti, la sede del blocco sarà localizzata nell'atrio se l'intervallo PA è prolungato oltre la norma; nel nodo atrioventricolare, se è patologico l'intervallo AH (fig. 2); oppure nel sistema His-ventricolare, se è l'intervallo HV a essere prolungato oltre i valori normali (fig. 3).

In alcuni casi i ritardi della conduzione possono essere localizzati in più di una sede.

Nel caso del blocco di 2° o 3° grado visibile sull'ECG di superficie, la registrazione endocavitaria localizzerà la sede con estrema precisione.

Se il blocco ha sede nel nodo atrioventricolare si osserverà la mancanza, nel battito bloccato, della deflessione H.

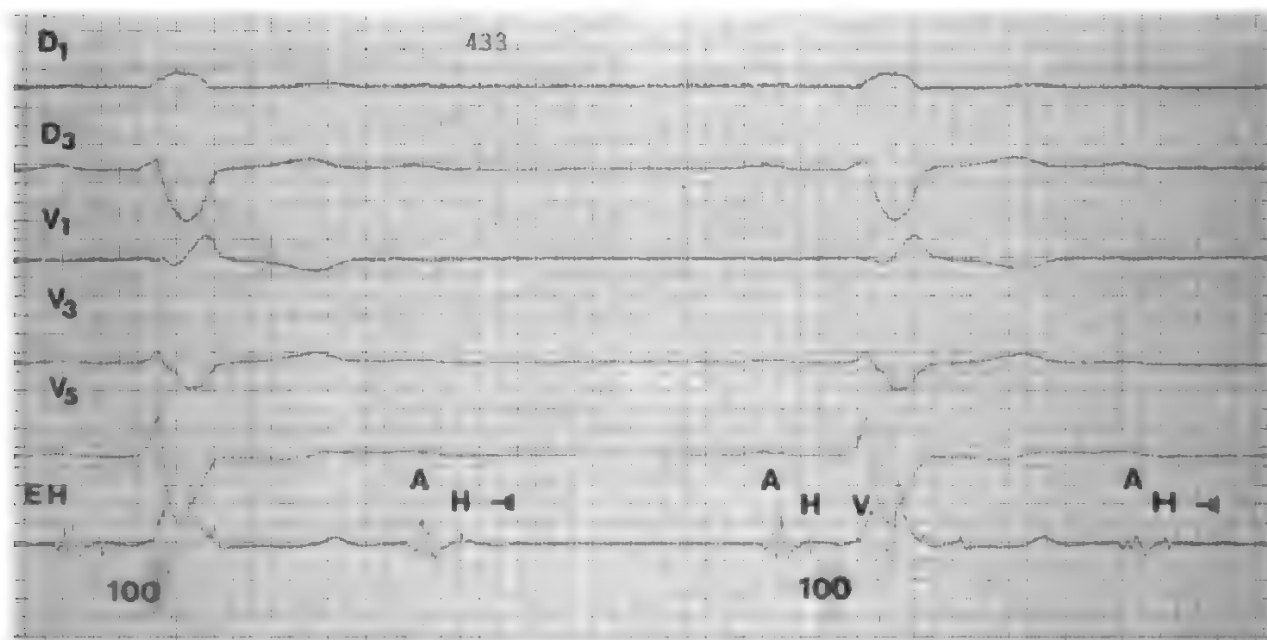



Fig. 4. Blocco atrioventricolare di 2° grado 2:1 a sede sottohisiana. L'impulso bloccato presenta una deflessione atriale (A) e quella hisiana (H), ma non il QRS in quanto la sede del blocco è localizzata al di sotto del fascio di His. Il battito condotto presenta un notevole prolungamento dell'intervallo HV (100 msec) ed un notevole slargamento del QRS (blocco di branca destra + emiblocco anteriore sinistro). EH = elettrogramma del fascio di His. Velocità di scorrimento della carta 100 mm/sec.

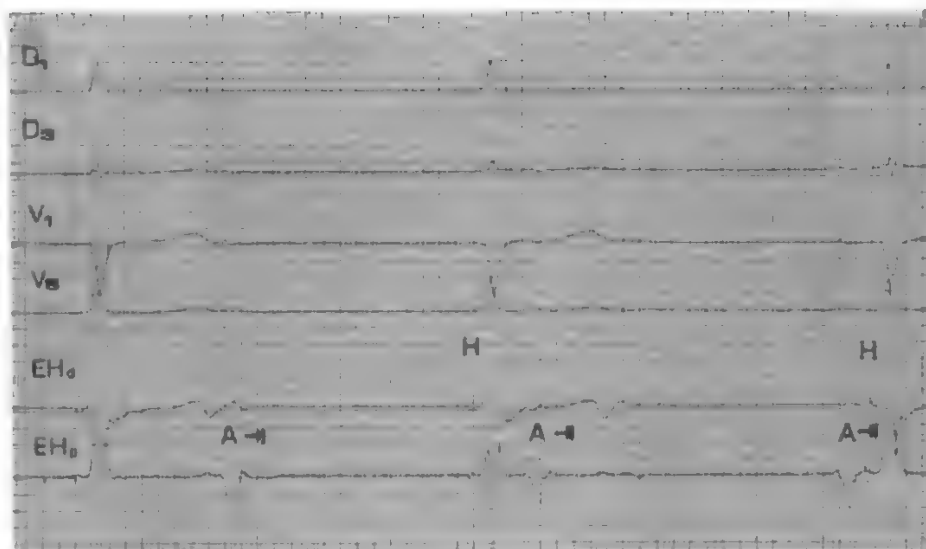
Fig. 5. Blocco atrioventricolare di 3° grado a sede intranodale. Si noti la completa dissociazione tra attività elettrica atriale e ventricolare. La deflessione A non è mai seguita dal potenziale hisiano in quanto il blocco è localizzato al di sopra del tronco comune del fascio di His e cioè nel nodo AV. Il ritmo cardiaco è sostenuto da un centro giunzionale: ogni QRS (di normale durata e morfologia) è infatti preceduto dalla deflessione hisiana (H). EHd = elettrogramma del fascio di His distale. EHp = elettrogramma del fascio di His prossimale. Velocità di scorrimento della carta 100 mm/sec.

in quanto l'impulso non è riuscito a raggiungere, e quindi ad attivare, il fascio di His. Viceversa, nel caso di un blocco localizzato nel sistema di conduzione His-ventricolare si osserverà, nel battito bloccato, la presenza sia dell'onda A che di quella H, in quanto il tronco comune del fascio di His è stato attivato regolarmente dall'impulso che si è invece bloccato al di sotto di esso (assenza del complesso QRS) (fig. 4).

Fig. 6. Sindrome di Wolff-Parkinson-White. L'elettrogramma del fascio di His mostra in questo caso un intervallo HV di 0 msec a espressione del fatto che quando l'impulso elettrico raggiunge il tronco comune del fascio di His (onda H) ha già raggiunto, attraverso la via anomala, una parte del ventricolo del quale è già iniziata la depolarizzazione (QRS). EH = elettrogramma del fascio di His. AD = atrio destro.

Nei casi di impulsi bloccati con assenza della deflessione hisiana (onda H) dopo quella atriale (onda A) si parlerà di blocco intranodale (fig. 5), mentre nei casi nei quali la deflessione hisiana è presente e manca esclusivamente il QRS, si parlerà di blocco sottohisiano o distale al fascio di His.

In qualche raro caso si può osservare la presenza di uno sdoppiamento della deflessione hisiana (abitualmente unica) a testimonianza di un ritardo della conduzione dell'impulso localizzato all'interno del tronco comune del fascio di His (blocco intrahisiano). Al contrario di quanto descritto per i disturbi della conduzione atrioventricolare o intraventricolare, nei casi di preeccitazione ventricolare (Wolff-Parkinson-White) si osserverà, invece, un normale intervallo AH (in quanto la conduzione nel nodo atrioventricolare avviene normalmente), ma un intervallo HV molto breve, o addirittura negativo, dovuto al fatto che l'eccitazione miocardica avviene precocemente grazie al passaggio dell'impulso dall'atrio al ventricolo attraverso la via anomala (fig. 6).

Registrazione dell'elettrogramma endocavitario durante stimolazione elettrica del cuore

Punto Wenckebach. – Se inviamo, attraverso il secondo elettrocatetere, posizionato a contatto con la parete atriale, degli impulsi elettrici a varie frequenze è possibile stimolare il cuore, accelerarne l'azione, ed esaminare il sistema di conduzione cardiaco sotto «sforzo elettrico».

Nel soggetto normale, se aumentiamo la frequenza cardiaca mediante stimolazione elettrica dell'atrio (in condizioni di riposo fisico) si osserva costantemente un progressivo allungamento dell'intervallo AH (cioè un progressivo ritardo della conduzione attraverso il nodo atrioventricolare) fino al blocco intranodale di un impulso. La frequenza di stimolazione elettrica dell'atrio, alla quale il sistema di conduzione mostra un blocco «intranodale», viene definita punto Wenckebach ed è presa come parametro di normalità o meno della conduzione attraverso il nodo AV.

Il punto Wenckebach nel soggetto normale deve essere superiore a 130-140 impulsi/min.

Periodi refrattari. – Inviando, durante stimolazione atriale continua, un impulso prematuro (cioè un impulso ravvicinato al precedente rispetto al ciclo di base) è possibile ese-

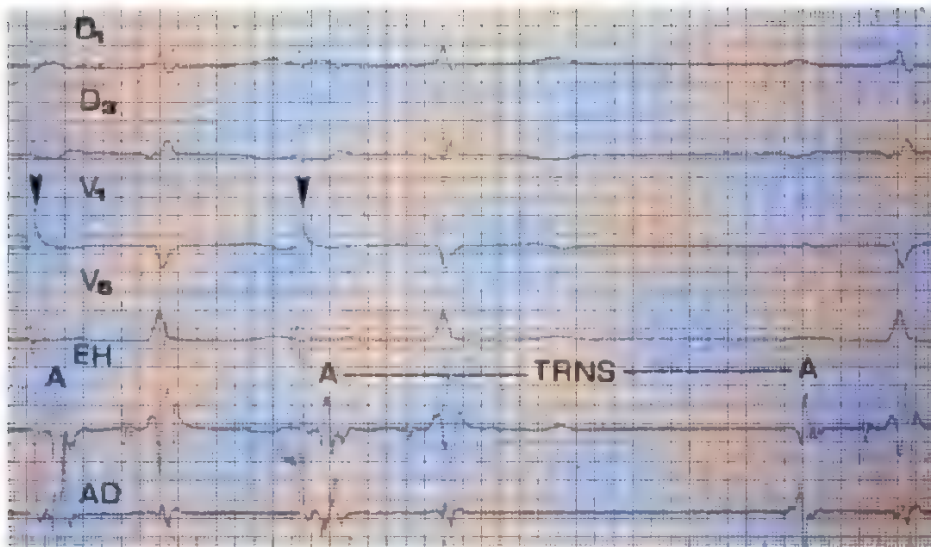



Fig. 7. Tempo di recupero del nodo del seno (TRNS). Al termine della stimolazione atriale (*frecce*) si osserva una pausa asistolica interrotta, dopo 1300 msec, da una P sinusale. Tale pausa esprime un normale automatismo sinusale. EH = elettrogramma del fascio di His. AD = atrio destro. Velocità di scorrimento della carta 100 mm/sec.

Fig. 8. Innesco di tachicardia ventricolare mediante stimolazione ventricolare prematura. Durante stimolazione ventricolare continua (*frecce*) alla frequenza di 100 b.p.m. (ciclo 600 msec) viene inviato un impulso prematuro ventricolare a 250 msec dal precedente e si innesca una tachicardia ventricolare (TV) alla frequenza di circa 170/min. Velocità di scorrimento della carta 100 mm/sec. V = registrazioni endoventricolari destre.

guire il calcolo del periodo refrattario delle varie strutture (atrio, nodo atrioventricolare, fascio di His, branche del fascio di His).

Se la stimolazione elettrica prematura viene eseguita in ventricolo è possibile calcolare il periodo «refrattario» ventricolare.

Tempo di recupero del nodo del seno. – Se viene eseguita una stimolazione atriale continua per 30 sec circa, si osserva abitualmente, al termine della stimolazione elettrica, una pausa asistolica che viene poi interrotta da una onda P sinusale. L'intervallo tra l'ultima onda P indotta dalla stimolazione artificiale e la prima onda P sinusale successiva all'interruzione della stimolazione, viene definito come «tempo di recupero del nodo del seno» ed esprime l'efficienza automatica del nodo del seno stesso come principale segnapassi del c. (fig. 7).

Il tempo di recupero del nodo del seno per essere considerato normale deve essere inferiore a 1500 msec.

Si può inoltre eseguire il calcolo del tempo di recupero del nodo del seno «corretto» per la frequenza sinusale di base detraendo dal valore assoluto il ciclo sinusale di base. Il valore massimo normale del tempo di recupero del nodo del seno corretto è di 500 msec.

Tempo di conduzione senoatriale. – Viene eseguito mediante stimolazione atriale prematura e consiste nel determinare il tempo necessario all'impulso emesso dal nodo del seno per raggiungere ed eccitare l'atrio.

Tale metodica è di tipo indiretto, in quanto non viene

Fig. 9. Sblocco di una tachicardia ventricolare mediante stimolazione ventricolare prematura. Un impulso elettrico ventricolare, inviato con una prematurità di 200 msec dal QRS precedente, cattura la camera cardiaca e sblocca la tachicardia ventricolare (TV) ripristinando il ritmo sinusale (RS). Velocità di scorrimento della carta 100 mm/sec. EH = elettrogramma del fascio di His. V = registrazione endoventricolare destra.

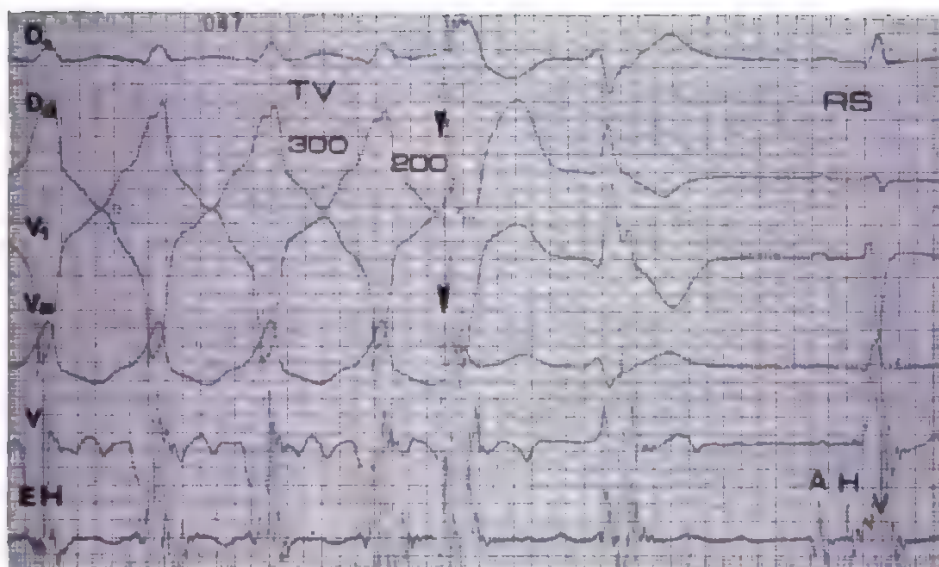
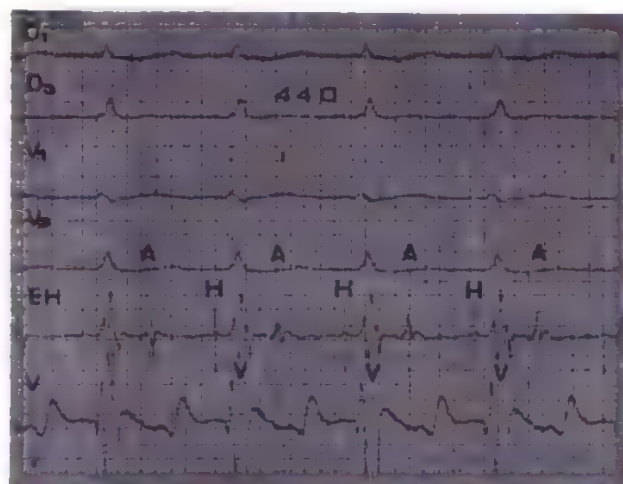
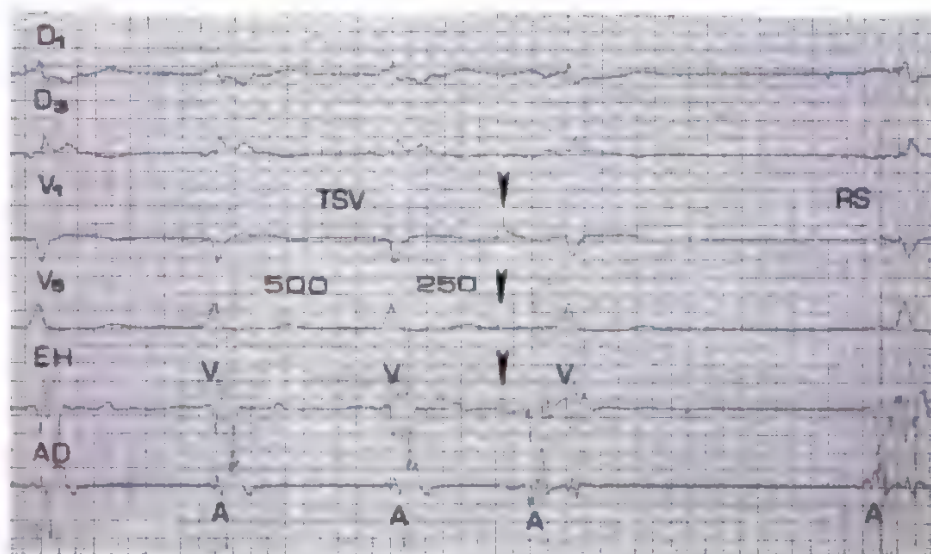



Fig. 10. Tachicardia sopraventricolare da rientro attraverso una via accessoria (WPW). La frequenza cardiaca è circa 140/min (ciclo 440 msec), la morfologia del QRS è normale e ciò esprime il passaggio anterogrado dell'impulso attraverso il normale sistema di conduzione. La deflessione atriale retrograda avviene circa 180 msec dopo quella ventricolare a esprimere la presenza di un macro-rientro dovuto alla presenza di una via anomala. Il circuito è pertanto costituito da una via anterograda attraverso il normale sistema di conduzione e da una via retrograda attraverso la via anomala.

registrato direttamente il potenziale emesso dal nodo del seno ed è piuttosto discutibile perché si basa su un certo numero di presupposti che non sono sempre validi.

Induzione e sblocco di tachicardie sopraventricolari e ventricolari. – Mediante una stimolazione elettrica continua e prematura (con uno o più impulsi anticipati) è possibile, qualora ne esistano le premesse elettrofisiologiche nel singolo paziente, innescare delle tachicardie sostenute da un

Fig. 11. Tachicardia sopraventricolare da rientro intranodale. La frequenza cardiaca è 120/min (ciclo 500 msec). La morfologia del QRS è normale. La depolarizzazione atriale (A) e ventricolare (V) avviene simultaneamente in quanto, essendo il rientro localizzato nel nodo atrioventricolare, l'impulso arriva simultaneamente all'atrio (in via retrograda) e al ventricolo (in via anterograda). Un impulso elettrico prematuro (*frecce*), inviato a 250 msec dall'onda A precedente, cattura l'atrio precocemente e sblocca la tachicardia. EH = elettrogramma del fascio di His. AD = atrio destro. RS = ritmo sinusale. TSV = tachicardia sopraventricolare.

meccanismo di rientro. Le tachicardie sopraventricolari vengono più facilmente innescate con stimolazione atriale, mentre quelle ventricolari necessitano quasi costantemente di una stimolazione ventricolare (figg. 8 e 9).

Nello stesso modo, le tachicardie, spontanee o indotte, possono essere interrotte mediante stimolazione elettrica endocavitaria.

Se la tachicardia è ben tollerata è possibile studiarne le caratteristiche elettrofisiologiche mediante la registrazione contemporanea dell'elettrogramma del fascio di His.

Potremo in tal modo distinguere una tachicardia da fibrillazione o *flutter* atriale (presenza di due o più onde atriali per ogni complesso QRS) da una tachicardia da microrientro intranodale (onda atriale retrograda quasi simultanea al QRS) o da macrorientro da via anomala (onda atriale retrograda più distanziata dal QRS) (figg. 10 e 11).

Per quanto riguarda la tachicardia reciprocante da via anomala è possibile anche determinare se la via accessoria è localizzata a destra o a sinistra in rapporto alla precocità di comparsa dell'onda atriale retrograda nella registrazione eseguita in atrio destro o in quella eseguita dal seno coronarico (atrio sinistro). Un mappaggio dell'attivazione miocardica può essere eseguito anche in corso di tachicardia ventricolare al fine di evidenziare il ventricolo d'origine della tachicardia e il suo punto di più precoce attivazione (zona presunta del rientro dell'impulso). Ciò può essere utile ai fini di un eventuale intervento di ablazione elettrica transcatetere oppure chirurgica della zona miocardica incriminata. In quest'ultimo caso si eseguirà nuovamente un mappaggio intraoperatorio a conferma di quello precedentemente eseguito. Al tavolo operatorio è anche possibile eseguire un mappaggio epicardico a c. battente nei casi di ablazione chirurgica di vie anomale (fascio di Kent, etc.).

Mediante stimolazione elettrica prematura è inoltre possibile verificare l'efficacia dei farmaci antiaritmici somministrati nel prevenire l'induzione della tachicardia. Ciò consente una scelta mirata del farmaco da somministrare successivamente *per os* e una dimissione «protetta» del paziente a rischio di aritmie ventricolari potenzialmente mortali.

Nel complesso, lo studio elettrofisiologico è in grado di fornire molte informazioni utili nella diagnosi e cura delle turbe del ritmo e della conduzione cardiaca purché la sua utilizzazione sia «mirata» e costantemente guidata da una notevole competenza aritmologica e farmacologica.

Per ragioni di spazio questa trattazione è succinta: per maggiori approfondimenti si rimanda a testi specificamente dedicati all'argomento in questione.

Bibliografia

Damato A. N., Lau S. H. *et al.*, *Circulation*, 1969, **39**, 297.
Damato A. N., Lau S. H., *Prog. Cardiovasc. Dis.*, 1970, **13**, 119.
Josephson M. E., Dastor J. A., *Ann. Intern. Med.*, 1977, **87**, 346.
Josephson M. E., Horowitz L. N. *et al.*, *Circulation*, 1978, **57**, 431.
Josephson M. E., Seides S. F., *Clinical Cardiac Electrophysiology*, 1979, Lea & Febiger, Philadelphia.
Krikler D., Goodwing J. F., *Cardiac Arrhythmias*, 1975, Saunders, London.
Narula O. S., *His Bundle Electrocardiography*, 1975, Davis, Philadelphia.
Pistolese M., *Diagnosi e terapia elettrica delle aritmie cardiache*, 1984, Pensiero Scientifico, Roma.
Santini M., Rocchi M., *Aritmie cardiache*, 1984, CIC Ed. Internazionali, Roma.
Santini M., *Il nodo del seno e le aritmie sinusali*, 1986, Lombardo, Roma.
Wellens H. J., Durrer D., *Circulation*, 1974, **52**, 58.
Wellens H. J., Bar F. W. *et al.*, *Am. J. Cardiol.*, 1978, **41**, 1025.

MASSIMO SANTINI E ANDREA SANTINI

MEDICINA NUCLEARE CARDIOLOGICA

SOMMARIO

Introduzione

La medicina nucleare cardiologica ha assunto un ruolo di primaria importanza in quest'ultimo decennio. Le tecniche di medicina nucleare sono state introdotte per valutare clinicamente la funzione globale e regionale del ventricolo sinistro e destro, sia a riposo che durante sforzo per determinare differenze regionali della perfusione miocardica, per rilevare le dimensioni di aree di necrosi o la presenza ed entità di *shunts* anomali. Parallelamente alla valutazione clinica delle cardiopatie, queste metodiche hanno fornito una potente arma d'indagine dei processi fisiologici e fisiopatologici dell'apparato cardiovascolare, contribuendo notevolmente al progresso delle conoscenze in campo cardiologico e in particolare alla comprensione della fisiopatologia della circolazione coronarica.

Radionuclidi e strumentazione

Radionuclidi

La tab. I sintetizza le caratteristiche principali dei radionuclidi utilizzati in cardiologia nucleare come traccianti emittenti fotoni singoli. Si tratta di radioisotopi artificiali prodotti utilizzando un reattore o un ciclotrone che permette di ottenere o il radionuclide da utilizzare direttamente, ^{201}Tl o ^{111}In, oppure una specie radioattiva che a sua volta decade in un radioisotopo «figlio». Quest'ultima possibilità è evidentemente importante ed essenziale in quei casi dove l'emivita del radioisotopo da utilizzare per applicazioni *in vivo* è molto breve, secondi oppure ore, rispetto ai tempi di trasporto. In questo caso l'emivita del radionuclide «padre» consente tale trasporto presso il luogo di utilizzazione dove viene effettuata la separazione delle due specie radioattive. Ciò offre, inoltre, il vantaggio di disporre per un certo tempo di una sorgente locale da utilizzare in qualsiasi momento. L'esempio più importante, e più diffuso, è il generatore di ^{99m}Tc che è quello che più largo impiego trova attualmente in medicina nucleare per un vastissimo spettro di applicazioni anche diverse da quelle puramente cardiologiche (Parodi *et al.*, 1987).

Per ciò che concerne l'emivita è, inoltre, importante considerare che l'uso di radionuclidi a brevissima emivita, nell'ordine dei secondi, oltre a ridurre il carico di radiazione assorbita dal paziente, limitando l'esposizione alla durata dell'esame, offre il vantaggio sia di poter utilizzare quantità di radioattività più alte, aumentando con ciò la significatività dell'informazione, sia di poter effettuare indagini ripetute sullo stesso paziente a tempi ravvicinati, non essendoci radioattività residua. Ciò è di particolare utilità in cardiologia dove spesso è importante il confronto fra diverse condizioni fisiologiche.

La rivelazione di immagini con gammacamera

La formazione dell'immagine. - La rivelazione della distribuzione nello spazio e nel tempo di traccianti radioattivi iniettati viene eseguita convenzionalmente utilizzando un rivelatore stazionario di larga superficie posto all'esterno del corpo e in corrispondenza della regione di interesse in cui si trova l'organo sorgente di radiazioni. Le tecniche convenzionali e non tomografiche, come vedremo più

TAB. 1. RADIONUCLIDI GAMMAEMITTENTI UTILIZZABILI IN CARDIOLOGIA NUCLEARE
Alcuni di essi sono ottenibili con la tecnica del «generatore» a partire da un radionuclide «padre» avente una emivita significativamente più lunga di quella del radionuclide «figlio»

Radionuclide	Emivita	Energia	Metodo di generazione	Emivita del generatore
Tecnezio-99m (^{99m}Tc)	6,02 h	(140-142) KeV	Molibdeno-99 → Tc-99m	66 h
Tallio-201 (^{201}Tl)	3,04 g	(70-167) KeV		
Indio-111 (^{111}In)	2,83 g	215 KeV		
Kripton-81m (^{81m}Kr)	13,3 s	190 KeV	Rubidio-81 → Kr-81m	4,5 h
Iridio-191m (^{191m}Ir)	4,9 s	129 KeV	Osmio-191 → Ir-191m	15,4 g
Oro-195m (^{195m}Au)	30,5 s	262 KeV	Mercurio-195m → Au-195m	40 h

avanti, forniscono una rappresentazione bidimensionale della distribuzione del radioisotopo in una proiezione che dipende dall'orientazione del rivelatore. La fig. 12 mostra lo schema di rivelazione visto in sezione con l'evidenziazione di una sezione anatomica del torace a livello ventricolare e il rilevatore esterno a esso. La figura schematizza le componenti fondamentali costituenti una scinticamera: collimatore, cristallo e fototubi.

Il collimatore è l'elemento che determina la geometria di rivelazione. Esso è, infatti, costituito da una struttura in piombo di canali paralleli di forma triangolare o quadrata. Le caratteristiche costruttive del collimatore ne determinano la sensibilità, la risoluzione spaziale e l'intervallo di energia in cui esso è utilizzabile. I fotoni emessi dall'organo interno attraversano i tessuti in tutte le direzioni. Tuttavia, solamente quelli che attraversano liberamente i fori del collimatore sono assorbiti dal cristallo e utilizzati per formare l'immagine. I fotoni assorbiti dal cristallo in una certa posizione provocano emissione di luce la cui intensità è direttamente proporzionale all'energia del fotone assorbito. La posizione dei vari *flashes* di luce viene rivelata utilizzando una griglia di tubi fotomoltiplicatori (da 37 a 73 per una gammacamera a grande campo) e una elettronica di elaborazione degli impulsi, provenienti da ciascun fototubo, allo scopo di determinare elettricamente il baricentro della scintillazione e dare così origine al segnale luminoso sulla corrispondente posizione dell'oscilloscopio.

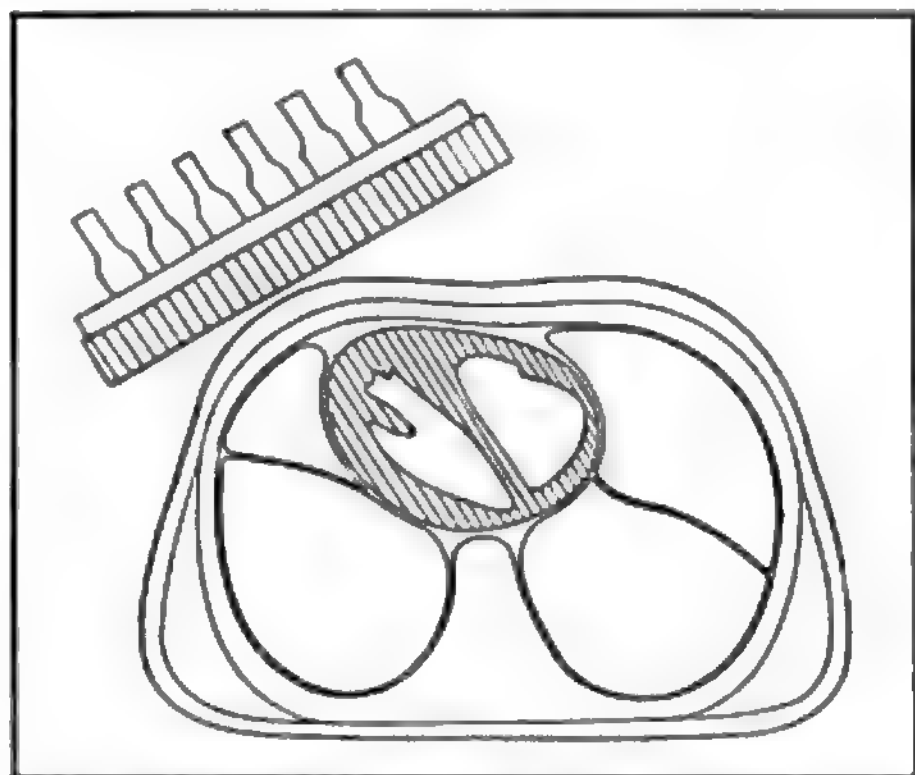



Fig. 12. Schema illustrante le modalità di rivelazione di immagini mediante gammacamera. Il disegno mostra, in sezione, lo schema anatomico di una sezione del torace a livello cardiaco e il rivelatore costituito dal collimatore a fori paralleli, dal cristallo e dalla batteria di tubi fotomoltiplicatori, che rivelano la luce emessa all'interno del rivelatore consentendo di individuare il baricentro della scintillazione.

La gammacamera computerizzata

1. *Acquisizione delle immagini.* – La scinticamera è, in generale, uno strumento cosiddetto «analogico», fornisce cioè immagini, su un supporto fotografico, come per es. una pellicola Polaroid® o un film radiologico, di tipo qualitativo in cui al numero di fotoni rivelati in una certa regione corrisponde una determinata densità di annerimento del supporto di registrazione. Questo tipo di rappresentazione, certamente fondamentale dal punto di vista interpretativo, non consente valutazioni quantitative di variazione di distribuzione del tracciante sia nello spazio, cioè in regioni di interesse dell'organo, sia nel tempo, come nel caso di fenomeni dinamici riguardanti organi stazionari o in movimento. Certamente le applicazioni cardiologiche della medicina nucleare sono quelle in cui maggiormente vi è la necessità di studi quantitativi, data la natura dinamica dei fenomeni che interessa studiare, oltre la concomitanza del movimento stesso dell'organo che comporta, come vedremo, l'applicazione di speciali tecniche di acquisizione ed elaborazione allo scopo di valutare eventuali alterazioni di contrattilità regionale. A questo scopo vengono utilizzati sistemi computerizzati di digitalizzazione ed elaborazione delle immagini, come si vede in fig. 13. Il cuore del sistema è un calcolatore che ha la funzione di ricevere i segnali provenienti dal rivelatore, la gammacamera, e da trasduttori esterni come ad es. un segnale elettrocardiografico.

I segnali di coordinate x, y, riferentisi alla posizione degli eventi di scintillazione prodotti sul cristallo della gammacamera, vengono, tramite un'opportuna interfaccia, tramutati in informazione digitale, tali quindi da essere acquisiti ed elaborati dal computer centrale.

In particolare, la distribuzione continua di coordinate viene rappresentata tramite una matrice bidimensionale di dimensioni variabili, 128×128 o 64×64, in cui il contenuto di ogni singolo elemento della matrice corrisponde al numero di eventi che in un certo tempo si sono verificati nella posizione corrispondente del cristallo. I segnali fisiologici, in generale il picco del complesso QRS dell'ECG, vengono acquisiti indipendentemente allo scopo di correlare le informazioni di natura puramente scintigrafica con le varie fasi cardiache. L'intero sistema è gestito dall'operatore tramite un videoterminale attraverso il quale vengono fornite le istruzioni di volta in volta utilizzate per operazioni di acquisizione, elaborazione di immagini, visualizzazione di dati o, infine, per la preparazione o la modifica dei programmi (*software*) di elaborazione per l'estrazione di indici diagnostici dalla sequenza di immagini acquisite.

Le immagini digitalizzate vengono visualizzate usualmente tramite un *display* in bianco e nero o a colori dotato di memoria digitale. Tale *display* consente di visualizzare sequenze di immagini simultaneamente oppure in modo sequenziale con effetto «cinema». Questa modalità è utilizzata per lo studio della contrattilità, attraverso la visualizzazione, in rapida sequenza, di una serie di immagini, sincronizzate con il QRS, rappresentanti la distribuzione di un tracciante, nel muscolo o nelle camere, nelle diverse fasi del ciclo cardiaco.

Fig. 13. Fotografia illustrante una gammacamera collegata alla strumentazione di acquisizione, elaborazione, visualizzazione ed archivio delle immagini acquisite. La meccanica su cui la camera è montata consente anche la rotazione della testa di rivelazione per la generazione di immagini tomografiche.

Il sistema di acquisizione di immagini è completato da strumenti dotati di rilevanti capacità di memoria permanente, come dischi o nastri magnetici che vengono utilizzati per l'acquisizione, quando occorre accumulare notevoli quantità di dati, per l'archiviazione degli stessi e per il *software* di acquisizione ed elaborazione.

Un importante aspetto legato all'acquisizione di immagini in cardiologia è quello concernente la formazione, durante l'acquisizione dei dati, di sequenze di immagini sincronizzate con un segnale fisiologico esterno. In particolare, ognuna di queste immagini è generata durante un intervallo temporale breve rispetto alla durata del ciclo cardiaco. Ciò è realizzato a partire da due procedure: «primo transito» e «equilibrio» con sincronismo. Nel primo caso il *rate* di conteggio è molto elevato data l'elevata concentrazione del tracciante, mentre, nel secondo caso, il *rate* è relativamente basso a causa della ridistribuzione e occorre adoperare tecniche speciali di acquisizione e preelaborazione allo scopo di formare sequenze di immagini dotate ognuna di sufficiente statistica di conteggi e breve durata temporale.

Per la formazione di un ciclo cardiaco sincronizzato con l'onda R, la durata del ciclo è suddivisa, a scelta dell'operatore, in un numero di intervalli temporali; l'inizio di ogni ciclo cardiaco è segnalato al calcolatore da un dispositivo esterno che fornisce l'informazione sull'arrivo dell'onda R. A questo punto tutti i dati provenienti dalla gammacamera sono trasferiti sulla prima matrice (immagine) per il tempo che è stato fissato in precedenza. Alla fine di questo intervallo, le coordinate della scinticamera vengono acquisite sulla seconda immagine e così via. Il processo viene ripetuto per tutte le immagini in cui l'intervallo R-R è stato suddiviso finché il numero di eventi acquisiti non è considerato statisticamente significativo. Il risultato è quindi una singola sequenza di immagini che percorre l'intero ciclo cardiaco costruito utilizzando molti cicli. La sequenza potrà poi essere visualizzata su un monitor come insieme di immagini o, più efficacemente, in modo sequenziale con effetto cinema che consente una valutazione visiva di anomalie cinetiche pur restando salve, naturalmente, le possibilità di effettuare analisi quantitative (Bacharach *et al.*, 1979).

2. *Elaborazione delle immagini.* – L'elaborazione di immagini acquisite con il sistema descritto nel precedente paragrafo, siano esse singole riferentisi a distribuzioni stazionarie, ad es. ^{201}Tl, o sequenze dinamiche, ad es. «primo transito» o studi all'equilibrio con metodi di sincronizzazione (*blood pool gating*), prevede livelli di diversa complessità di trattamento dell'informazione schematizzabili in:

a) operazioni semplici di estrazione di informazioni numeriche locali;

b) protocolli di elaborazione;

c) immagini parametriche.

Il primo gruppo di operazioni comprende la valutazione numerica di «profili» di attività lungo selezionate direzioni, il calcolo di integrali di attività in selezionate «regioni di interesse» e la loro comparazione, la valutazione dell'andamento nel tempo, curve attività-tempo dei conteggi in specifiche regioni di interesse, operazioni aritmetiche e algebriche sulle immagini.

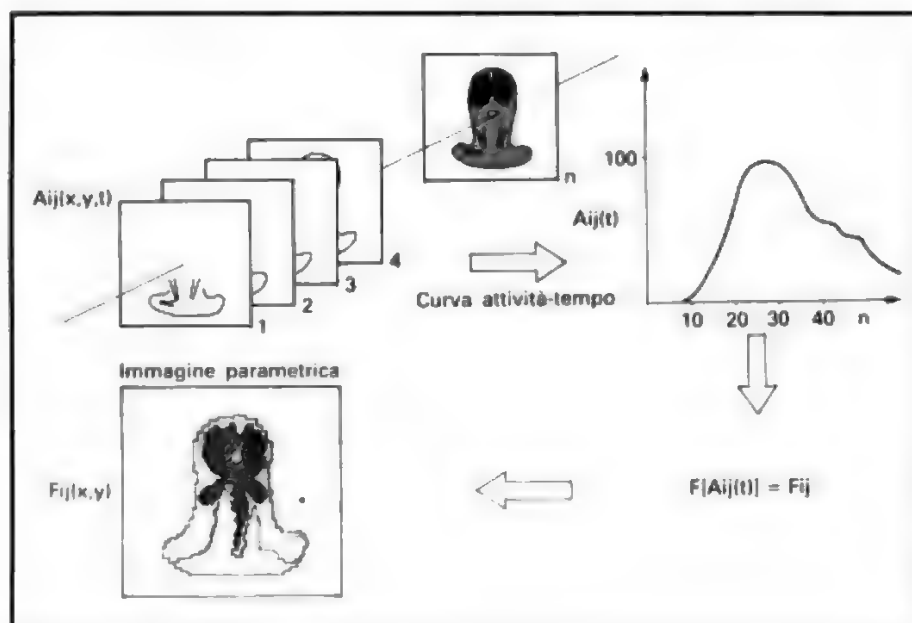



Fig. 14. Schema illustrante le modalità di formazione di immagini parametriche. *Aij* (x, y, t) rappresenta la sequenza temporale delle immagini acquisite dalla gammacamera in un'angiografia cerebrale, *n* il numero delle immagini e *F* l'operazione che viene utilizzata per estrarre il parametro *Fij* per ogni *pixel* dell'immagine parametrica.

Il secondo gruppo di operazioni ha l'obiettivo specifico di calcolare parametri aventi diretto significato diagnostico come, per es., la frazione di eiezione, attraverso una serie concatenata di operazioni elementari semplici, come precedentemente descritto, con l'eventuale utilizzazione di speciali funzioni di *fit* o normalizzazione di curve, ove necessario.

Infine, l'ultimo gruppo di operazioni è quello che trova utilizzazione sempre crescente nelle applicazioni cliniche e merita di essere descritto in maggiore dettaglio, in alcune fra le più importanti e diagnosticamente utili modalità realizzative. Queste sono le cosiddette tecniche di «*imaging* parametrico», ossia quei metodi di elaborazione e visualizzazione di immagini che rappresentano, per ogni singolo *pixel* della matrice, non più il contenuto di informazione acquisita dalla gammacamera, bensì la risultante di una serie di operazioni. In questo modo una specifica informazione di natura fisiologica, contenuta in una sequenza di immagini, è estratta, compressa e visualizzata come singola immagine.

La fig. 14 schematizza le modalità di formazione di un'immagine parametrica nel caso di una sequenza dinamica di immagini riferentisi a una angiografia cerebrale, ma estendibili anche a un primo transito cardiaco. Da ogni elemento matriciale della sequenza di immagini dinamiche è possibile estrarre una curva attività-tempo che rappresenta il numero di eventi che sono stati raccolti dalla scinticamera in una fissata regione per un intervallo di tempo uguale a quello di integrazione della i-esima immagine della sequenza. È importante notare che la forma di questa curva differisce da punto a punto nell'immagine: ciò a causa sia della diversa frequenza di conteggi rivelati, che della diversità del meccanismo fisiologico coinvolto. Inoltre, l'analisi del comportamento temporale della curva non richiede la quantificazione della quantità reale di radioattività in una determinata regione interna del corpo. A questo punto, la curva attività-tempo è elaborata per estrarre un parametro Fij per ogni singolo punto della matrice che non sia funzione del tempo, ma che possa essere un tempo. La matrice risultante da questa operazione non è più un'immagine scintigrafica convenzionale, essendo stata compressa l'informazione relativa a un periodo temporale anche significativamente lungo. Essa, inoltre, ha l'importante caratteristica di sintetizzare in un'unica immagine le due più importanti informazioni diagnostiche: anatomia e fisiologia (Bellina *et al.*, 1980).

Descriveremo ora due metodologie di *imaging* parametrico particolarmente efficaci in campo cardiologico e applicabili all'analisi del «primo transito» e dell'«equilibrio». Le curve di «primo transito», per ogni elemento delle regioni interessate, hanno un andamento simile a quello mostrato in fig. 14 dove, ad es., il tempo di raggiungimento del massimo di attività per ogni punto della matrice può essere regionalmente diverso a seconda dello stato fisiopatologico. Conseguentemente, il computo di tale tempo e la formazione di un'immagine parametrica, in cui a ogni *pixel* corrisponda non più un conteggio ma il valore del «tempo di picco» ricavato dai dati, forniscono immediatamente una rappresentazione morfofunzionale di rapida interpretazione e di grande sinteticità e utilità diagnostica.

Un'altra tecnica utilizzata diffusamente nella creazione di immagini funzionali è quella dell'analisi di Fourier le cui applicazioni in cardiologia possono essere viste in termini di corrispondenza fra la curva di volume associata a ogni *pixel* relativa a una sequenza di immagini sincronizzate, e riferentesi all'intero ciclo cardiaco, e un ciclo o «periodo» di una funzione coseno come illustrato nella fig. 15. Conseguentemente, a ogni curva attività-tempo riferita a ogni singolo *pixel* viene assegnato un valore di ampiezza e fase angolare. In questo modo l'ampiezza di una curva coseno può essere aggiustata matematicamente, in modo da corrispondere ai conteggi ottenuti, e la fase, in gradi, indica per ogni curva attività-tempo la relazione temporale con le curve riferite agli altri *pixels*. In termini funzionali l'ampiezza rappresenta lo *stroke* volume riferito all'area anatomica corrispondente al *pixel* sotto studio. Per quanto riguarda la fase, alla distribuzione degli angoli, per ogni *pixel*, è possibile ricavare un istogramma la cui forma è correlata alla funzionalità relativa delle varie regioni.

Fig. 15. Schemi illustranti un periodo della funzione coseno con fase angolare 0° (*in alto*) e una curva attività-tempo idealizzata riferita a un «*pixel* ventricolare».

Tomografia a emissione di singoli fotoni (SPECT).

Come in tomografia computerizzata con i raggi X anche in medicina nucleare è possibile ricostruire immagini tridimensionali, con metodi analoghi, nell'ipotesi che sia possibile acquisire le «proiezioni» della distribuzione di radioattività nell'organo sorgente sotto un numero sufficiente di angoli di vista. I metodi utilizzati per la formazione di immagini tomografiche, sezioni trasverse, sono simili a quelli utilizzati nella T.A.C. con fondamentali differenze, tuttavia, dovute al fatto che, nel nostro caso, la sorgente di radiazioni è interna e, conseguentemente, il flusso e la distribuzione dei fotoni rivelati, per ogni «vista», risente sia dell'autoattenuazione all'interno dell'organo sorgente, sia dell'attenuazione dovuta ai tessuti interposti fra l'organo e il rivelatore. Inoltre, nel caso del torace la situazione fisica è complicata dal fatto che i tessuti (polmone, muscoli, ossa) hanno coefficienti di attenuazione significativamente diversi fra loro. Ciò rende più complessi i problemi di correzione dei dati e di corrette valutazioni quantitative della distribuzione regionale dei traccianti all'interno.

Lo strumento principalmente adoperato è la gammacamera ruotante, la quale consente l'acquisizione di «viste» riferentisi al volume visto dal cristallo della scinticamera e, conseguentemente, è possibile ricostruire, successivamente all'acquisizione, tutte le sezioni trasverse simultaneamente rivelate.

Per ciò che riguarda, specificatamente, le applicazioni in cardiologia nucleare dei metodi tomografici, risoluzione ed efficienza sono i due parametri chiave nell'individuazione delle possibilità applicative, tenendo conto che i mezzi utilizzati più diffusi, ^{201}Tl o globuli rossi marcati con ^{99m}Tc, presentano aspetti notevolmente diversi in quanto a concentrazione e distribuzione del tracciante. Nel primo caso la risoluzione acquista un ruolo predominante a causa della dimensione, 7-8 mm, del tessuto in cui il tracciante è concentrato. Tale valore è significativamente inferiore alla risoluzione attualmente ottenibile che è circa il doppio. Inoltre, la concentrazione e la quantità globale di radioattività presente richiedono lunghissimi tempi di acquisizione allo scopo di formare immagini tomografiche dotate di sufficiente precisione statistica. Nel secondo caso la situazione è più favorevole poiché sia la radioattività globale che il suo volume di distribuzione sono notevolmente più elevati, e, conseguentemente, le condizioni di *imaging* sono più favorevoli. Occorre tuttavia sottolineare che, utilizzando una gammacamera ruotante, non è possibile una accurata, e clinicamente utilizzabile, formazione di immagini tomografiche sincronizzate su fasi preselezionate del ciclo cardiaco a causa dei lunghissimi tempi di acquisizione necessari (Budinger, 1982).

V. TOMOGRAFIA A EMISSIONE DI SINGOLI FOTONI*.

Applicazioni cliniche

Studi di perfusione miocardica

La perfusione miocardica può essere valutata nell'uomo con metodiche invasive o non invasive. Tra le *metodiche invasive*, la tecnica del *washout* precordiale dello ^{133}Xe iniettato direttamente in coronaria e la tecnica delle microsfere d'albumina umana marcate sono state impiegate, negli anni '70, soprattutto per problemi di ordine fisiopatologico (Maseri, 1980). Mentre la prima metodica non ha trovato impiego clinico routinario, per l'invasività e la necessità di disporre di una gammacamera nella sala di cateterismo, la seconda ha buone possibilità di entrare nella pratica clinica poiché:

1) l'angiografia coronarica è diventata procedura routinaria in molti istituti, permettendo quindi l'iniezione delle microsfere in cavità ventricolare sinistra al momento dell'esame angiografico;

2) l'acquisizione delle immagini può essere eseguita successivamente all'esame angiografico perché le microsfere restano intrappolate nel tessuto miocardico per molte ore dopo l'iniezione;

3) con tale metodica è possibile avere simultaneamente informazioni sulla contrattilità regionale miocardica (si veda il paragrafo sulla funzione contrattile ventricolare).

Tra le *metodiche non invasive*, la più usata è la *scintigrafia* con ^{201}Tl o con il MIBI-^{99m}Tc che con le microsfere marcate rappresentano i traccianti di perfusione miocardica di maggior interesse clinico; nei successivi paragrafi saranno riferiti i principi, la tecnica e le informazioni cliniche fornite dall'impiego di queste metodiche.

L'uso di traccianti analoghi del potassio quali il ^{201}Tl o di microsfere marcate per la misura della distribuzione del flusso miocardico è basato sul principio del frazionamento di Sapirstein (1956): la frazione dell'indicatore che mescolata al sangue si distribuisce ai vari organi con la prima circolazione è proporzionale alla frazione di portata cardiaca che li perfonde.

Questa distribuzione iniziale è mantenuta ovviamente (e può quindi essere misurata) per quei traccianti «particolati» quali le microsfere che non ricircolano.

L'iniziale distribuzione al miocardio del ^{201}Tl, flussodipendente, è mantenuta per quell'intervallo di tempo durante il quale la quantità di tracciante non estratta con la prima circolazione è bilanciata da un'eguale quantità che rientra nel miocardio con il successivo ricircolo. Studi di cinetica (L'Abbate *et al.*, 1979) hanno dimostrato che questa condizione, estremamente transitoria e limitata nel tempo, dopo l'iniezione del ^{201}Tl, rappresenta uno dei principali fattori limitanti la misura assoluta della distribuzione del flusso coronarico mediante questa metodica. Le informazioni riguardanti questa tecnica saranno quindi sulla relativa distribuzione del tracciante, e quindi sul flusso coronarico, nelle diverse regioni miocardiche. Altro fattore del quale deve essere tenuto conto nell'interpretazione delle immagini scintigrafiche è che estrazione del tracciante e flusso non sono correlati in maniera lineare: un aumento di flusso coronarico del 100% è associato a un aumento dell'*uptake* del ^{201}Tl solo del 40% (L'Abbate *et al.*, 1979). Quindi, per alti flussi, come si osserva nell'angina da aumentata domanda, disomogeneità regionali di flusso potranno essere sottostimate con questa metodica o addirittura non essere rilevate.

La distribuzione finale all'equilibrio del ^{201}Tl, come degli altri analoghi del potassio, tenderà a essere proporzionale al *pool* cellulare di potassio presente nelle diverse aree miocardiche. Aree di tessuto miocardico necrotico non tratterranno ^{201}Tl e i difetti rilevati nelle immagini scintigrafiche tardive (4-5 ore dall'iniezione) saranno espressione di mancanza di «attività metabolica cellulare» e quindi espressione di un danno irreversibile. Quindi, mentre le immagini della distribuzione iniziale del ^{201}Tl sono strettamente correlate con la distribuzione del flusso coronarico, in accordo con il principio di Sapirstein, le immagini tardive forniscono informazioni sulla presenza di aree di miocardio irreversibilmente danneggiate da un processo infartuale (fig. 16).

Fig. 16. Scintigrafie miocardiche con ^{201}Tl eseguite in un paziente con ischemia transitoria a riposo (*in alto*) e in un paziente con infarto acuto del miocardio (*in basso*). *A sinistra* sono riportate le immagini precoci (8 min dall'iniezione), *a destra* quelle tardive (240 min). La sede del processo ischemico-necrotico è in entrambi i casi sulla parete inferiore. Dal confronto tra l'immagine precoce (espressione di flusso coronarico) e quella tardiva (indice di integrità cellulare) si deduce che, nel caso in alto, il difetto transitorio è causato da ischemia reversibile, nel caso in basso, il difetto persistente è causato da infarto (danno irreversibile).

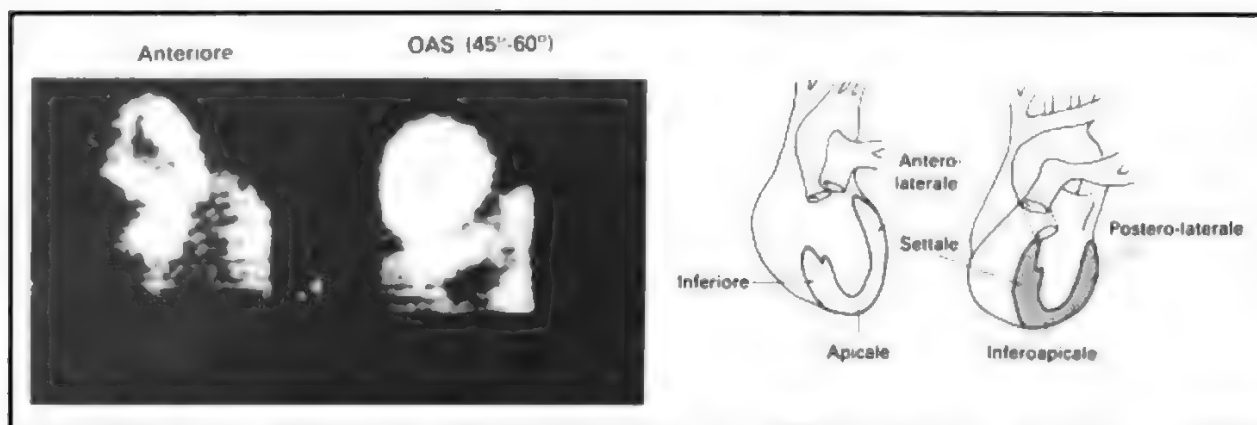



Fig. 17. *A sinistra*: scintigrammi miocardici con ^{201}Tl ottenuti in proiezione anteroposteriore e obliqua anteriore sinistra (OAS). *A destra*: il disegno schematico indica con tratteggio il territorio di miocardio perfuso che viene esplorato nelle due proiezioni scintigrafiche.

La distribuzione miocardica di microsfere riflette invece fedelmente la distribuzione del flusso coronarico al momento dell'iniezione del tracciante, fornendo informazioni sul microcircolo coronarico, in quanto le microsfere rimangono intrappolate nei capillari miocardici. La presenza di tessuto metabolicamente attivo, nonostante il flusso sia basalmente compromesso, non può invece essere accertata con questa metodica.

La scintigrafia miocardica con ^{201}Tl viene ottenuta mediante iniezione endovenosa di 1,5-2 mCi del tracciante in condizioni di controllo (sospetto di pregresso infarto, valutazione dell'estensione dell'area ischemiconecrotica in corso di infarto acuto) o in condizioni d'ischemia transitoria spontanea (Parodi e Maseri, 1980) o provocata. Nel sospetto di cardiopatia ischemica, la scintigrafia con ^{201}Tl viene usualmente associata alla prova da sforzo (Bayley *et al.*, 1977; Bodenheimer *et al.*, 1979), che deve essere praticata in vicinanza della gammacamera. La rapida ridistribuzione del tracciante, che si può verificare dopo che lo stimolo responsabile dell'evento ischemico è stato interrotto, richiede che le immagini siano acquisite precocemente, entro 5-20 min dall'iniezione del radioisotopo. Più proiezioni sono richieste in rapida successione, per assicurare una completa esplorazione delle aree miocardiche con diversa perfusione coronarica (fig. 17).

La tecnica delle microsfere marcate fornisce un'informazione sulla distribuzione del flusso miocardico più corretta e affidabile di quella fornita mediante ^{201}Tl. La necessità di iniettare le microsfere in cavità ventricolare sinistra (camera di mescolamento) limita l'applicazione pratica ai casi in cui sia stata posta l'indicazione di un cateterismo delle sezioni sinistre del cuore. L'estendersi delle indagini coronarografiche sia a scopo diagnostico sia per scopi terapeutici (trombolisi intracoronarica in corso d'infarto acuto) fa ritenere che questa metodica avrà più larga diffusione nei prossimi anni.

Uno dei problemi clinici più pressanti è quello di identificare pazienti con cardiopatia ischemica prima della comparsa di manifestazioni più eclatanti della malattia quali l'infarto miocardico e il danno irreversibile. Un numero significativo di falsi positivi e falsi negativi dell'ECG e della prova da sforzo ha stimolato l'interesse a valutare con tecniche non invasive la perfusione miocardica.

Immagini di perfusione miocardica ottenute con il ^{201}Tl hanno dimostrato di essere clinicamente molto utili soprattutto se associate alla prova da sforzo. Negli anni '70 l'equivoco sul quale si sono basati i confronti tra sensibilità del tallio e dell'ECG nel rivelare la presenza di cardiopatia ischemica è stato quello di identificare l'ischemia miocardica con la presenza di lesioni organiche dell'albero coronarico e di considerare l'esame coronarografico (e quindi la presenza di stenosi coronariche) come *gold standard* per stabilire l'accuratezza diagnostica delle due metodiche. Questo assunto è stato successivamente contraddetto dall'evidenza che l'ischemia miocardica può verificarsi in assenza di lesioni dell'albero coronarico (Maseri, 1980) e, di converso, che stenosi critiche possono non accompagnarsi a ischemia, anche durante prova da sforzo massimale, per la presenza di un adeguato circolo collaterale.

Pur non disponendo di un adeguato riferimento per testare le due metodiche non invasive, è oggi universalmente accettato che lo studio della perfusione miocardica con ^{201}Tl completi l'informazione diagnostica indicando sede ed estensione del processo ischemico (informazione non ottenibile mediante la convenzionale elettrocardiografia di superficie).

Nell'*angina pectoris* (v.*) da aumentata domanda l'esame scintigrafico può non permettere di rilevare differenze regionali di *uptake* del tallio, per la non lineare relazione tra flusso ed estrazione del tracciante che si verifica soprattutto per elevati flussi. Lesioni trivascolari possono essere misconosciute con questa metodica, se la distribuzione del tracciante è uniformemente ridotta nelle aree irrorate da questi vasi. Il test al dipiridamolo associato alla scintigrafia con ^{201}Tl dà informazioni sulla capacità del circolo coronarico di vasodilatazione. Una disomogenea distribuzione del tracciante osservata durante test al dipiridamolo o dopo prova da sforzo, in assenza di altri segnali suggestivi di ischemia miocardica (dolore tipico, ECG con alterazioni della ripolarizzazione ai limiti della positività diagnostica) non è pertanto espressione di ischemia miocardica, ma di presenza di stenosi coronariche che hanno già attivato il meccanismo della vasodilatazione coronarica nel territorio a valle della stenosi. Queste aree devono essere considerate a circolazione coronarica compromessa ma non necessariamente ischemiche.

Un'ischemia localizzata al solo ventricolo destro (sia causata dallo sforzo sia da meccanismi vasospastici) non viene rilevata dall'esame di perfusione (Parodi *et al.*, 1984), perché attività ventricolare destra e fondo polmonare sono simili e quindi non distinguibili. Per contro, nell'angina a riposo e comunque in tutte le forme d'ischemia caratteriz-

zate da un'assoluta riduzione della perfusione regionale a carico del ventricolo sinistro, l'esame scintigrafico con ^{201}Tl ha dimostrato di possedere un'elevata sensibilità nel rilevare difetti transitori della perfusione, anche in situazioni in cui l'ECG mostrasse scarse o assenti alterazioni di tipo ischemico.

Per quanto l'esame scintigrafico con ^{201}Tl sia stato proposto nella diagnosi differenziale delle cardiomiopatie dilatative primitive da quelle di origine ischemica, riteniamo che esistano altri criteri clinici e strumentali per differenziare la patogenesi delle due forme. Nonostante la provata utilità clinica di questo tracciante, il ^{201}Tl non rappresenta ancora l'ideale isotopo per gli studi di perfusione miocardica.

La lunga emivita, la non pratica ripetibilità, l'elevato costo e lo sfavorevole rapporto cuore-fondo rappresentano i limiti principali di questo radioisotopo.

La tecnica delle microsfere marcate rappresenta, come già detto, una valida alternativa al ^{201}Tl e di complemento alla valutazione della distribuzione miocardica del flusso ottenuta mediante esame coronarografico. Permettendo di studiare in maniera integrata la topografia del microcircolo coronarico, lo studio con microsfere incrementa l'informazione fornita dall'esame angiografico e permette misure semiquantitative di flusso miocardico simultaneamente a misure di *performance* cardiaca (pressioni ventricolari sinistre, ventricolografia). Abbiamo trovato particolarmente pratico e utile l'uso delle microsfere nella valutazione di necrosi miocardiche non transmurali per l'ottima definizione delle immagini (fig. 18) e nella valutazione dell'effetto della trombolisi intracoronarica mediante doppia iniezione del tracciante prima e dopo l'intervento farmacologico (fig. 19). L'elevata attività miocardica e la stazionarietà nell'albero coronarico di queste particelle hanno permesso di ottenere immagini tomografiche di ottima qualità mediante la tomografia a emissione di fotone singolo (fig. 20).

Il ^{99m}Tc presenta caratteristiche decisamente più favorevoli rispetto al ^{201}Tl per l'*imaging* con la gammacamera, anche se purtroppo, in passato, i tentativi di costruire traccianti di perfusione legati a questo radioisotopo sono stati limitati dalla bassa captazione miocardica, dalla tossicità e/o dai costi proibitivi. Recentemente sono stati proposti

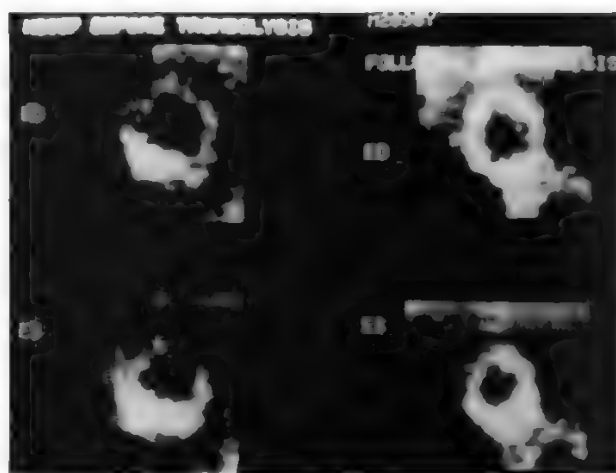



Fig. 19. Effetto della terapia trombolitica intracoronarica (urochinasi) sulla distribuzione del flusso coronarico valutata mediante microsfere d'albumina marcate, in un paziente con infarto acuto del miocardio. *A sinistra*: le immagini telediastoliche (ED) e telesistoliche (ES) pretrombolisi, in proiezione anteroposteriore. *A destra*: le immagini nella stessa proiezione ottenute 20 giorni dopo la terapia trombolitica. È presente un evidente miglioramento della perfusione in sede anteriore e apicale dopo l'intervento farmacologico. La cavità ventricolare sinistra è ridotta di dimensioni, la cinetica della parete anteriore, valutata con la tecnica delle microsfere *gating* (cfr. testo), dimostra un miglioramento della motilità della parete anteriore.

Fig. 18. Scintigrafia miocardica con microsfere d'albumina umana marcate con ^{99m}Tc iniettate in ventricolo sinistro dopo un episodio necrotico caratterizzato da inversioni delle onde T sulle precordiali (*a destra*, 3-6-83) e ad un anno di distanza (*a sinistra*, 24-5-84) in presenza di onde T normalizzate. In entrambe le immagini è evidente un difetto di perfusione non transmurale localizzato al setto interventricolare e all'apice del ventricolo sinistro.

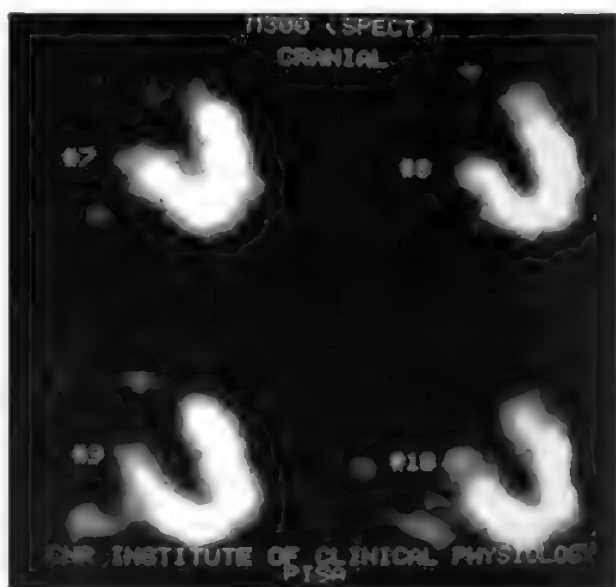



Fig. 20. Sezioni tomografiche ottenute mediante tomografia computerizzata a emissione di fotone singolo (SPECT), dopo iniezione di microsfere d'albumina umana marcate con ^{99m}Tc. La tecnica permette una ricostruzione tridimensionale della distribuzione della radioattività, fornendo immagini di elevata qualità e consentendo una completa esplorazione della distribuzione del flusso coronarico nel ventricolo sinistro.

traccianti marcabili con ^{99m}Tc che presentano un buon *uptake* miocardico e una bassa captazione polmonare in modelli sperimentali. Uno di questi, in particolare il metossi-isobutil-isonitrile (MIBI), si è dimostrato un tracciante di perfusione utilizzabile nell'uomo con assoluta sicurezza, consentendo un ottimo *imaging* cardiaco.

Studi sperimentali hanno dimostrato: 1) che l'*uptake* miocardico raggiunge il suo picco nel primo minuto dopo l'iniezione sia nella zona normoperfusa, che in zone ischemiche a flusso ridotto; 2) che la distribuzione del tracciante è linearmente correlata con la distribuzione del flusso coronarico misurato con la tecnica di riferimento delle microsfere; 3) che la clearance miocardica è praticamente trascurabile, cioè in altre parole il tracciante resta intrappolato nel citosol cellulare e non viene lavato a differenza del ^{201}Tl. Da un punto di vista clinico questa cinetica significa che l'iniezione deve essere effettuata nel momento in cui si vuole visualizzare la perfusione (durante ischemia transitoria spontanea o indotta) e l'acquisizione può essere ritardata di diverse ore senza modificare né il significato né la qualità delle immagini. Da un punto di vista cinetico, queste caratteristiche potrebbero consentire una misura quantitativa del flusso coronarico, tuttavia, il modello cinetico del tracciante deve ancora essere adeguatamente caratterizzato. Questo tracciante è già stato utilizzato in clinica e ha dimostrato di fornire valori di sensibilità e di specificità sovrapponibili alla scintigrafia con ^{201}Tl; in un recente studio di McKusick *et al.* (1987) l'accordo nella valutazione di ogni segmento, in pazienti studiati con entrambe le metodiche, era dell'89%.

I principali vantaggi offerti da questa molecola sono: *a*) la marcatura con ^{99m}Tc che, data l'ampia diffusione dei generatori di questo radioisotopo, consente di disporre del tracciante in ogni momento, e di ottenere velocità di conteggio tali da permettere acquisizioni sincronizzate con l'ECG; *b*) l'assoluta mancanza di ridistribuzione che consente di eseguire i test «ischemizzanti» in ambiente cardiologico per acquisire poi le immagini in cardiologia nucleare. Quest'ultima caratteristica impone, in pratica, l'esecuzione di una seconda scintigrafia per valutare la perfusione basale ponendo alcuni problemi logistici. Inoltre l'indipendenza della captazione dal metabolismo cellulare può creare alcuni problemi di differenziazione tra aree cronicamente ischemiche e aree necrotiche, un problema, peraltro, non risolto completamente neppure dalla scintigrafia con ^{201}Tl.

In conclusione, i risultati clinici e sperimentali indicano notevole potenzialità applicative di questo tracciante, anche se sono necessari ancora studi per chiarire il ruolo che questa tecnica può rivestire nella misura del flusso coronarico.

Valutazione della funzione contrattile

1. *Introduzione.* – Il recente sviluppo di tecniche radioisotopiche che permettono una valutazione non invasiva della funzione ventricolare sinistra e destra ha fornito un nuovo mezzo per la diagnosi e il riconoscimento delle cardiopatie.

La cineangiocardiografia radioisotopica mediante gammacamera computerizzata è una tecnica già diffusa per valutare la funzione miocardica a riposo o durante interventi fisiologici o terapeutici e la progressione o regressione di una patologia cardiaca.

Dalla originaria, semplice valutazione dei volumi telesistolico e telediastolico durante la fase di equilibrio della distribuzione intravascolare del ^{99m}Tc legato all'albumina o ai globuli rossi (Strauss *et al.*, 1971), sono stati sviluppati due approcci per lo studio della funzione contrattile: l'analisi del primo passaggio del bolo radioattivo attraverso le cavità cardiache e la cineangiocardiografia radioisotopica all'equilibrio mediante acquisizione sincronizzata con l'ECG del paziente.

Con la *tecnica del primo passaggio* le immagini raccolte dalla gammacamera al passaggio del bolo radioattivo nella circolazione centrale, vengono rappresentate in forma di angiogrammi con una sequenza temporale prestabilita o variabile a piacere. Questa rappresentazione consente di visualizzare in sequenza le varie camere cardiache e i grossi vasi e di generare, dai dati acquisiti, curve tempo-attività dalle quali possono essere calcolati vari indici di funzione miocardica come la frazione di eiezione, la portata cardiaca, e i tempi di transito polmonare.

Nella *cineangiografia radioisotopica all'equilibrio* il sangue è marcato con un indicatore radioattivo (comunemente il ^{99m}Tc) e l'acquisizione dell'immagine delle camere cardiache con la gammacamera è sincronizzata con l'ECG del paziente. Mediante quest'acquisizione sincronizzata con un segnale biologico del ritmo cardiaco, può essere generata una serie di immagini attraverso l'intero ciclo cardiaco che, rappresentato in sequenza temporale (da 16, 25, 32 o più intervalli), fornisce un'immagine simile a una cineangiografia contrastografica. Questo secondo approccio risulta più completo del primo perché, con un'iniezione di tracciante, le camere cardiache possono essere studiate in più proiezioni e l'osservazione può essere prolungata per molte ore, consentendo così il monitoraggio della funzione miocardica durante interventi fisici (sforzo, *handgrip*) o farmacologici atti a modificare la riserva funzionale miocardica.

In un primo confronto, la sensibilità della cineangiografia radioisotopica nella rivelazione dell'ischemia miocardica durante test da sforzo è risultata superiore a quella della scintigrafia con ^{201}Tl (Johnstone *et al.*, 1980). Bisogna tuttavia rilevare che la qualità delle immagini di una cineangiografia radioisotopica eseguita durante prova da sforzo è influenzata dall'irregolarità dei cicli cardiaci durante l'acquisizione, dalla presenza di extrasistoli e dai movimenti della regione toracica durante il test. Questi inconvenienti tecnici, usualmente presenti nella prova da sforzo, possono degradare la qualità delle immagini e rendere problematica l'analisi visiva e quantitativa derivante da queste acquisizioni.

2. *Tecnica del primo passaggio.* – La metodica si avvale dell'impiego di un tracciante, usualmente il ^{99m}Tc pertecnetato, che iniettato nella circolazione venosa, permette di visualizzare in sequenza le camere cardiache e i grossi vasi. L'impiego di traccianti diffusibili a eliminazione rapida dal circolo attraverso i reni consente di poter ripetere in tempi diversi e quindi in condizioni cliniche differenti l'iniezione del radioisotopo e una nuova acquisizione. Circa 15 mCi di tracciante vengono iniettati in bolo nel sistema venoso, preferibilmente in vena cava superiore attraverso un piccolo catetere precedentemente posizionato (fig. 21). Poiché la tecnica del primo passaggio si presta soprattutto a valutare la funzione ventricolare destra, la proiezione raccomandata è quella obliqua anteriore destra (30°). Questa proiezione è di solito raccomandata in quanto il primo passaggio precede immediatamente l'acquisizione della cineangiografia radioisotopica all'equilibrio, che viene eseguita dopo che il ^{99m}Tc ha marcato *in vivo* i globuli rossi del paziente. Proiezioni diverse, usate durante l'acquisizione all'equilibrio, consentiranno invece una completa esplorazione del ventricolo sinistro. L'acquisizione del primo passaggio può essere effettuata con o senza sincronismo con l'ECG del paziente. Nel primo caso, l'elaborazione successiva in *gating* fornirà immagini di cinetica ventricolare destra (e sinistra) e una misura più accurata della frazione di eiezione. La iniezione di un tracciante intravascolare (albumina umana

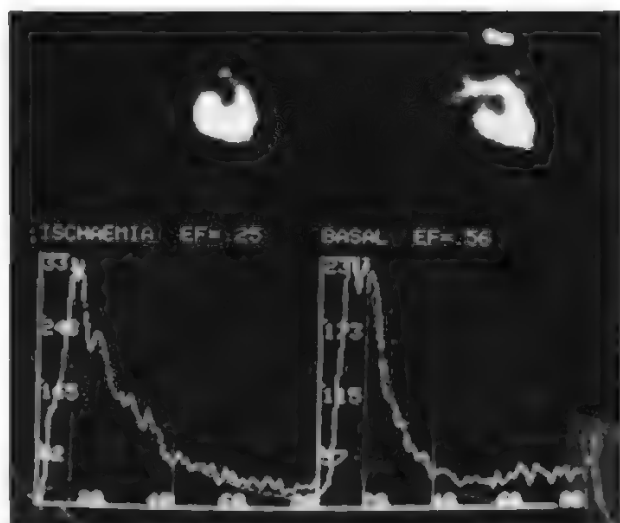



Fig. 21. Registrazione del primo passaggio del bolo radioattivo nelle cavità destre (*in alto*) e relativa curva tempo-attività (*in basso*) ottenuta durante ischemia transitoria coinvolgente il ventricolo destro (*a sinistra*) e in condizioni di controllo (*a destra*). L'immagine durante ischemia mostra una dilatazione cospicua delle sezioni destre del c.; dalla curva tempo-attività è ricavata la frazione di eiezione (EF) ventricolare destra, marcatamente ridotta in ischemia (25%) rispetto al controllo (56%).

marcata con ^{99m}Tc, globuli rossi marcati *in vitro*, etc.) consente inoltre di derivare dalla curva di primo passaggio e dalla successiva distribuzione all'equilibrio, la misura della portata cardiaca e i volumi di sangue polmonare.

Data la scarsa ripetibilità e la parziale informazione sulla contrattilità dei diversi segmenti miocardici, questa metodica ha un campo di applicazione più limitato della cineangiocardiografia all'equilibrio. Poiché la tecnica del primo passaggio può essere associata all'acquisizione all'equilibrio (l'acquisizione del passaggio del bolo radioattivo può essere eseguita prima che il tracciante marchi *in vivo* i globuli rossi), essa completa l'informazione diagnostica ricavabile con questa metodica.

La tecnica del primo passaggio ha come indicazione primaria la valutazione della funzione ventricolare destra: nella valutazione di pazienti con patologie polmonari, nel sospetto di coinvolgimento destro nell'infarto diaframmatico acuto, nelle malattie congenite o acquisite localizzate o coinvolgenti le sezioni destre.

La tecnica può essere usata per rivelare, localizzare e quantificare *shunts* intracardiaci. Nella valutazione della funzione cardiaca sinistra, il primo passaggio può dare utili informazioni in quella condizione in cui la funzione contrattile venga modificata da uno stimolo di durata troppo breve (*handgrip, cold pressor test*, somministrazione acuta di nitrati) per essere rilevato da un'acquisizione con tecnica di *blood pool* all'equilibrio.

3. *Cineangiografia radioisotopica all'equilibrio (blood pool gating).* – Questa metodica richiede l'impiego di un tracciante intravascolare e di un'acquisizione prolungata (almeno 2-3 min) sincronizzata con l'ECG del paziente (*gating*). L'acquisizione sincronizzata permette, come precedentemente detto, di sommare tra di loro brevi intervalli del ciclo rappresentanti la stessa fase dinamica della contrazione. Almeno 100-200 battiti cardiaci devono essere collezionati per poter avere intervalli (o *frames*) del ciclo R-R con un conteggio adeguato per la successiva rappresentazione visiva.

La rappresentazione, in sequenza rapida di questi brevi intervalli del ciclo cardiaco (20-40 msec) rappresentanti fasi della dinamica cardiaca, permetterà di visualizzare il movimento di parete delle camere cardiache e di calcolare indici funzionali di gittata, quali la frazione di eiezione ventricolare. Negli studi all'equilibrio tutte e quattro le camere cardiache vengono visualizzate simultaneamente: la persistenza del tracciante nel compartimento vascolare consente una forma di monitoraggio prolungato (4-6 h) della funzione cardiaca, senza necessità di ripetere l'iniezione del radioisotopo. Inoltre questo metodo, permettendo l'acquisizione dell'attività cardiaca in proiezioni diverse, consente di ottenere una valutazione della contrattilità regionale e dell'anatomia miocardica (Slutsky *et al.*, 1980) più completa della tecnica del primo passaggio.

La misura non geometrica della frazione di eiezione ottenuta con le tecniche radioisotopiche (basata sul conteggio sistolico e diastolico, che è proporzionale ai volumi cardiaci nelle due fasi) rappresenta un vantaggio verso la determinazione con metodi geometrici della ventricolografia da contrasto, in quanto svincolata dalla forma della cavità ventricolare e meno soggetta a errori di manualità.

La cineangiocardiografia radioisotopica all'equilibrio al momento attuale rappresenta l'unica tecnica che permetta un prolungato monitoraggio (varie ore) della funzione contrattile biventricolare, associato alla misura di parametri quantitativi quali la frazione di eiezione. L'avvento di gammacamere mobili in unità di cura coronarica ha permesso di seguire l'evoluzione della funzione contrattile in infartuati acuti e di ricavare da questo importanti informazioni prognostiche in base alla localizzazione ed estensione del processo necrotico. Utilizzando come parametro di con-

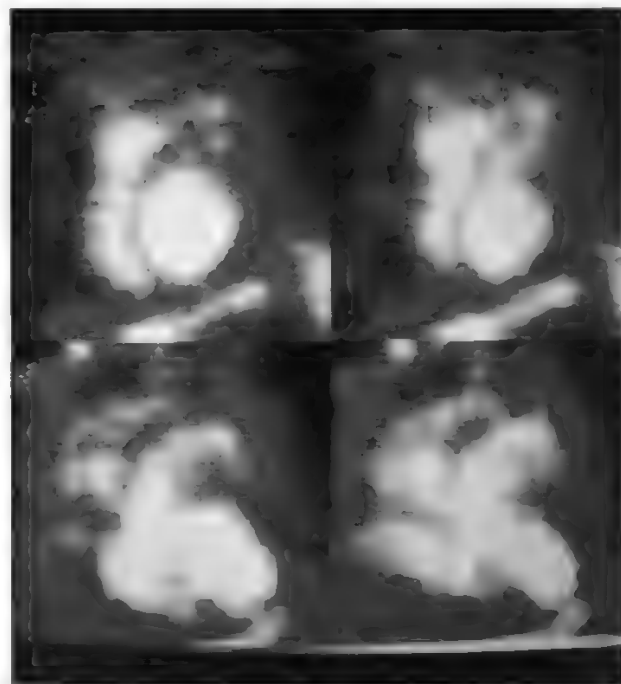



Fig. 22. Tecnica del *blood pool* all'equilibrio: aneurisma ventricolare sinistro post-infartuale. *In alto*, la proiezione obliqua anteriore sinistra (LAO) mostra una cavità ventricolare sinistra globosa e dilatata, una bassa frazione di eiezione (EF = 29%). *In basso*, la proiezione antero-posteriore (AP) mostra un esteso aneurisma anteriore e apicale. La contrattilità del ventricolo destro appare normale. ED) Telediastole. ES) Telesistole.

trattilità la frazione di eiezione, si possono valutare l'efficacia del trattamento medico e la risposta a un intervento di rivascolarizzazione in fase acuta, sia di tipo chirurgico (*bypass*) che farmacologico (trombolisi intracoronarica). La tecnica del *blood pool* all'equilibrio si è rivelata particolarmente utile nel risolvere quesiti diagnostici quali la differenziazione di shock ipovolemici da shock da compromissione ventricolare sinistra, nella valutazione della funzione residua in presenza di rottura o disfunzione dei muscoli papillari o rottura del setto interventricolare, nella previsione di formazioni aneurismatiche postinfartuali (fig. 22), nella diagnosi di versamento pericardico. La tecnica è particolarmente indicata nella valutazione dei pazienti candidati a intervento di rivascolarizzazione coronarica, in quanto può stabilire l'entità della funzione residua e le possibilità di recupero dei segmenti ischemici.

La metodica radioisotopica può essere utilmente impiegata durante test acuti atti a valutare la riserva contrattile (in pazienti con miocardiopatie in fase iniziale, variazioni del pre- e postcarico, aumento della contrattilità con inotropi). Per quanto il *blood pool* all'equilibrio sia stato impiegato per caratterizzare prognosticamente le miocardiopatie dilatative, la necessità di seguirne l'evoluzione suggerisce che l'esame ecocardiografico bidimensionale rappresenti la metodica più adeguata in questa patologia. Anche nella caratterizzazione della funzione contrattile nel paziente valvulopatico e nelle cardiopatie congenite l'esame ecocardiografico rappresenta la tecnica di prima scelta, per la possibilità di seguire con più valutazioni l'evoluzione nel tempo e gli effetti della terapia chirurgica.

Approcci differenti per la valutazione della funzione miocardica

Clinicamente, le misure più utili per la valutazione della funzione cardiaca sono la frazione d'eiezione, la contrattilità regionale valutata qualitativamente (e con appropriata strumentazione anche quantitativamente), i volumi ventricolari in telediastole e telesistole. Altri parametri sono stati descritti per valutare la funzione cardiaca sia nella fase sistolica che diastolica dalle immagini del *blood pool* all'equilibrio. Tra questi il picco d'eiezione sistolica e di rilasciamento diastolico, il primo terzo della frazione di eiezione, etc. (Parodi e Maseri, 1980). L'accuratezza di questi indici, soprattutto quelli diastolici, dipende dalla qualità della strumentazione impiegata, dal grado di sofisticazione del protocollo di acquisizione e dalle condizioni di acquisizione (stazionarietà della frequenza cardiaca e dell'emodinamica, non artefatti dovuti a movimento, etc.).

Recentemente è stata introdotta l'analisi di parametri funzionali ricavabili dalle acquisizioni del *blood pool*, che rappresentano in una singola immagine le variazioni di volume e il sincronismo di contrazione delle pareti miocardiche. In particolare, le immagini di ampiezza e di fase si sono rivelate particolarmente utili nella valutazione delle anomalie segmentarie della cinetica cardiaca tipiche della cardiopatia ischemica (fig. 23) (Ratib *et al.*, 1982). L'analisi di fase quantitativa fornisce inoltre un indice obiettivo e affidabile per valutare, entro lo stesso paziente, cambiamenti del sincronismo di contrazione biventricolare indotti dall'ischemia o da interventi farmacologici (fig. 24).

La tecnica di *gating* può essere applicata anche all'acquisizione di immagini di attività intramiocardica ottenute dopo aver marcato le pareti del ventricolo sinistro con microsfere di albumina umana legate a ^{99m}Tc. Questa metodica (Parodi *et al.*, 1982) offre l'unica possibilità di valutare nell'uomo, simultaneamente, la distribuzione regionale del flusso coronarico e la contrattilità delle pareti miocardiche (fig. 25). Una volta che le microsfere si sono arrestate nel microcircolo coronarico, la loro elevata attività specifica e il favorevole rapporto tra attività cardiaca e fondo permettono acquisizioni sincronizzate con l'ECG come nella cineangiocardiografia radioisotopica all'equilibrio. La ricostruzione di queste acquisizioni fornisce immagini di contrattilità e di spessore sistodiastolico (fig. 26). Come nel *blood pool* all'equilibrio, la funzione contrattile può essere monitorata per diverse ore, consentendo anche in questo caso di studiare l'effetto di interventi farmacologici. La metodica di *gating* delle microsfere richiede ovviamente un cateterismo delle sezioni sinistre del c., onde poter iniettare il tracciante in cavità ventricolare sinistra.

Fig. 23. Analisi di fase delle immagini del *blood pool* all'equilibrio in un paziente con angina variante (sopraslivellamento inferiore). *A sinistra* le immagini del *blood pool* rivelano durante ischemia una circoscritta acinesia inferiore del ventricolo sinistro; la frazione di eiezione si riduce modestamente durante ischemia. Le immagini di fase del ventricolo sinistro (*al centro*) e destro (*a destra*) con il relativo istogramma, ottenute durante ischemia (*in basso*) rivelano una area con sincronismo alterato (*freccia*) a carico del ventricolo sinistro. L'istogramma sinistro in ischemia mostra una dispersione del sincronismo di contrazione (espressa come deviazione standard dal picco, S. D.) maggiore (26°) di quella presente in condizioni di controllo (14°). Non si osservano variazioni del sincronismo di contrazione a carico del ventricolo destro, suggerendo che la patologia ischemica è a carico esclusivo della parete inferiore del ventricolo sinistro.

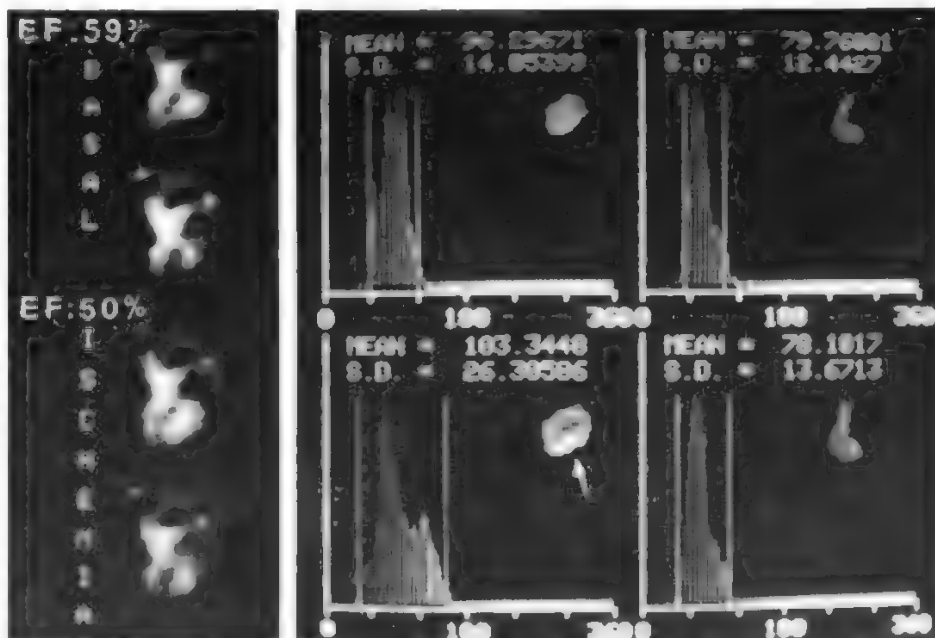
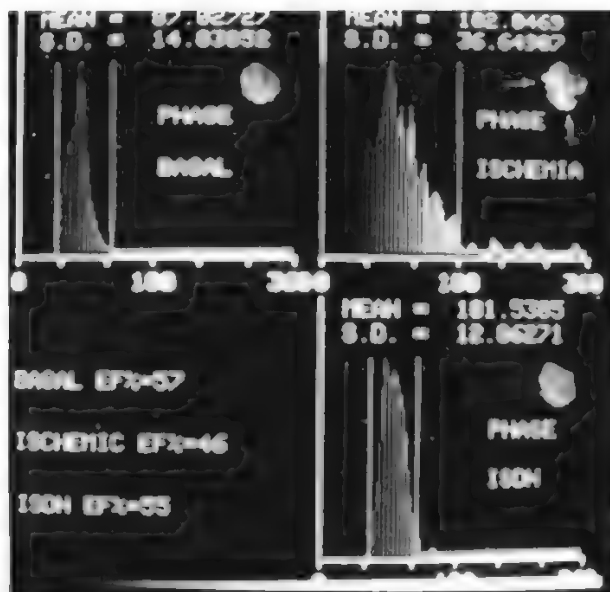



Fig. 24. Immagini e istogrammi di fase del ventricolo sinistro ottenuti dal *blood pool* all'equilibrio in un paziente con ischemia a riposo, in condizioni basali (*in alto, a sinistra*), durante ischemia (*in alto, a destra*) e dopo risoluzione con nitrati (ISDN). Durante ischemia è evidente lo slargamento dell'istogramma (S.D. = 36°) che corrisponde, nell'immagine di fase, a desincronizzazione della parete infero-apicale e settale. Dopo ISDN si ha normalizzazione dei valori dell'istogramma ed omogeneità dell'immagine di fase.

Fig. 26. *In alto*, scintigrafie miocardiche ottenute dopo iniezione in ventricolo sinistro di microsfere d'albumina umana marcate con ^{99m}Tc; le immagini telediastoliche (*a sinistra*) e telesistoliche (*a destra*) sono state ottenute sincronizzando l'attività rilevata dalla gammacamera con l'ECG del paziente. *In basso*, un programma di definizione degli isocontorni nelle diverse fasi del ciclo cardiaco permette di analizzare obiettivamente le variazioni di spessore del muscolo cardiaco in sistole e in diastole.

Fig. 25. Tecnica *gating* delle microsfere d'albumina marcate impiegata in un paziente con infarto miocardico in sede anteriore e ricanalizzazione dei rami settali. *In alto*, la proiezione antero-posteriore (AP) mostra un esteso deficit di perfusione in sede anteriore. *In basso*, la proiezione obliqua anteriore sinistra (LAO) mostra una cavità ventricolare sinistra dilatata e una omogenea distribuzione delle microsfere. Nonostante la normale perfusione del setto interventricolare, le immagini in *gating* mostrano una acinesia di questa parete (*a sinistra* la telediastole, *a destra* la telesistole), suggerendo la presenza di tessuto necrotico normoperfuso. In LAO è inoltre visibile la cinetica della parete ventricolare destra, apparentemente normale.

Fig. 27. Monitoraggio delle variazioni volumetriche del ventricolo sinistro (LV) mediante stetoscopio nucleare. *Dall'alto*: l'attività ventricolare sinistra, la pressione arteriosa, l'elettrocardiogramma (V_4). L'effetto dell'inalazione di nitrito d'amile è evidente sul volume ventricolare e sulla traccia pressoria. L'effetto pressorio segue le variazioni di volume indotte dal farmaco. Interventi di breve durata (pochi secondi) sulla dinamica cardiaca possono esser valutati mediante questa metodica «senza immagine».

Informazioni «senza immagine» della funzione cardiaca possono essere ottenute con sonda nucleare o «stetoscopio nucleare», che consiste in uno strumento di rivelazione della radioattività, computerizzato e portatile, interfacciato con l'ECG del paziente. Esso genera in tempo reale curve tempo-attività del ventricolo sinistro, espressione dei cambiamenti di volume durante il ciclo cardiaco. La tecnica consente un monitoraggio battito per battito della funzione cardiaca e, come il primo passaggio, appare particolarmente utile nella valutazione di interventi di breve durata. L'esame è eseguibile al letto del paziente, data la non ingombranza della strumentazione richiesta (fig. 27) (Bencivelli *et al.*, 1983). Questa metodica non fornisce informazioni sulla contrattilità regionale e sulle strutture miocardiche e appare di complemento più che sostitutiva della cineangiocardiografia radioisotopica.

Prospettive future

La medicina nucleare cardiologica ha, nonostante i notevoli progressi ottenuti negli ultimi 10 anni, la possibilità di svilupparsi in maniera ancor più sostanziale nei prossimi anni. L'introduzione di radioisotopi a breve emivita che permettono la valutazione ripetuta della funzione (generatori ^{191m}Os-Ir, ^{81}Rb, ^{81m}Kr, ^{195m}Au) e della perfusione miocardica (generatore di ^{82}Rb, emivita fisica: 78 sec), associata allo sviluppo di una strumentazione con miglior risoluzione spaziale e con elevata efficienza, può essere in grado di superare i limiti della convenzionale medicina nucleare, rappresentati dalla limitata ripetibilità dell'esame e dalla scarsa risoluzione spaziale e temporale.

L'uso della tomografia a positroni (PET: v. TOMOGRAFIA A EMISSIONE DI POSITRONI) permetterà inoltre di marcare *in vivo* a vari livelli i processi biochimici del miocardio e di studiare in condizioni diverse, dall'esterno, le principali tappe metaboliche del c. Lo sviluppo dei radioisotopi a breve emivita (pochi minuti) fornirà alla medicina nucleare l'unica possibilità, tra le diverse metodiche non invasive, di valutare nello stesso soggetto anatomia, flusso, funzione e metabolismo. La continua evoluzione della strumentazione delle metodologie computerizzate di analisi e dei traccianti dovrebbe espandere ulteriormente nel prossimo futuro l'applicabilità clinica delle indagini nucleari in cardiologia.

Bibliografia

Bacharach S. L., Green M. V., Borer J. S., *Semin. Nucl. Med.*, 1979, **IX**, 257.
Bayley I., Griffith L., Rouleau J. *et al.*, *Circulation*, 1977, **55**, 79.
Beller G. A., Watson D. D., Achell P. *et al.*, *Circulation*, 1980, **61**, 791.
Bellina C. R., Bottigli U., Guzzardi R. *et al.*, *J. Nucl. Med. Allied Sci.*, 1980, **24**, 201.
Bencivelli W., Parodi O., Davies G. J., *Nuclear Cardiology: Assessment of Transient Ischemia*, in *Atherosclerosis Reviews*, vol. 10, 1983, Raven Press, New York.
Bodenheimer M. N., Banka V. S., Fooshee C. M. *et al.*, *Arch. Intern. Med.*, 1979, **139**, 630.
Budinger T. F., *Single Photon Emission Tomography, Proc. 3rd World Congress of Nuclear Medicine and Biology*, 1982, **II**, 1159.
Camici P., Parodi O., Guzzardi R., *La tomografia a emissione di positroni*, in Beretta Anguissola A., *Trattato delle Malattie Cardiovascolari*, 1987, UTET, Torino.
Johnstone D. E., Sands M. J., Berger H. J. *et al.*, *Am. J. Cardiol.*, 1980, **45**, 1113.
L'Abbate A., Biagini A., Michelassi C. *et al.*, *Circulation*, 1979, **60**, 776.
Mancini J., Slutsky R., Norris S. L. *et al.*, *Am. J. Cardiol.*, 1983, **51**, 43.
Maseri A., L'Abbate A., Michelassi C. *et al.*, *Cardiovasc. Res.*, 1977, **11**, 277.
Maseri A., Mancini P., Contini C. *et al.*, *J. Nucl. Biol. Med.*, 1978, **15**, 58.
Maseri A., *Br. Heart J.*, 1980, **43**, 648.
McKusick K., Beller G., Bennon D. *et al.*, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1987, **9**, 28A.
Nemerovski M., Shah P. K., Pichler M. *et al.*, *Am. Heart J.*, 1982, **104**, 709.
Parodi O., Maseri A., *Prog. Nucl. Med.*, 1980, **6**, 68.
Parodi O., Marzullo P., Bencivelli W. *et al.*, *G. Ital. Cardiol.*, 1982, **12**, 1.
Parodi O., Guzzardi R., *La medicina nucleare in cardiologia*, in Beretta Anguissola A., *Trattato delle Malattie Cardiovascolari*, vol. I, 1987, UTET, Torino.
Ratib O., Henze E., Schon H. *et al.*, *Am. Heart J.*, 1982, **104**, 1.
Ritchie J. L., Zaret B. L., Strauss H. W. *et al.*, *Am. J. Cardiol.*, 1978, **42**, 345.
Sapirstein L. A., *Circulation Res.*, 1956, **4**, 689.
Slutsky R., Hooper W., Gerber K. *et al.*, *Am. J. Cardiol.*, 1980, **45**, 63.
Strauss H. W., Zret B. L., Hurley P. J. *et al.*, *Am. J. Cardiol.*, 1971, **28**, 575.
Uthurralt N., Parodi O., Severi S. *et al.*, *Br. Heart J.*, 1980, **43**, 527.
Vogel R. A., *Semin. Nucl. Med.*, 1980, **X**, 146.
Wackers F. J., Sokile E. B., Samson G. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1976, **295**, 1.

RICCARDO GUZZARDI E OBERDAN PARODI

BIOPSIA ENDOMIOCARDICA

SOMMARIO

Introduzione

La biopsia endomiocardica [BEM] è una tecnica per lo studio di pazienti con scompenso cardiaco da svariate cause, per la diagnosi di rigetto acuto nel trapianto cardiaco, di angina atipica, etc.

Dopo la prima descrizione, fatta 25 anni fa (S. Sakakibara *et al.*), la tecnica ha destato interesse in seguito alla sua applicazione nel monitoraggio della cardiotossicità da adriamicina (M. E. Billingham *et al.*) e all'impiego nel trapianto cardiaco (P. K. Caves *et al*).

Mentre in alcune condizioni il ruolo clinico della BEM si è affermato ed è preminente, come nel caso del trapianto di c., in molte altre circostanze suscita tuttora discussioni. La verifica delle difficoltà emerse nell'accertare mediante l'esame del tessuto bioptico in pazienti con sospetta cardiomiopatia i fattori etiologici in causa, il dubbio sull'efficacia della terapia immunosoppressiva nella miocardite acuta e la relativamente scarsa corrispondenza esistente tra danno istologico e quadro clinico hanno destato non poco scetticismo sull'uso della BEM come mezzo diagnostico realmente valido in molti casi.

Tecniche

Le tecniche attualmente in uso clinico sono le seguenti.

La *tecnica transfemorale*, proposta dal King's College di Londra (P. J. Richardson; I. A. Brooksby *et al.*), una volta la più diffusa in Europa, consiste nell'introduzione percutanea transfemorale con il metodo di Seldinger nella vena femorale di un biotomo derivato dal biotomo Olympus usato in broncoscopia, ricoperto di teflon. Questo strumento può essere anche introdotto nell'arteria femorale (per le piccole dimensioni dei cucchiai) e in via retrograda arrivare al ventricolo sinistro. L'inconveniente principale che questa tecnica comporta è dato dalle dimensioni relativamente piccole di campioni di tessuto che si possono ottenere (il diametro dei cucchiai è di circa 1,8 mm).

La *tecnica transgiugulare*, diventata la più diffusa sia in Europa che negli U.S.A., è stata proposta inizialmente all'Università di Stanford (P. K. Caves *et al.*, 1973). Con il metodo di Seldinger viene cannulata la vena giugulare interna destra. Attraverso la cannula può essere introdotto un biotomo con cucchiai di dimensioni piuttosto grandi (circa 2,5 mm) che permette di ottenere

prelievi di buone dimensioni del setto interventricolare con scarso disagio per il paziente e in modo molto veloce.

Complicanze ed errori diagnostici

Le complicanze descritte nel corso di BEM sono elencate nella tab. II. L'incidenza globale di complicanze su più di 6000 biopsie (M. Sekiguchi *et al.*, 1980) è dell'1,2% con un'incidenza dello 0,4% di perforazioni e una mortalità dello 0,03%.

La causa più importante e comune di errori diagnostici nell'esame di tessuto bioptico endomiocardico è quella derivata dall'errore di campionamento. Le lesioni istologiche che permettono di fare la diagnosi in molte malattie cardiache, anche in quelle con lesioni istologiche diffuse, sono distribuite in modo disomogeneo nel tessuto miocardico ventricolare. La possibilità, quindi, di ottenere campioni di tessuto senza lesioni istologiche che permettano una diagnosi è inversamente proporzionale al numero di campioni di tessuto prelevati. Si ritiene che una corretta interpretazione al microscopio ottico si possa dare se sono stati prelevati almeno 4 campioni di buone dimensioni contenenti tessuto endomiocardico. Se si prevede di eseguire dosaggi enzimatici, colture virali o altri tipi di esami, il numero di campioni prelevati dovrà essere superiore (W. D. Edwards *et al.*, 1982).

Poiché la maggior parte delle patologie che portano a eseguire una BEM sono diffuse sia al ventricolo destro che a quello sinistro, si preferisce, per ovvi motivi di sicurezza e di rapidità, eseguire biopsie del ventricolo destro, senza che per questo si riduca la probabilità di ottenere materiale valido ai fini diagnostici.

Indicazioni

Le malattie cardiache in cui la BEM può fornire indicazioni diagnostiche o prognostiche sono elencate nella tab. III.

Trapianto di cuore e cuore-polmoni

Il trapianto di c. è la condizione clinica in cui la BEM ha un ruolo fondamentale e fino a ora insostituibile. Malgrado i diversi mezzi diagnostici non invasivi studiati per fare diagnosi di rigetto acuto, la BEM rimane il termine di riferimento più valido e spesso l'unico mezzo diagnostico (M. E. Billingham).

L'entità del rigetto acuto è graduata in base al numero, alla dimensione e alla localizzazione dei focolai di cellule infiammatorie infiltranti (infiltrati perivascolari, endocardici, tra le fibrocellule), e alla presenza di necrosi focale e di emorragie (fig. 28).

Dall'introduzione della ciclosporina nel regime immunosoppressivo, con la conseguente scarsità di sintomi e segni clinici premonitori del rigetto acuto, la BEM è divenuta indispensabile per monitorare l'efficacia del trattamento immunosoppressivo. Nel caso del trapianto cuore-polmoni, le capacità diagnostiche si riferiscono soltanto al c., poiché si può verificare il caso di rigetto polmonare senza rigetto cardiaco e viceversa.

Miocardite

Una delle più interessanti applicazioni potenziali della BEM, la miocardite acuta e la sua terapia, è tuttora argomento di discussione. Pur rimanendo l'unico mezzo adatto a fare, in vita, una diagnosi di certezza, il suo impiego non ha condotto a risultati entusiasmanti.

Usualmente la diagnosi di miocardite scaturisce da un quadro clinico di scompenso cardiaco di varia entità, spesso

TAB. II. COMPLICANZE DELLA BIOPSIA ENDOMIOCARDICA

Perforazione del cuore/tamponamento
Pneumotorace
Ematoma mediastinico
Sindrome di Claude Bernard-Horner
Aritmie atriali e ventricolari

TAB. III. INDICAZIONI ALLA BIOPSIA ENDOMIOCARDICA

Rigetto acuto nel trapianto cardiaco
Miocardite acuta
Cardiotossicità da antraciclinici
Malattie da accumulo (amiloidosi, glicogenosi)
Sarcoidosi
Emocromatosi
Fibrosi miocardica da radiazioni
Endomiocardiofibrosi/fibroelastosi endocardica
Toxoplasmosi
Sindrome da carcinoide
Miocardite da citomegalovirus
Malattia di Fabry
Malattia di Kawasaki
Miocarditi da ipersensibilità
Tossicità da farmaci

Fig. 28. Rigetto acuto di grado moderato in paziente con trapianto cardiaco. È evidente una infiltrazione di cellule infiammatorie sia negli spazi perivascolari che tra le fibrocellule. Parziale distruzione di cellule muscolari.

accompagnato da aritmie, anche molto gravi, che frequentemente insorge dopo un episodio infettivo delle prime vie respiratorie. Purtroppo, solo una piccola percentuale di pazienti che si presentano con questa storia clinica ha un quadro istologico bioptico diagnostico di una miocardite acuta. A rendere più difficoltosa la diagnosi contribuisce il fatto che, anche in un'ampia percentuale di pazienti che si presentano col quadro clinico della cardiomiopatia dilatativa primitiva, si possono riscontrare infiltrati linfocitari nel miocardio: più dei 2/3 dei pazienti con cardiomiopatia dilatativa presenta da 3 a 5 linfociti per campo a forte ingrandimento. Infiltrati linfocitari sono stati descritti in molte altre condizioni e forse la presenza di alcuni linfociti fa parte del quadro istologico normale (M. E. Billingham, 1985).

A questi problemi si aggiungono la disparità tra le opinioni di molti anatomopatologi, che solo di recente hanno tentato di uniformare i criteri di diagnosi istologica di miocardite (H. T. Aretz *et al.*, 1987), e la variabilità diagnostica tra gli esaminatori di uno stesso preparato, malgrado gli sforzi di standardizzazione (I. G. Shanes *et al.*, 1987). Un gruppo di eminenti anatomopatologi riunito a Dallas nel 1984 ha definito la miocardite «una condizione caratterizzata da infiltrato di cellule infiammatorie e da lesioni delle fibrocellule adiacenti diverse da quelle presenti nell'infarto miocardico» (H. T. Aretz). L'aggiunta della necrosi come condizione per poter fare diagnosi di miocardite restringe molto il criterio, ma probabilmente rende la diagnosi istologica più specifica.

Seguendo tale criterio, le possibilità diagnostiche alla prima biopsia possono essere di miocardite, miocardite *borderline* o di esclusione di miocardite. Avendo la prima come termine di confronto, le successive biopsie potranno mostrare quadri compatibili con la diagnosi di miocardite persistente, in risoluzione o risolta.

Assieme all'entità dell'infiltrato di cellule infiammatorie il simposio degli anatomopatologi di Dallas ha consigliato di descrivere il tipo di cellule (linfociti, polimorfonucleati, cellule giganti, etc.) e l'eventuale grado di fibrosi.

I risultati dei protocolli controllati, attualmente in corso di sperimentazione, chiariranno, auspicabilmente, il dubbio attuale sull'efficacia della terapia immunosoppressiva sulla prognosi della miocardite acuta, e quindi il ruolo della BEM nel monitoraggio dell'efficacia terapeutica.

Cardiomiopatie

Di scarso interesse è l'uso della BEM nella cardiomiopatia ipertrofica primitiva, nella quale gli esami diagnostici strumentali non invasivi (ecocardiogramma) hanno un'accuratezza diagnostica superiore anche a quelli invasivi (cateterismo e angiografia): inoltre, le alterazioni che caratterizzano questa condizione (disorganizzazione delle fibrocellule) non sono sempre evidenti nel materiale bioptico.

Nelle cardiomiopatie restrittive primitive, l'utilità clinica della BEM si rileva quando esistano dubbi di diagnosi differenziale con la pericardite costrittiva, e quindi sia ipotizzabile un intervento chirurgico.

Il reperto istologico nelle cardiomiopatie dilatative è del tutto aspecifico e non offre usualmente informazioni clinicamente utili.

Le cardiomiopatie secondarie, in particolar modo l'amiloidosi, si prestano a una diagnosi istologica al microscopio ottico e soprattutto al microscopio elettronico.

Anche nel caso di emocromatosi la BEM fornisce risultati eccellenti (fig. 29).

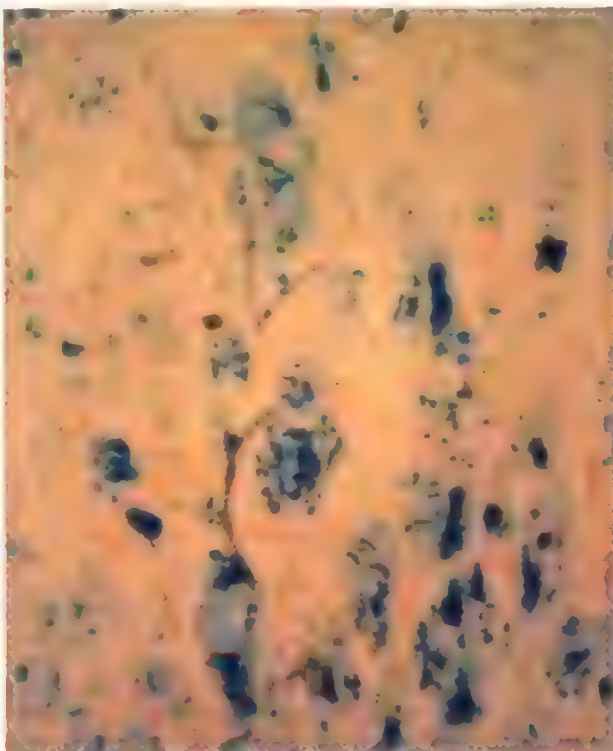
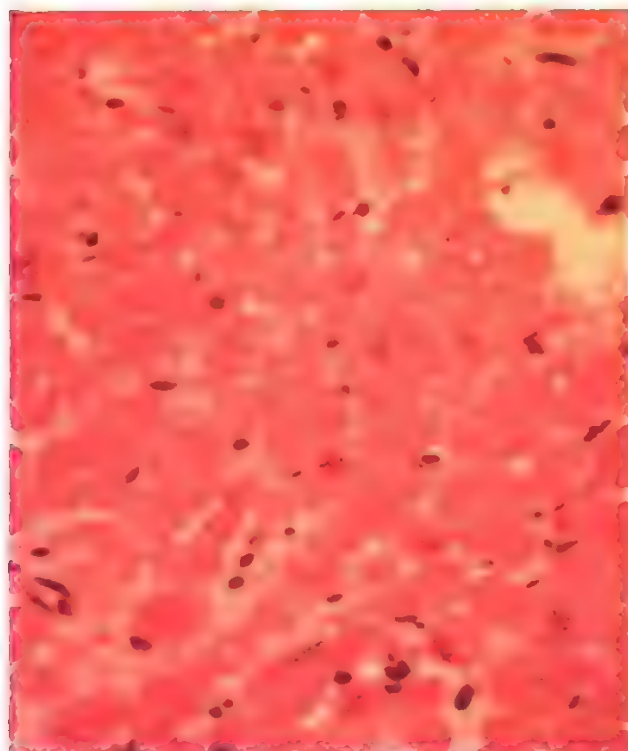



Fig. 29. *A sinistra*: biopsia di paziente affetto da emocromatosi. Ematossilina-eosina. Le fibrocellule miocardiche sono ipertrofiche e alcuni nuclei sono di forma bizzarra. Pressoché tutte le cellule contengono granuli pigmentati simili a granuli di lipofuscina. *A destra*: la colorazione specifica di Pearl dimostra che i granuli pigmentati sono depositi di ferro.

Altre indicazioni

L'elenco di agenti chimici, fisici e di farmaci che possono provocare processi infiammatori miocardici e di malattie con interessamento del c. in cui la BEM è potenzialmente utile, è molto lungo. Generalmente si tratta di eventi rari, in cui l'interessamento cardiaco è clinicamente tanto importante da focalizzare l'attenzione o da richiedere interventi diagnostici. In ogni caso, la decisione di fare eseguire una BEM deve scaturire dal quadro clinico e dalla necessità, per il paziente, di giungere a una diagnosi a scopo terapeutico o prognostico. Probabilmente l'unica condizione clinica in cui sia realmente imprescindibile eseguire la BEM è, attualmente, il trapianto di c. Se gli studi in corso dimostreranno un vantaggio terapeutico nell'uso di sostanze immunodepressive nel trattamento della miocardite acuta, è possibile che la BEM diventi, anche in questa condizione, un utile mezzo per la guida della terapia.

Bibliografia

Aretz H. T. *et al.*, *Am. J. Cardiovasc. Pathol.*, 1987, **1**, 3.
Billingham M. E. *et al.*, *Cancer Treat. Rep.*, 1978, **62**, 865.
Billingham M. E., *Heart Transplant.*, 1982, **1**, 25.
Billingham M. E., *Heart Vessels*, 1985, Suppl. 1, 133.
Brooksby I. A. *et al.*, *Br. Heart J.*, 1974, **36**, 908.
Caves P. K. *et al.*, *Ann. Thorac. Surg.*, 1973, **16**, 325.
Caves P. K. *et al.*, *J.A.M.A.*, 1973, **225**, 288.
Edwards W. D. *et al.*, *Mayo Clin. Proc.*, 1982, **57**, 419.
Richardson P. J., *Lancet*, 1974, **1**, 660.
Sakakibara S. *et al.*, *Jpn. Heart J.*, 1962, **3**, 537.
Sekiguchi M. *et al.*, *World Survey of Catheter Biopsy of the Heart*, in Sekiguchi M., Olsen E. G. J. eds., *Cardiomyopathy. Clinical, Pathological and Theoretical Aspects*, 1980, Univ. Park Press, Baltimore.
Shanes J. G. *et al.*, *Circulation*, 1987, **75**, 401.

GIORGIO BINETTI

MALFORMAZIONI CONGENITE [IV, 1712]

APPROCCIO DIAGNOSTICO ALLE CARDIOPATIE CONGENITE

SOMMARIO

Introduzione

Negli ultimi 25 anni i progressi nella tecnica cardiochirurgica e nella preservazione del miocardio durante circolazione extracorporea (v.*; v. CARDIOCHIRURGIA*) hanno reso possibile sottoporre a trattamento anche le cardiopatie congenite più complesse. Una diagnosi precisa diviene quindi indispensabile per questo gruppo di pazienti.

Le recenti innovazioni tecnologiche, in particolare nel campo della diagnostica per immagini (ecografia bidimensionale e Doppler, tomografia computerizzata, risonanza magnetica nucleare), consentono attualmente di giungere a definizioni morfologiche e in parte funzionali e quindi a una terapia medica o chirurgica delle cardiopatie congenite anche senza eseguire esami invasivi. Queste metodiche di indagine non sono sempre in grado di risolvere completamente i problemi diagnostici di tutti i pazienti con cardiopatie congenite. È necessario quindi spesso il cateterismo cardiaco e l'angiocardiografia per una definizione preoperatoria più precisa.

Dobbiamo inoltre ricordare che le cardiopatie congenite sono associate a malformazioni extracardiache in circa 1/4 dei casi: gli effetti di queste si accompagnano a quelli dell'alterata funzione cardiovascolare nel determinare il quadro clinico.

Discuteremo qui brevemente alcuni principi di metodologia clinica che possono rivelarsi utili per l'inquadramento diagnostico delle cardiopatie congenite.

Storia clinica

La storia clinica deve inizialmente indagare un'eventuale familiarità per cardiopatie o altre malformazioni congenite e deve essere mirata alla gravidanza e allo stato di salute complessivo della madre. Infatti molte situazioni patologiche presenti durante la gravidanza come virosi, assunzione di alcuni farmaci, esposizione a radiazioni, alcolismo, collagenopatie, etc., si accompagnano a un'aumentata incidenza di cardiopatie congenite. Negli ultimi anni in un numero sempre più alto di pazienti si ottengono diagnosi di cardiopatie congenite durante la vita intrauterina grazie all'ecocardiografia fetale (v. FETO*).

Dopo la nascita, accurata deve essere la raccolta dei dati sulla crescita del bambino e sulla data di comparsa della sintomatologia: ciò può indirizzare rapidamente verso alcuni gruppi di malattie. L'evoluzione del peso deve essere seguita con attenzione così come l'eventuale presenza di pasti prolungati, accompagnati da sudorazione o da pianto: quest'ultimo, in pazienti con patologia coronarica congenita, può essere considerato corrispondente all'angina. La comparsa di soffi cardiaci, di scompenso o di cianosi deve essere precisamente datata.

Numerose malattie ereditarie, come la sindrome di Kartagener, di Holt-Oram o di Ellis-Van Creveld, malattie del tessuto connettivo, come la sindrome di Marfan o quella di Ehlers-Danlos, malattie congenite del metabolismo, come le mucopolisaccaridosi e la malattia di Pompe, anormalità cromosomiche, come le trisomie 13, 18 e 21 o la sindrome di Turner, o altre malattie come sindrome di Williams si accompagnano a cardiopatie congenite, che sono talvolta abbastanza specifiche per le singole anomalie extracardiache.

Esame obiettivo

Aspetti generali

La *facies*, l'osservazione delle mani o di altre parti del corpo sono talvolta in grado di indirizzare verso sindromi generali che, come già ricordato, si accompagnano a cardiopatie congenite.

Ascoltazione

La frequenza cardiaca deve essere messa in relazione all'età del paziente, ricordando che essa, elevata nel neonato, tende a scendere progressivamente nei mesi successivi.

Nei neonati la presenza di un soffio sistolico non è, come negli adulti, tale da far orientare il medico in base alle sue irradiazioni, anche se l'esperienza insegna che correlando la presenza o l'assenza del soffio ad altri dati clinici, si possono ottenere utili informazioni. Tonalità particolare possono avere i soffi aspri dei piccoli difetti interventricolari. All'estremo opposto si collocano i soffi dolci dei flussi venosi. Particolare è il soffio continuo del dotto arterioso pervio auscultabile in sede sottoclaveare sinistra.

In alcuni pazienti con coartazione aortica si possono ascoltare soffi da circolo collaterale sul torace che però si presentano tardivamente.

Talvolta i soffi eiettivi possono essere congiunti a fremiti.

Se un terzo tono in un bambino può non avere un significato patologico, lo ha certamente un ritmo di galoppo. Un secondo tono unico può indicare la presenza di un'atresia o di una stenosi severa valvolare; uno sdoppiamento largo del secondo tono si può ascoltare in pazienti con ritorno venoso anomalo totale oltre che con difetto interatriale.

La palpazione dei polsi consente di accertare l'esistenza di eventuali differenze fra quelli superiori e quelli inferiori, in caso di coartazione aortica, o di polsi ampi, nei pazienti con comunicazioni aortopolmonari.

Temperatura corporea

La temperatura corporea, soprattutto nei neonati, che posseggono diminuite capacità termoregolative, deve essere controllata di continuo: essa tende ad abbassarsi nei pazienti ipoperfusi con bassa gittata e ciò può essere molto pericoloso per la presenza contemporanea di acidosi metabolica.

Apparato respiratorio

Come la frequenza cardiaca, anche la frequenza respiratoria tende a diminuire col passare del tempo: alla nascita i neonati normalmente compiono 60-70 atti respiratori al minuto che già nelle prime ore di vita tendono a ridursi. La mancata riduzione o peggio l'aumento della frequenza respiratoria, la presenza di rientramenti intercostali e di «alitamento» delle narici testimoniano la presenza di un aumentato *drive* respiratorio.

Rumori umidi e/o fischi possono essere ascoltati in pazienti con insufficienza cardiaca e solitamente sono associati a cardiopatie con iperafflusso e stasi polmonare.

Apnea o bradipnea possono essere osservate in pazienti immaturi, acidotici, ipossiemici o a cui sono stati somministrati farmaci che inibiscono le funzioni dei centri nervosi cardiorespiratori.

Cianosi

La cianosi è un segno di molte cardiopatie congenite e può derivare da diversi fattori fisiopatologici quali la presenza di uno *shunt* destro-sinistro o di circolazioni in parallelo, come nella trasposizione dei grossi vasi. In questi pazienti, al contrario di quelli con problemi esclusivamente polmonari, la cianosi non viene influenzata in modo rilevante dalla somministrazione di O_2 al 100% (o lo è solo in parte per la vasodilatazione polmonare con conseguente riduzione dello *shunt* destro-sinistro) (Due, 1971).

Una ridotta saturazione di O_2 dell'emoglobina è presente nella cianosi periferica dovuta a una bassa gittata con cute fredda e aumentata differenza arterovenosa di O_2 da desaturazione periferica.

Raramente sono presenti situazioni con cianosi differenziale fra la parte superiore e quella inferiore del corpo, dovute alla presenza di interruzioni del flusso arterioso a livello istmico (coartazione o interruzione dell'arco aortico) e alla presenza di un dotto arterioso che supporta la circolazione sistemica distale.

Nei pazienti con cianosi devono essere escluse altre cause più rare di malattia, come metemoglobinemia o malattie polmonari.

Improvvise riduzioni del flusso polmonare, dovute a costrizione nel tratto di efflusso ventricolare destro, possono essere presenti in diverse cardiopatie, in particolare nella tetralogia di Fallot (le cosiddette crisi asfittiche). Questi pazienti assumono talvolta una posizione accovacciata (*squatting*) che, aumentando le resistenze sistemiche, aumenta il flusso polmonare e quindi l'ossigenazione ematica.

Insufficienza cardiaca

L'insufficienza cardiaca nel neonato si presenta in maniera differente da quella dell'adulto.

È difficile distinguere un'insufficienza destra da una sinistra: la ritenzione idrosalina si disloca non tanto agli arti inferiori quanto a livello epatico (epatomegalia e in casi estremi ascite), a livello polmonare con rumori umidi accompagnati talvolta da fischi; la fontanella può diventare tesa. La cute è fredda, pallida o con cianosi periferica. La diuresi si riduce e le frequenze cardiaca e respiratoria aumentano. È ascoltabile un ritmo di galoppo e sono visibili rientramenti intercostali. I bambini non crescono di peso, si alimentano con difficoltà e durante i pasti sudano.

Esami strumentali

Emogasanalisi ed equilibrio acido-base

L'emogasanalisi e l'equilibrio acido-base sono estremamente importanti nel neonato non solo ai fini dell'assistenza immediata (correzione dell'acidosi; infusione di PGE_1 [alprostadil: Prostin VR®] 0,01-0,5/kg/min e. v. per mantenere pervio il dotto nei neonati con flusso polmonare dotto-dipendente; ventilazione meccanica), ma anche per aiutare nella formulazione di una diagnosi differenziale tra i vari tipi di cardiopatie.

La presenza di un'acidosi metabolica marcata è più frequente negli stati di bassa gittata o di desaturazione grave. Una $PaCO_2$ alta è invece caratteristica dell'ipoventilazione, delle malattie polmonari e dei gravi stati di iperafflusso e di stasi polmonare.

In alcuni casi si può seguire l'evoluzione di uno stato di bassa portata anche tramite semplici misurazioni dell'emogasanalisi del sangue venoso centrale misto controllando così la sottrazione periferica di O_2.

Altre determinazioni utili a fini diagnostici e terapeutici sono quelle della saturazione arteriosa di O_2 e dell'ematocrito. È da tener presente che ematocriti alti (> 55%) elevano notevolmente le resistenze vascolari e ciò deve essere tenuto presente nella valutazione dei risultati degli esami emodinamici.

Devono inoltre essere monitorate la glicemia e la funzionalità renale, sia per i rapporti con la portata cardiaca, sia per quelli con le terapie utilizzate.

Elettrocardiografia

I progressi tecnologici hanno limitato il ruolo dell'ECG e del vettorcardiogramma nella diagnosi delle cardiopatie congenite. Nondimeno la facilità di esecuzione e la presenza di alcuni quadri facilmente identificabili rendono ancora l'ECG un esame da eseguire obbligatoriamente in ogni paziente.

I neonati presentano di regola un asse orientato verso destra con segni di ipertrofia ventricolare destra: se questo quadro è assente o non si modifica come accade normalmente, una diagnosi di cardiopatia può essere ragionevolmente posta. Una deviazione assiale sinistra è presente in pazienti con atresia della tricuspide o con canale atrioventricolare. La mancata regressione dell'ipertrofia ventricolare destra, con T nelle precordiali destre che rimangono positive, è presente in molte cardiopatie con ventricoli destri sottoposti a particolari stress.

Alterazioni del ritmo possono essere presenti alla nascita, come nel caso di blocchi atrioventricolari congeniti in bambini nati da madri affette da lupus eritematoso sistemico; aritmie possono essere secondarie ad alterazioni elettrolitiche o seguire a interventi chirurgici, come ad es. dopo un intervento di Mustard.

Sindromi da preeccitazione ventricolare possono essere isolate o accompagnare alcune malformazioni come la malattia di Ebstein.

Bradi- e tachiaritmie possono determinare scompenso cardiaco e devono essere prontamente trattate.

Attenzione deve essere posta all'azione dei farmaci, particolarmente dei diuretici, che possono favorire l'insorgenza di aritmie.

Esame radiologico del torace

L'esame radiologico del torace è di grande utilità, sia prima che dopo un intervento chirurgico. È infatti l'esame più semplice per giudicare il flusso ematico polmonare che è diminuito in tutti i casi di ostacolo all'efflusso ventricolare destro e aumentato in caso di circolazione in parallelo senza ostruzione polmonare e in caso di *shunt* sinistro-destro. La forma e le dimensioni cardiache hanno anche un loro ruolo nell'indirizzare la diagnosi.

L'esame radiologico del torace aiuta a distinguere il *situs* viscerale-atriale tramite l'analisi della lunghezza dei bronchi e la posizione dell'ombra epatica e della bolla gastrica; si possono inoltre valutare le dimensioni aumentate o diminuite del c. (rapporto cardiotoracico normale nel neonato = 0,6): una forma ovoide è caratteristica della trasposizione delle grandi arterie mentre la mancanza di una preminente arteria polmonare indica un'ostruzione all'efflusso destro. L'arco aortico può essere localizzato a destra o a sinistra, anche se il timo lo può nascondere.

L'esame radiologico del torace è anche utilissimo per la diagnosi di malattie polmonari, come la malattia delle membrane ialine, atelettasie, versamenti pleurici, stati di edema interstiziale o alveolare, e per osservare la posizione di cannule endotracheali.

Devono essere ricercati con attenzione i segni di ridistribuzione del flusso ematico polmonare secondari a insufficienza cardiaca (distribuzione del flusso verso le zone superiori), di ipertensione polmonare (vasi dilatati all'ilo e oligoemia periferica), di mancata crescita di vasi polmonari (presenti spesso nelle cardiopatie con ostruzione ventricolare destra), di fistole arterovenose congenite.

Ecocardiografia

L'ecocardiografia, sia M-*mode* che in particolare bidimensionale, Doppler e a colori, ha rivoluzionato l'approccio alle cardiopatie congenite per la sua capacità di fornire dettagli morfologici e recentemente anche funzionali, che sono talvolta superiori a quelli di indagini ben più complesse, costose, difficilmente ripetibili e a volte rischiose, come gli esami emodinamici e le angiografie.

Nel rimandare a una voce specifica ricordiamo che oggi molti pazienti vengono avviati all'intervento senza esame emodinamico e contrastografico con riduzione dei costi e della morbilità e velocizzando l'*iter* diagnostico (v. ECOCARDIOGRAFIA*, *ecocardiografia pediatrica*).

L'ecocardiografia è inoltre di grande utilità nel *follow-up* del paziente operato.

Esame emodinamico e angiografico

L'esame emodinamico e contrastografico è ancora oggi importante per la rilevazione di parametri non ancora deducibili dagli esami non invasivi.

Rimandando anche qui a uno specifico capitolo ricordiamo che questi esami non sono privi di rischi e che comportano notevoli problemi organizzativi per essere eseguibili 24 h su 24.

L'introduzione dell'angiografia digitale ha solo ridotto gli inconvenienti di questi esami, anche se l'esperienza dell'*équipe* che li esegue è in grado di ridurre al minimo i rischi.

Tomografia computerizzata e risonanza magnetica nucleare

Ambedue queste metodiche sono ancora costose, complesse e in evoluzione: non è quindi ancora possibile indicare un loro ruolo preciso in cardiologia pediatrica.

Al momento non è possibile utilizzarle nell'attività diagnostica d'emergenza anche se la loro non invasività e la possibilità di ripetere più volte l'esame, le particolari informazioni desumibili soprattutto dalla RMN hanno già dato prova delle loro potenzialità nell'esperienza di alcuni AA.

Il cardiopatico congenito nei primi tre mesi di vita

Premessa

Il 40% delle cardiopatie congenite diventa clinicamente manifesto nei primi tre mesi di vita. In questi neonati dopo aver raccolto la storia e dopo l'esame clinico, devono essere eseguite in successione le seguenti procedure d'urgenza:

a) incannulazione di una vena periferica o centrale con prelievo di sangue per gli esami di routine e per le infusioni;

b) emogasanalisi arteriosa;

c) monitorizzazione della temperatura centrale e periferica, cui seguiranno, se indicato, le monitorizzazioni cruente delle pressioni;

d) elettrocardiogramma e monitorizzazione del ritmo e della frequenza cardiaca;

e) radiografia del torace.

Interventi terapeutici immediati devono essere: la correzione attenta dell'acidosi metabolica, evitando di determinare un eccessivo carico di Na^+, al fine di consentire una migliore contrattilità miocardica; l'ossigenoterapia; la ventilazione assistita in caso di aumentata $PaCO_2$; il riscaldamento del paziente per evitare vasocostrizione periferica e metabolismo anaerobico; la correzione dell'ipoglicemia; la terapia degli squilibri elettrolitici.

Si procede quindi all'esame ecocardiografico (v. ECOCARDIOGRAFIA*) che deve stabilire con maggiore chiarezza la natura specifica della lesione e indicare la necessità di terapia medica, di un esame emodinamico e contrastografico, eventualmente anche a fini terapeutici (settostomia atriale con palloncino secondo Rashkind, valvuloplastica), o direttamente la necessità di un intervento chirurgico.

Di grande interesse sono gli interventi chirurgici senza cateterismo, resi possibili dall'aumentata affidabilità delle tecniche ecocardiografiche, facilitati da una conoscenza precisa dei modelli anatomici delle cardiopatie.

Oltre al risparmio economico, le procedure non invasive permettono di abbreviare i tempi diagnostici evitando un possibile deterioramento delle condizioni cliniche e le possibili complicanze associate al cateterismo cardiaco.

Nell'analisi dei reperti clinici e strumentali, ai fini della diagnosi, possono essere utili più criteri logici e differenti metodi di classificazione. Dal punto di vista morfologico può essere indicato un approccio sequenziale, che prenda in considerazione tutto l'apparato cardiovascolare, partendo dai ritorni venosi e passando al segmento atriale, a quello ventricolare e infine alle grandi arterie.

Da un punto di vista clinicostrumentale le cardiopatie congenite possono essere inquadrate a seconda del tipo di circolazione polmonare in 3 categorie, a flusso polmonare aumentato, a flusso polmonare ridotto o con circolazione in parallelo.

Flusso polmonare aumentato

In questi pazienti uno *shunt* sinistro-destro o una stasi venosa polmonare sono responsabili del quadro radiologico del torace, in cui spesso si rileva una cardiomegalia. Il qua-

dro clinico è quello dello scompenso cardiaco e quello emogasanalitico può presentare, a seconda della patologia, ipossiemia, acidosi metabolica e ipercapnia.

La precocità della sintomatologia dipende dalle dimensioni del difetto attraverso il quale si determina lo *shunt*.

Ricordiamo che lo *shunt* sinistro-destro aumenta dopo la nascita e al fisiologico cadere delle resistenze polmonari e raggiunge il suo massimo tra il 2° e il 3° mese di vita. In un primo tempo l'ipertensione polmonare dipende quindi dal volume del sangue che passa il cortocircuito e dalla pressione con cui viene spinto nel letto vascolare polmonare; in un secondo tempo si instaura una malattia polmonare vascolare ostruttiva irreversibile. Quest'ultimo stadio, assolutamente da evitare, dipende dal tipo di difetto, dal tempo intercorso dalla nascita e talvolta, come nel caso del canale atrioventricolare con sindrome di Down, da una particolare predisposizione dei vasi polmonari del paziente.

In questo gruppo fra le patologie più frequenti ricordiamo:

1) il *dotto arterioso pervio*: è la cardiopatia più frequente nei prematuri. È caratterizzato da un soffio continuo sottoclaveare sinistro, polsi celeri e scoccanti, cardiomegalia con iperafflusso, ECG con asse elettrico deviato a destra e ipertrofia ventricolare destra o biventricolare. L'atrio sinistro appare dilatato all'ecocardiografia. Il trattamento medico è rappresentato dalla restrizione di liquidi e da farmaci come la digitale, i diuretici e gli inibitori della sintesi di prostaglandine (come l'indometacina e. v. 0,1-0,25 mg/kg ogni 12 ore × 3); talvolta può non essere possibile procrastinare l'intervento chirurgico di legatura del dotto;

2) il *ritorno venoso polmonare anomalo totale*: può essere sopracardiaco in cava superiore, intracardiaco in seno coronarico o atrio destro, sottocardiaco nelle vene epatiche, nella porta o nel dotto venoso. È spesso presente, soprattutto nell'ultima variante, un'ostruzione al ritorno venoso.

Il quadro radiologico toracico è quello di un aspetto a «8» dell'ombra cardiaca nei ritorni venosi polmonari sopracardiaci e sono presenti sia segni di alto flusso polmonare che di stasi venosa. L'ECG presenta un'ipertrofia ventricolare destra. La PO_2 venosa centrale è simile a quella arteriosa;

3) il *difetto interventricolare*: se ampio è caratterizzato da un soffio sistolico aspro sul precordio, e da scompenso cardiaco. L'ECG mostra un'ipertrofia ventricolare sinistra o biventricolare e l'eco 2D evidenzia la presenza del difetto. L'eco 2D a colori è particolarmente utile nel visualizzare i difetti muscolari multipli.

I problemi fondamentali sono quelli di contrastare l'insufficienza cardiaca e di prevenire la malattia polmonare vascolare ostruttiva;

4) il *canale atrioventricolare* (CAV): nelle sue varianti più gravi può essere sintomatico con scompenso cardiaco fin dai primi mesi di vita. Questa cardiopatia è particolarmente frequente nei pazienti con sindrome di Down, dove può acquistare una pericolosa evolutività verso la malattia polmonare vascolare ostruttiva.

Una sua grave variante, il CAV con dominanza ventricolare destra, e quindi con segni di bassa gittata, è invece presente prevalentemente in bambini non Down.

L'ECG può mostrare un emiblocco anteriore sinistro; all'ascoltazione può essere presente un soffio; l'eco 2D mostra la malformazione della o delle valvole atrioventricolari e il difetto interventricolare; il secondo tono è sdoppiato;

5) l'*ostacolo all'efflusso sistemico*: la sua presenza determina scompenso cardiaco grave e segni radiologici di stasi polmonare. Eccettuati i casi di c. sinistro ipoplasico, in cui vi sono ridotti potenziali sinistri, l'ECG mostra ipertrofia ventricolare bilaterale.

L'ostruzione può essere a vari livelli e spesso coesistono più malformazioni in serie del settore sinistro del c.

Nei casi gravemente compromessi i polsi sono tutti iposfigmici; nella coartazione, soprattutto se isolata, sono più ampi agli arti superiori che a quelli inferiori e talvolta, quando è interessata la succlavia sinistra, i polsi dell'arto da questa arteria irrorato sono iposfigmici rispetto ai controlaterali. L'emogasanalisi è quella caratteristica dello scompenso. Questi pazienti possono rappresentare un'emergenza nei primi giorni di vita con prognosi particolarmente infausta nel caso del c. sinistro ipoplasico (Duncan *et al.*, 1982).

Quando sono presenti malformazioni cardiache congenite di altro tipo, le ostruzioni all'efflusso sistemico devono essere risolte chirurgicamente per prime.

Flusso polmonare ridotto

In questi pazienti il quadro radiologico polmonare testimonia la presenza di ostacoli all'efflusso arterioso polmonare e *shunt* destro-sinistro intracardiaco. I pazienti presentano una cianosi centrale non modificata dall'inalazione di O_2.

1. *Stenosi e atresia polmonare a setto integro*. – In questi pazienti, intensamente cianotici, lo *shunt* avviene a livello atriale e la perfusione polmonare è dotto-dipendente per cui è necessario, in attesa di intervento chirurgico, mantenere aperto il dotto con l'infusione di prostaglandina E1. La valvola tricuspide e il ventricolo destro sono spesso ipoplasici; l'ECG mostra modesti potenziali del ventricolo destro e ipertrofia ventricolare sinistra. Il secondo tono è unico. La valvola tricuspide può essere insufficiente e in questi casi possono esserci segni di insufficienza cardiaca. L'ecocardiogramma è in grado di confermare facilmente la diagnosi.

2. *Ostruzione all'efflusso polmonare con shunts ventricolari*. – I pazienti presentano una cianosi centrale che può aggravarsi in caso di spasmo muscolare del tratto di efflusso ventricolare destro, per cui può essere utile la somministrazione di β-bloccanti. Nei casi in cui il flusso polmonare è molto ridotto è opportuno inviare il paziente al tavolo operatorio per un intervento palliativo di *shunt* sistemicopolmonare. L'ECG può mostrare ipertrofia ventricolare destra, l'eco 2D è diagnostico e l'eco Doppler informa sul *gradiente transvalvolare* (Marino B. *et al.*, 1984). Fanno parte di questo gruppo di malattie la tetralogia di Fallot e il ventricolo destro a doppia uscita con stenosi polmonare.

3. *Malattia di Ebstein*. – Nella malattia di Ebstein i pazienti possono presentare scompenso cardiaco dovuto all'insufficienza tricuspidale e sono cianotici per *shunt* destro-sinistro a livello atriale, con flusso polmonare ridotto e cardiomegalia. L'ECG può mostrare varie alterazioni: ipertrofia ventricolare destra, blocco di branca destra, sindrome di Wolff-Parkinson-White di tipo B. Quando l'area atriale ventricolarizzata è modesta la sintomatologia è scarsa, mentre può essere gravissima con tricuspidi a impianto molto basso.

Circolazione in parallelo

I pazienti con trasposizione delle grandi arterie sono caratterizzati dalla presenza di cianosi che può essere particolarmente intensa e che è presente fin dalla nascita. La fisiopatologia e la clinica dei singoli pazienti sono determinate inoltre dalla presenza di lesioni associate. Nei pazienti con setto interventricolare integro l'ossigenazione dipende dall'entità dello *shunt* a livello atriale: è necessario, quindi, come intervento d'urgenza, aumentare il *mixing* di sangue a questo livello utilizzando la settostomia con palloncino secondo Rashkind.

La radiografia del torace mostra un c. con forma «a uovo». Nei pazienti con difetto interventricolare la cianosi è minore ma può essere rilevato un soffio e vi è scompenso. Se vi è stenosi polmonare il flusso polmonare sarà molto ridotto e oltre alla settostomia sarà necessario avviare il paziente verso uno *shunt* sistemico-polmonare.

Nei pazienti con stenosi e/o coartazione aortica, lo scompenso e la cianosi renderanno necessari urgentemente non solo la settostomia, ma anche una risoluzione chirurgica dell'ostacolo all'efflusso sistemico.

Altre cardiopatie congenite

Cuore univentricolare. – La fisiopatologia e la clinica del c. univentricolare dipendono in larga misura dalle lesioni associate e in particolare dalla presenza di ostacoli all'efflusso polmonare o sistemico. Il quadro radiologico può essere quindi sia quello dell'iperafflusso che quello dell'ipoafflusso. L'ECG può mostrare segni di ipertrofia ventricolare sinistra. Può essere presente cianosi per ostacolo all'efflusso polmonare. Lo scompenso cardiaco è facilmente parte del quadro clinico nei casi senza stenosi polmonare o con ostruzione sistemica.

Le cardiopatie congenite nel bambino e nell'adulto

Le cardiopatie congenite che vengono per la prima volta diagnosticate in età più avanzata appartengono principalmente a 2 gruppi: quelle particolarmente lievi, che vengono spesso rilevate durante esami eseguiti con altre indicazioni; e quelle che si manifestano per la comparsa di insufficienza cardiaca o aritmie, legate prevalentemente all'aggravarsi di patologie che nel periodo neonatale o nella prima infanzia consentivano una discreta situazione emodinamica.

Al primo gruppo appartengono in primo luogo il prolasso della mitrale, i piccoli difetti interatriali e interventricolari, gli aneurismi del setto interatriale, il ritorno venoso anomalo parziale, il *cor triatriatum*.

Il problema fondamentale è se utilizzare per questi pazienti un atteggiamento conservativo con una profilassi antibiotica dell'endocardite infettiva ed eventualmente una terapia medica o consigliare un trattamento chirurgico.

In caso di *prolasso mitralico* le informazioni fondamentali riguardano la presenza di un'insufficienza mitralica e, per quello che riguarda la terapia medica, la presenza di aritmie che possono essere ricercate rispettivamente con un eco Doppler e con una registrazione elettrocardiografica dinamica di 24 h e con un test da sforzo.

I *difetti interatriali* devono essere chiusi quando il rapporto tra il flusso polmonare e quello sistemico (Qp/Qs) è maggiore di 1,5:1,0, variabile che finora è stata determinata con studi invasivi, ma che recentemente è stata esaminata anche con metodiche Doppler e radioisotopiche.

Il *cor triatriatum*, se determina un'ostruzione rilevante dei ritorni venosi polmonari, deve essere operato.

La diagnosi non invasiva dei *difetti interventricolari* è in un primo momento eseguita con l'auscultazione e può essere affinata con un Doppler a colori che rende più facile la localizzazione dei difetti piccoli e di quelli multipli.

Alcuni pazienti in età adulta giungono all'osservazione di un sanitario per la comparsa di segni e sintomi relativi all'evoluzione di una malattia non diagnosticata in giovane età. Le affezioni di questo tipo probabilmente più comuni sono le valvole aortiche bicuspidi, che hanno dato luogo a una stenosi aortica, ma anche altre patologie possono divenire sintomatiche in età adulta: la coartazione aortica, il difetto interventricolare o atriale non corretto che è diventato sintomatico per insufficienza cardiaca e ipertensione polmonare, le displasie aritmogene del ventricolo destro, l'anomalia di Ebstein, la stenosi polmonare isolata.

In questi pazienti oltre l'esame obiettivo, l'ECG e l'esame radiologico del torace, si rendono indispensabili altri accertamenti allo scopo di definire il punto di progressione della malattia e la sua operabilità. L'esame emodinamico è ancora indispensabile in quasi tutti questi pazienti allo scopo non solo di definire l'anatomia del c. e dei vasi ma in particolare di studiare la circolazione polmonare e la funzione delle camere e valvole del c. di destra. Nei casi di ipertensione polmonare grave può essere utile, quando vi siano situazioni al limite dell'operabilità, eseguire delle biopsie polmonari a cielo aperto.

Nei pazienti portatori di patologie che si accompagnano di frequente ad aritmie, come la displasia del ventricolo destro e la malattia di Ebstein, sono indicate registrazioni elettrocardiografiche dinamiche e studi elettrofisiologici.

Bibliografia

Duncan W. J. *et al.*, *Am. Heart J.*, 1988, **106**, 63.
Marino B. *et al.*, *Res. Latina Cardiol.*, 1980, **1**, 1.
Marino B. *et al.*, *Am. J. Cardiol.*, 1984, **54**, 1064.
Marino B., Pasquini L., Zacchè C., *Approccio diagnostico al neonato cardiopatico*, in Giovannini E., Pezzella A., Ferrari O. eds., *Cardiodiagnostica non invasiva. Poligrafia clinica ed altre metodiche*, 1985, cap. 31, Universo, Roma, pp. 725-740.
Murphy D. J. *et al.*, *Am. J. Dis. Child.*, 1985, **139** (6), 589.
Quero Jimenez M., *Pediatricians*, 1981.
Rice M. J. *et al.*, *Am. J. Cardiol.*, 1983, **51**, 288.
Rudolph A. M., *Congenital Diseases of the Heart*, 1974, Year Book, Chicago.
Seward J. B. *et al.*, *Two Dimensional Echocardiographic Atlas*, 1981, Springer, New York.
Stark J. *et al.*, *Circulation*, 1983, **68** (11), 129.

LUCIANO DE BIASE E BRUNO MARINO

INSUFFICIENZA O SCOMPENSO CARDIACO (IV, 1826; 1871)

SOMMARIO

Introduzione

Il manifestarsi del quadro clinico di scompenso cardiaco comportava, fino a cinque-dieci anni fa, una prognosi infausta a breve termine. Sebbene ancora oggi questa condizione rimanga la causa più frequente di morte da cardiopatia, essa ha beneficiato di sostanziali progressi che hanno valso ai pazienti un miglioramento della qualità di vita e della durata di sopravvivenza. L'ampliamento delle conoscenze sui meccanismi neurormonali operanti nello scompenso, la disponibilità di nuovi mezzi di diagnosi, la conseguente possibilità di un impiego più razionale dei farmaci tradizionali e dei nuovi ha modificato l'approccio clinico-terapeutico a questa patologia.

La scoperta degli inibitori dell'enzima di conversione (ANGIOTENSINA, INIBITORI DELLA*) ha consentito un approfondimento del ruolo del sistema renina-angiotensina oltre a rivelarne la capacità di interagire con quello adrenergico.

La valutazione della condizione di scompenso che in passato era di fatto molto limitata si è arricchita di alcuni indici strumentali. L'ecocardiografia mono- e bidimensionale (v. ECOCARDIOGRAFIA*; v. anche: ULTRASUONI [XV, 1034]) è diventata di uso corrente: frequente, perché oggi di più facile esecuzione, la scintigrafia miocardica (v. CUORE*, *medicina nucleare cardiaca*).

Queste metodiche consentono di misurare con sufficiente attendibilità le dimensioni delle pareti e delle cavità cardiache e la contrattilità miocardica. Permettono di precisare la diagnosi della cardiopatia causa di scompenso, di definire

l'entità dell'alterazione delle strutture cardiache, di impostare con sempre minore approssimazione la terapia e di avanzare un giudizio prognostico in modo più attendibile.

Glicosidi digitalici

L'utilità dell'impiego dei glicosidi digitalici indiscussa da quasi cinquant'anni è stata sottoposta più di recente ad una critica serrata. Numerosi studi condotti a partire dagli anni ottanta hanno infatti documentato che l'impiego cronico della digitale in pazienti scompensati ma in ritmo sinusale era spesso inutile, quindi poteva costituire un rischio ingiustificato. Da tali osservazioni è derivato l'atteggiamento condiviso da molti medici e dalla maggioranza dei cardiologi di oltre oceano, di limitare l'uso della digitale ai pazienti con scompenso acuto o con scompenso cronico e fibrillazione atriale. In attesa di una più completa chiarificazione del problema è auspicabile che nei pazienti scompensati e in ritmo sinusale l'impiego della digitale sia basato sulla documentata persistenza di indici di scompenso, o in loro assenza, sull'andamento del quadro clinico in seguito a sospensione e risomministrazione del glicoside cardioattivo.

Diuretici

L'interruzione della somministrazione di digitale è resa possibile dal proseguimento della terapia diuretica in grado da sola di mantenere un sufficiente compenso cardiocircolatorio in numerosi pazienti. Il trattamento con diuretici dello scompenso si avvale oggi di diversi nuovi diuretici. Tra quelli dell'ansa la bumetanide (Burinex®) e la piretanide (Tauliz®) possono essere utilizzate in alternativa alla furosemide (Lasix®). La piretanide, ad es., consente una azione diuretica distribuita in un arco di tempo superiore a quello della furosemide con un «effetto rimbalzo» sulla diuresi meno marcato.

Nonostante la maggiore possibilità di personalizzare il diuretico al paziente, le riserve sull'impiego dei diuretici nelle fasi iniziali dello scompenso o a dosaggi molto elevati in quello avanzato di grado severo, si fanno sempre più rilevanti. Nelle fasi iniziali il diuretico accentua il calo della portata cardiaca che rappresenta uno dei momenti iniziali che innescano i meccanismi del circolo vizioso negativo dello scompenso. Forti dubbi sussistono infatti circa una possibile influenza negativa di questo effetto sul decorso successivo dello scompenso.

Un secondo aspetto negativo per l'impiego dei diuretici in tutte le fasi dello scompenso, ma in particolare in quello severo che richiede dosi elevate di farmaci, è la riduzione del contenuto intracellulare di potassio e magnesio con un aumento di quello del sodio. È noto che i pazienti che presentano queste alterazioni dell'equilibrio ionico intracellulare associato ad una iponatremia sono quelli in cui si ha il tasso più elevato di decessi, in particolare per morte improvvisa. Le alterazioni del rapporto potassio intra-/potassio extracellulare condizionano inoltre una riduzione del potenziale di membrana che causa un aumento del tono della muscolatura liscia arteriosa. L'incremento delle resistenze vascolari che ne consegue è aggravato dalla stimolazione alla formazione di angiotensina II sempre causato dai diuretici. Questo effetto è apparso particolarmente rilevante a livello delle coronarie. Nei pazienti scompensati trattati con diuretici l'incremento di flusso nel circolo coronarico da esercizio fisico viene grandemente limitato dall'azione dell'angiotensina II. Bloccando con ACE-inibitori la stimolazione di angiotensina indotta dai diuretici si ripristina l'incremento di flusso coronarico da sforzo.

V. anche: DIURETICI*.

Vasodilatatori

Queste osservazioni hanno condotto ad un più largo impiego dei vasodilatatori nello scompenso fino ad estenderne l'indicazione da quello di grado severo a quello in fase iniziale. La diversità dei meccanismi d'azione dei vasodilatatori resisi via via disponibili nel tempo, ha consentito oltre che un uso sempre più mirato, anche una più approfondita conoscenza della fisiopatologia dello scompenso.

I nitroderivati sono da lungo tempo usati soprattutto per il loro specifico effetto di vasodilatazione con riduzione del precarico. La nitroglicerina viene oggi impiegata per via e. v. nell'insufficienza acuta del ventricolo sinistro. I risultati clinici dell'impiego in cronico dei nitroderivati sono risultati invece molto deludenti: tra le cause anche l'esaurimento dell'azione dei nitroderivati (20-30% dei casi trattati). È possibile che questo problema possa venire presto superato dall'uso di farmaci capaci di fornire gruppi SH.

In condizioni di bassa portata, quali si determinano nello shock da infarto miocardico acuto, è tradizionalmente impiegato il nitroprussiato di sodio. È un potente vasodilatatore ad azione diretta sui vasi arteriosi e venosi. Usato per infusione e. v. continua, con durata d'azione di pochi minuti, può essere impiegato per limitati periodi di tempo.

A questi vasodilatatori usati in passato si è aggiunta da molti anni l'idralazina (Apresolin®): un altro vasodilatatore ad azione diretta sulla muscolatura liscia vascolare prevalentemente a carico dei distretti circolatori renale e muscolo scheletrico. Impiegata in precedenza come antipertensivo si è dimostrata utile in pazienti con insufficienza cardiaca acuta e cronica. Utilizzata in associazione ai nitroderivati ha ridotto la mortalità negli scompensati. Il suo uso è limitato dalla importante tachicardia riflessa e dalla ritenzione di sodio.

Nell'ambito dei bloccanti l'entrata cellulare del calcio, il gruppo più attivo nella induzione di vasodilatazione periferica è risultato quello delle diidropiridine. Tra queste la nifedipina (Adalat®) è quella di uso corrente. L'impiego elettivo è per il trattamento delle crisi ipertensive associate ad insufficienza ventricolare sinistra. Discutibile l'impiego in cronico.

Gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori: enalapril, captopril) sono i vasodilatatori di più recente introduzione e quelli di più largo impiego in tutte le condizioni di scompenso (V. ANGIOTENSINA, INIBITORI DELLA*). Ormai molti contributi della letteratura hanno documentato la loro efficacia in pazienti con scompenso cardiaco di varia etiologia in termini e di qualità di vita e di riduzione di mortalità.

La vasodilatazione attuata bloccando l'effetto dell'angiotensina II non comporta aumento della frequenza cardiaca e si accompagna ad una riduzione dell'aldosterone. La produzione di questi due ormoni già rilevante in condizioni di scompenso viene aggravata dall'azione dei diuretici usati nel trattamento dello scompenso. Gli ACE-inibitori sono in grado di controbilanciare questo effetto negativo dei diuretici dei quali sono in grado anche di limitare la perdita di potassio. Il loro recente impiego è stato esteso anche alle condizioni iniziali di scompenso: questi farmaci non causano una riduzione della portata cardiaca come i diuretici, riducono le resistenze periferiche, consentono un maggior afflusso di sangue ai distretti coronarico e renale. In questa fase dello scompenso rappresentano una sostanziale alternativa ai glicosidi digitalici e ai diuretici per i quali esistono non pochi dubbi in merito alla loro utilità.

Inotropi positivi non digitalici

Numerosi farmaci capaci di aumentare la contrattilità del miocardio scompensato sono stati introdotti in terapia nel

corso degli ultimi 10-15 anni. Il loro impiego si è rivelato utile specialmente in condizioni di scompenso acuto, mentre deludenti sono stati i risultati ottenuti con l'uso in cronico.

Gli inotropi adrenergici sono quelli più numerosi e in uso da più lungo tempo. Essi agiscono attraverso una stimolazione dei beta$_1$-recettori attivando l'adenilciclasi. Quest'attivazione aumenta l'AMPciclico che accresce il calcio disponibile per la contrattilità del muscolo cardiaco.

Gli inotropi adrenergici di più largo impiego sono la dobutamina, la dopamina e l'isoproterenolo. La dobutamina (Dobutrex®) a parità di azione inotropa induce effetti vasocostrittori, cronotropi positivi ed aritmici inferiori a quelli delle altre amine adrenergiche. La risposta del miocardio all'azione di questi farmaci che vengono infusi per via e. v. si esaurisce in un intervallo di tempo di alcuni giorni così che il loro impiego è limitato a situazioni acute (v. CARDIOTERAPIA INTENSIVA*).

Un secondo gruppo di farmaci capace di un'importante azione inotropa positiva è costituito dagli inibitori della fosfodiesterasi III. La conseguenza è un aumento dell'AMPciclico e quindi del Ca^{2+} disponibile nelle cellule per la contrattilità. Questi farmaci oltre ad un incremento della contrattilità del muscolo miocardico causano una vasodilatazione dei distretti arteriosi e venosi periferici. Il primo in ordine di tempo ad essere impiegato è stato l'amrinone a cui è seguito il milrinone. A differenza degli adrenergici questi possono essere impiegati per periodi più prolungati: la loro reale utilità in cronico è ancora da stabilire e la loro indicazione è ristretta a condizioni di scompenso acuto non altrimenti controllabili.

In conclusione, l'approccio terapeutico al paziente con scompenso cardiaco offre oggi maggiori possibilità di intervenire efficacemente. La contropartita è però la necessità di personalizzare alle cause e/o alle condizioni cliniche del paziente non solo il tipo di farmaco, le dosi da impiegare ma anche il programma terapeutico. I farmaci possono infatti venire usati in successione diversa, associati stabilmente o temporaneamente, variati in funzione della risposta del paziente e dell'evolvere del quadro clinico.

V. INODILATATORI*.

Bibliografia

Bracchetti D., Fulvi M., *Medicina - Riv. EMI*, 1988, **8**, 379-398, *bibl.*
Braunwald E., *Heart Disease*, 1988, Saunders, Philadelphia.
Cleland J. G. F., Dargie M. J., Hodsman G. P. *et al.*, *Br. Heart J.*, 1984, **52**, 530.
Dal Palù C., Trevi G. P., *L'insufficienza cardiaca e lo scompenso*, in Beretta Anguissola A., *Trattato delle malattie cardiovascolari*, 1987, UTET, Torino.
Hurst J. W., *Il Cuore*, 1988, McGraw-Hill, Milano.
Ikram H., Chan W., Espiner E. A., Nicholls M. G., *Clin. Sci.*, 1980, **59**, 443.
Magnani B., *Cardiologia*, 1986, UTET, Torino.
Massie B. M., Kramer B. L., Topic N., *Am. J. Cardiol.*, 1984, **53**, 1316.
Sharpe D. N., Murphy J., Coxon R., Hannan S. F., *Circulation*, 1984, **70**, 271.
Smith T. W., *N. Engl. J. Med.*, 1988, **318**, 358.
The Consensus Trial Study Group, *N. Engl. J. Med.*, 1987, **316**, 1429.
Weber K. T., Gill S. K., Janicki J. S. *et al.*, *Drugs*, 1987, **33**, 503.

ETTORE AMBROSIONI E DANIELE BRACCHETTI

CUORE POLMONARE (IV, 1901)

SOMMARIO

INTRODUZIONE

Definizione

Secondo l'OMS il *c. polmonare cronico* viene definito come ipertrofia del ventricolo destro, con grado variabile di dilatazione, secondaria a ipertensione polmonare, qualora questa sia causata da anormalità funzionali o anatomiche che interessino il parenchima polmonare e/o il tratto vascolare compreso tra l'origine dell'arteria polmonare e l'ingresso delle vene nell'atrio sinistro.

Il *c. polmonare acuto* è, invece, definito come l'insorgenza acuta di insufficienza e dilatazione ventricolare destre, in risposta a un aumento di pressione arteriosa polmonare provocato da fattori scatenanti, agenti nei limiti anatomici sopra precisati.

Il c. polmonare cronico corrisponde a una varietà di meccanismi patogenetici e di condizioni cliniche molto diversi tra di loro; il c. polmonare acuto è spesso, anche se non universalmente, provocato da un'embolia polmonare massiva. La definizione esclude tutte le situazioni nelle quali le anormalità emodinamiche polmonari siano conseguenti, o associate fin dall'inizio, a patologia del miocardio e delle valvole cardiache.

Interazioni tra emodinamica polmonare e funzione respiratoria

La circolazione polmonare presenta, rispetto a quella sistemica, aspetti morfologici peculiari in grado di spiegare le principali caratteristiche funzionali di questo settore.

Le arterie polmonari vengono classificate in: elastiche, muscolari, parzialmente muscolari e non muscolari.

Le prime, di diametro superiore a 2 mm, hanno, nell'ambito della tunica media, almeno 5 lamine elastiche; le seconde, di diametro compreso tra 1 e 2 mm, presentano un minor numero di lamine elastiche e contengono uno strato muscolare continuo, seppure molto più sottile di quello osservato nei vasi sistemici di calibro eguale.

Le arterie muscolari (propriamente dette e parziali) sono sede dei fenomeni vasomotori che sono alla base degli adattamenti di resistenza e della ridistribuzione del flusso ematico nel polmone.

Le arterie che accompagnano i dotti alveolari e i bronchioli respiratori sono, almeno in parte, muscolari: ciò spiega come queste strutture possano, per la loro diretta esposizione alle pressioni alveolari dei gas, essere sensibili alle variazioni di queste ultime. Inoltre, il tessuto muscolare si dispone, lungo le ramificazioni vasali di vario ordine, come un sincizio anatomofunzionale, tale che uno stimolo applicato sull'arteria con il minimo grado di muscolarizzazione è in grado di provocare reazioni vasomotorie anche nei vasi più prossimali dotati di una struttura muscolare più abbondante e organizzata.

La ramificazione arteriosa è maggiore di quella bronchiale: a livello dei bronchioli respiratori la superficie trasversale delle arterie è di 400 cm^2 a fronte dei 280 cm^2 delle vie aeree.

Gran parte della caduta di pressione è concentrata nei piccoli vasi, in contrasto con una distribuzione più uniforme di resistenza al flusso d'aria nei bronchi. Questi fatti dimostrano che il controllo dell'equilibrio tra ventilazione e flusso all'interno di una singola unità respiratoria è assicurato maggiormente da adattamenti circolatori, piuttosto che da variazioni di ventilazione.

Una differenza sostanziale tra circolazione sistemica e circolazione polmonare è rappresentata dallo scarso rilievo anatomico e funzionale che ha in questa l'innervazione adrenergica e vagale. Una parete muscolare relativamente sottile e scarsamente innervata spiega perché la costrizione dei vasi di resistenza, da sola, non possa provocare un c. polmonare acuto senza la concomitanza di un'ostruzione meccanica e, inoltre, ci fa comprendere come, nel c. polmonare cronico, il mantenimento di elevati regimi pressori richieda profonde modificazioni della parete vasale (proliferazione di tessuto muscolare neoformato e fenomeni ostruttivo-obliterativi).

L'aumento di flusso nel circolo polmonare è possibile, in condizioni di invarianza della vasocostrizione dei piccoli vasi, senza elevazione di pressione a causa di una riduzione di resistenza ottenuta con i meccanismi di reclutamento e distensione. Il primo consiste nell'apertura di vasi che sono utilizzati solo al di sopra di un punto critico di pressione, e interessa sia le arteriole che i capillari localizzati nell'interstizio alveolare.

La distensione è dimostrabile nei piccoli vasi ed è peculiare del circolo polmonare, essendo impossibile nella circolazione sistemica a causa della più elevata e più costante pressione interstiziale extravascolare.

La relazione tra pressione e flusso non è lineare nel circolo polmonare, ma iperbolica, il che significa che, entro certi limiti di incremento del flusso, gli adattamenti emodinamici sopra riferiti attenuano fortemente l'aumento di pressione.

Poiché le resistenze vascolari sono di solito calcolate dal rapporto tra pressione arteriosa polmonare (previa sottrazione della pressione capillare) e portata cardiaca, è opportuno non dare per scontato che qualsiasi diminuzione delle resistenze sia espressione di una riduzione del tono vascolare, potendo il flusso subire un'elevazione superiore a quella della pressione con un meccanismo passivo di reclutamento e/o distensione.

Nel polmone di un soggetto in posizione eretta le pressioni intravascolari – arteriosa e venosa – aumentano progressivamente in direzione apicobasale, mentre la pressione alveolare rimane costante.

Ciò è alla base del *modello di West e Permutt*, per il quale è possibile rappresentare la distribuzione del flusso di sangue polmonare nelle 3 seguenti zone ideali.

1) *Zona I, apicale*, nella quale il flusso, a riposo, è minimo, o perfino nullo, in quanto la pressione alveolare è superiore a quella arteriosa.

In pratica non esiste una zona I in condizioni normali, ma essa può essere presente in situazioni patologiche, per una diminuzione della pressione arteriosa polmonare (shock) e/o per un aumento di quella alveolare (broncopneumopatie ostruttive).

2) *Zona II, intermedia*, nella quale il flusso è determinato dal gradiente arteriosoalveolare, dal momento che la pressione alveolare è inferiore a quella arteriosa, ma superiore a quella venosa.

3) *Zona III, basale*, nella quale il gradiente propulsivo aumenta ulteriormente assicurando il livello massimo di flusso, dal momento che quel gradiente è dovuto alla differenza tra pressione arteriosa e pressione venosa, che sono ora entrambe superiori a quella alveolare.

È possibile, inoltre, identificare una zona IV, in posizione più declive, nella quale il flusso tende a diminuire malgrado che i rapporti tra pressioni intravascolari e alveolare siano sostanzialmente gli stessi che vigono a livello della zona III. La riduzione del flusso è spiegata dal fatto che, alle porzioni estreme delle basi polmonari, il controllo delle resistenze passa ai vasi extralveolari non più soggetti alla pressione alveolare, ma sottoposti a quella interstiziale, che aumenta progressivamente andando verso il basso, soprattutto a bassi volumi polmonari e in presenza di edema interstiziale.

La ventilazione è anch'essa distribuita secondo un gradiente apicobasale in modo parallelo alla perfusione, ma quando il volume polmonare scende al di sotto della capacità funzionale residua si raggiunge un punto (volume di chiusura) al quale il flusso aereo si arresta, per collasso delle piccole vie (inferiori a 2 mm), nelle zone più declivi del polmone e viene, quindi, dirottato verso le porzioni localizzate superiormente.

In condizioni patologiche (broncopneumopatie ostruttive) il volume di chiusura può essere superiore alla capacità funzionale residua.

Le variazioni regionali del rapporto ventilazione/perfusione ($\dot{V}_A/\dot{Q}_P$) sono una delle cause principali di anormalità degli scambi gassosi e di ipossiemia.

I due casi estremi sono, rispettivamente, una ventilazione assente in aree polmonari normalmente perfuse ($\dot{V}_A/\dot{Q}_P = 0$) e un arresto del flusso in zone normalmente ventilate ($\dot{V}_A/\dot{Q}_P$ = infinito).

L'effetto di una diminuzione del rapporto $\dot{V}_A/\dot{Q}_P$ è del tutto uguale a quello provocato dal mescolamento di sangue venoso e arterioso, per cui può essere quantificato dall'equivalente quota di *shunt* in grado di provocare lo stesso effetto sulle pressioni parziali dei gas nel sangue arterioso.

La misura di tale quota, denominata commistione venosa, è di solito, nei soggetti normali, attorno al 2-3% della portata cardiaca e varia parallelamente a un altro parametro, la differenza alveoloarteriosa in O_2 (D [A − a] O_2) che è, normalmente, inferiore a 20 mmHg.

La ventilazione in eccesso rispetto alla perfusione, in alcune regioni del polmone, contribuisce alla quota di ventilazione non implicata negli scambi gassosi, la cui entità è espressa in percentuale del totale (normalmente meno del 30%) della ventilazione dello spazio morto fisiologico, comunemente valutato con l'equazione di Bohr.

Le altre cause di ipossiemia sono:

1) *shunt* «anatomico» destro-sinistro;
2) bassa concentrazione di O_2 nell'aria inspirata;
3) deficit di diffusione alveolo-capillare;
4) ipoventilazione alveolare globale.

Quest'ultima si accompagna, invariabilmente, a ipercapnia e può essere espressione, oltre che di anormalità del S.N.C. e della struttura neuromuscolare del torace, anche di gradi estremi di maldistribuzione del rapporto $\dot{V}_A/\dot{Q}_P$ in cui venga meno la possibilità di compensare le aree ipoventilate.

Le pressioni alveolari ed ematiche dei gas esercitano, a loro volta, importanti effetti sul circolo polmonare, principalmente attraverso modificazioni della motilità dei vasi. L'ipossia alveolare è stata da tempo identificata come un potentissimo stimolo vasocostrittore, ma il meccanismo d'azione non è ancora noto.

Sono state formulate diverse ipotesi sul possibile aumento, secondario a ipossia, di sostanze vasocostrittrici o sulla diminuzione di concentrazione di mediatori vasodilatatori (bradikinina), ma nessuna di esse ha ricevuto un supporto sufficiente di risultati sperimentali e/o clinici.

La vasocostrizione ipossica, fenomeno inizialmente funzionale, innesca rapidamente modificazioni della struttura di parete dei piccoli vasi (diametro inferiore a 0,2 mm), caratterizzate da ipertrofia e proliferazione muscolare e da rigonfiamento dell'intima (v. sotto).

La suscettibilità all'ipossia è geneticamente determinata nell'uomo e i soggetti con maggior grado di reattività sono quelli più predisposti al c. polmonare, sempre che si verifichino le condizioni che portano a un'ipossia alveolare (PaO_2 inferiore a 60 mmHg).

L'acidosi è un fattore facilitante la risposta all'ipossia che esercita un'azione vasocostrittrice di grado maggiore o minore a seconda che il pH sia basso o normale; l'ipercapnia interferisce con la vasocostrizione ipossica solo tramite i suoi effetti sul pH.

CUORE POLMONARE ACUTO

Etiopatogenesi e fisiopatologia

L'embolia polmonare massiva è l'evento che più frequentemente causa un c. polmonare acuto in pazienti con circolazione polmonare precedentemente normale.

Un'altra causa, in assenza di anormalità cardiovascolari preesistenti, è la sindrome da *distress* respiratorio dell'adulto (ARDS). In altri casi l'insufficienza ventricolare destra si sovrappone a una situazione clinica, nella quale sono evidenti alcuni aspetti propri del c. polmonare cronico o, quanto meno, quelli riferibili a una pneumopatia con grado variabile di insufficienza respiratoria.

Quest'ultima è semplicemente definita da una ridotta PaO_2, associata o meno a un'aumentata $PaCO_2$.

Episodi di c. polmonare acuto, che si verifichino in presenza di vasocostrizione o di obliterazioni vascolari croniche, possono essere scatenati da infezioni, ipossiemia ingravescente, sovraccarico di liquidi.

Altri esempi sono la vasculite polmonare durante una fase di particolare attività e una rapida infiltrazione di vasi e linfatici da parte di una neoplasia.

La tab. IV include tutte le possibili cause di c. polmonare acuto che possano presentarsi anche in forma cronica. Il modello che meglio rappresenta la fisiopatologia del c. polmonare acuto è l'embolia polmonare massiva.

In questa condizione le alterazioni della funzione cardiovascolare dipendono da:

1) grado di ostruzione del letto vascolare polmonare;

2) anormalità preesistenti della funzione cardiaca e del circolo polmonare;

3) liberazione di mediatori chimici vasoattivi da parte delle piastrine attivate a livello dell'embolo.

In pazienti non cardiopatici il postcarico sul ventricolo destro comincia ad aumentare quando l'ostruzione arteriosa riduce il letto vascolare polmonare effettivo del 25%. Un ventricolo destro precedentemente normale può generare al massimo una pressione sistolica di 40 mmHg prima che la portata cardiaca si riduca, malgrado il compenso assicurato dalla tachicardia e dalla dilatazione. Sotto il profilo fisiopatologico, un c. polmonare acuto è una situazione di portata ridotta (in caso estremo di shock cardiogeno) accompagnata da elevazione della pressione venosa sistemica, senza aumento della pressione venosa polmonare. Peraltro, quest'ultima può subire un certo grado di incremento, a causa della riduzione di *compliance* del ventricolo sinistro, il cui riempimento diastolico risulta compromesso dallo spostamento verso sinistra del setto sotto tensione. In molti modelli sperimentali di c. polmonare acuto, specialmente quelli causati da embolia e ARDS, esiste un'attivazione piastrinica con rilascio di mediatori chimici, quali, ad es., la serotonina e il trombossano A_2. Queste sostanze sono responsabili di broncostenosi e vasocostrizione polmonare e possono anche indurre un aumento cospicuo di permeabilità capillare, cui consegue un edema polmonare non cardiogeno.

Sintomatologia. Esame obiettivo. Diagnosi

Come già detto, un'insufficienza ventricolare destra può comparire nella storia clinica di una pneumopatia con c. polmonare cronico e, dunque, compito del medico è ricercare le informazioni deponenti per una specifica etiologia.

TAB. IV. CLASSIFICAZIONE ETIOLOGICA DEL CUORE POLMONARE

1. Malattie interferenti con il flusso aereo
- a) Broncopneumopatie croniche ostruttive
- b) Fibrosi cistica
- c) Pneumopatie congenite
- d) Pneumopatie infiltrative e granulomatose
  - Fibrosi polmonari idiopatiche
  - Sarcoidosi
  - Pneumoconiosi
  - Sclerodermia
  - Connettivite mista
  - Lupus
  - Artrite reumatoide
  - Polimiosite
  - Granuloma eosinofilo
  - Disseminazione neoplastica
  - Pneumopatie da raggi
- e) Ostruzione delle vie aeree superiori
- f) Resezione polmonare
- g) Malattia delle grandi altezze

2. Malattie interferenti con la dinamica della cassa toracica
- a) Cifoscoliosi
- b) Toracoplastica
- c) Astenia neuromuscolare
- d) Sindromi da apnea notturna
- e) Ipoventilazione idiopatica
- f) Fibrosi pleurica

3. Malattie vascolari polmonari
- a) Ipertensione polmonare primitiva
- b) Ipertensione polmonare tossica (aminorex, droghe e. v.)
- c) Arterite polmonare granulomatosa
- d) Epatopatie
- e) Stenosi polmonare periferica
- f) Anemia drepanocitica
- g) Ipertensione polmonare tromboembolica (tromboembolismo delle grandi arterie, microtrombi)
- h) Schistosomiasi

4. Compressione arterie polmonari
- a) Tumori mediastinici
- b) Aneurismi
- c) Granulomi
- d) Fibrosi

Alcuni sintomi di esordio, inoltre, possono aiutare a porre un sospetto diagnostico ragionevole; per es. la concomitanza di dolore toracico suggerisce un pneumotorace, una polmonite, un'embolia polmonare.

In alcune emergenze, come lo stato asmatico e l'ipoventilazione grave da varie etiologie, predomina l'insufficienza respiratoria acuta progressiva piuttosto che l'insufficienza ventricolare destra.

Una dispnea che insorga in modo subitaneo, seguita dall'obiettività clinica di un c. polmonare, pone immediatamente l'embolia polmonare al primo posto delle ipotesi diagnostiche, ma non bisogna dimenticare che la dispnea improvvisa, soprattutto se non seguita da sovraccarico ventricolare destro, non è, di per sé, affatto specifica di alcuna condizione.

Nell'ARDS è presente una grave insufficienza respiratoria ipossiemica, ma, anche se è prevedibile una rapida elevazione delle resistenze vascolari polmonari, è molto difficile individuare il contributo del c. polmonare acuto alla gravità e progressività della sindrome.

Nel c. polmonare acuto in generale, l'esame obiettivo mette in evidenza i segni caratteristici di un'insufficienza ventricolare destra in tutte le sue fasi di progressione: rin-

forzo della componente polmonare del II tono, toni aggiunti (III e IV) alla apofisi ensiforme, soffio da rigurgito tricuspidale, ipertensione venosa giugulare con onde A giganti o «a cannone» in caso di particolari aritmie (per es., ritmo atriale caotico).

In aggiunta all'obiettività propria delle anormalità emodinamiche, si possono avere reperti specifici dell'etiologia e/o dei fattori scatenanti.

Nell'embolia polmonare massiva e nell'ARDS, ad es., l'iperventilazione è l'espressione clinica della maldistribuzione del rapporto $\dot{V}_A/\dot{Q}_P$, caratterizzata nel primo caso da aumento dello spazio morto fisiologico, nel secondo da prevalente effetto *shunt* o alterazioni miste.

Le alterazioni di laboratorio nel c. polmonare acuto non sono specifiche rispetto all'etiologia, ma sono di grande aiuto nella quantificazione della gravità e nel monitoraggio longitudinale del paziente.

Ad es., le anormalità d'organo, quali l'aumento delle transaminasi, dell'azotemia e della creatininemia, sono genericamente indicative dello stato di ipoperfusione arteriosa o di congestione venosa generalizzata.

Importante e variegato è il risultato dell'emogasometria arteriosa; si può, infatti, avere ipossiemia con ipercapnia e acidosi respiratoria acuta nelle sindromi da ipoventilazione alveolare; ipossiemia e ipocapnia nelle situazioni da maldistribuzione del rapporto $\dot{V}_A/\dot{Q}_P$ di gravità lieve-intermedia; quadri misti di anormalità dell'equilibrio acido-base con alcalosi o acidosi di tipo metabolico, rispettivamente, per impiego di diuretici e per riduzione della portata cardiaca.

Un prelievo di sangue arterioso è sempre opportuno nel c. polmonare acuto.

Passando alla diagnostica strumentale, in gran parte simile a quella più avanti descritta per il c. polmonare cronico, l'ECG estemporaneo, o meglio in qualità di monitoraggio continuo, può mettere in evidenza aritmie di vario tipo e, in particolare, quelle sopraventricolari, fra le quali prevalgono flutter-fibrillazione atriale e ritmo atriale caotico. La comparsa o l'accentuazione di una P polmonare e le modificazioni di asse elettrico del QRS sono un modo non invasivo di seguire le variazioni di pressione nell'ipertensione polmonare acuta. L'insorgenza di un blocco di branca destra e di un *pattern* S_I Q_3 T_3 sono buoni motivi per sollevare il sospetto di un'embolia polmonare.

La radiografia standard del torace ha un ruolo primario nella diagnosi di congestione/edema polmonare e nella valutazione ripetuta delle dimensioni cardiache.

Nelle forme di c. polmonare acuto non accompagnato da enfisema, l'ecocardiogramma non è sottoposto alle ben note limitazioni più oltre segnalate, e la dilatazione ventricolare destra può essere diagnosticata con accuratezza.

Lo strumento più usato per il riconoscimento di un'embolia polmonare è la scintigrafia polmonare perfusionale con macroaggregati, la quale dovrebbe essere associata a quella ventilatoria per incrementarne la specificità.

In caso di c. polmonare acuto e di incertezza scintigrafica sulla diagnosi di embolia, l'angiopneumografia deve essere eseguita al più presto, soprattutto se si prevede il ricorso alla terapia fibrinolitica o a uno degli interventi di interruzione della vena cava inferiore.

Terapia

Quando il c. polmonare acuto si associ a insufficienza respiratoria acuta, la somministrazione di O_2 è una decisione terapeutica prioritaria. Lo scopo è quello di aumentare la disponibilità di ossigeno ai tessuti e di ridurre le resistenze vascolari polmonari.

L'ossigenoterapia (mediante cannule nasali o maschere a concentrazione prefissata) richiede un attento monitoraggio della $PaCO_2$, che può aumentare, in seguito a rimozione dello stimolo ipossico sui chemocettori carotidei e/o ad attenuazione della vasocostrizione protettiva nei distretti con basso rapporto $\dot{V}_A/\dot{Q}_P$.

Se la somministrazione di O_2 si associa a progressivo aumento della $PaCO_2$ o se la PaO_2 non può essere mantenuta al di sopra dei 60 mmHg, malgrado l'ottimizzazione di flusso e concentrazione, è indicata la ventilazione assistita. In tal caso è opportuno minimizzare il tempo di inspirazione rispetto a quello di espirazione e ridurre i volumi correnti preselezionati per prevenire pericolosi incrementi della pressione pleurica, i quali possono opporsi al ritorno venoso, importante per la dilatazione compensatoria del ventricolo destro.

La ventilazione a pressione positiva tele-espiratoria trova la sua applicazione principale nell'edema polmonare (cardiogeno e non cardiogeno), dove non interferisce in modo significativo con la funzione ventricolare sinistra.

La ventilazione ad alta frequenza, tecnologia di ultima generazione, è attualmente sottoposta ad accurata valutazione comparativa con le tecniche precedenti, per quanto attiene agli effetti emodinamici indesiderati.

La terapia farmacologica del c. polmonare acuto è, in gran parte, indirizzata alle cause e al controllo di tutte le funzioni suscettibili di monitoraggio.

L'uso di antibiotici, broncodilatatori, anticoagulanti e fibrinolitici viene approfondito nelle specifiche voci.

È tuttavia opportuno, in questa sede, precisare alcuni aspetti peculiari della *terapia anticoagulante*.

1. *Eparina.* – Deve essere impiegata — e proseguita, mediamente, per 7-10 giorni — al primo segno convincente di embolia polmonare. La dose necessaria dipende dal ritmo (assai variabile) con cui il paziente metabolizza il farmaco: dosi di 1000-1500 unità/ora non sono infrequenti. Per il monitoraggio della terapia si ricorre alla determinazione del tempo di tromboplastina parziale attiva (PTTa), che deve essere allungato di 1,5-2,5 volte il valore basale per ottenere un'azione efficace. L'infusione e. v. continua è preferibile alle iniezioni intermittenti ogni 4 h. In presenza di emorragia l'eparina va immediatamente sospesa ed eventualmente antagonizzata con solfato di protamina. V. EPARINA; EPARINA*.

2. *Anticoagulanti orali.* – L'azione antitrombotica di questi farmaci richiede mediamente 4-5 giorni prima di sortire un effetto terapeuticamente efficace. In questo intervallo di tempo è necessario proseguire la terapia con eparina. Il monitoraggio di questa terapia viene effettuato mediante determinazione del tempo di protrombina. Dopo un episodio tromboembolico, a seconda del persistere o meno delle condizioni predisponenti, la terapia anticoagulante orale con warfarin (v.) deve essere proseguita per 4-6 mesi. In presenza di episodi emorragici è generalmente sufficiente la somministrazione di Vit. K.

3. *Fibrinolitici.* – Gli agenti fibrinolitici dissolvono la matrice di fibrina e sono pertanto utili nella terapia (e nella prevenzione) della tromboembolia. Sono disponibili due attivatori del plasminogeno: la *streptochinasi* (derivata dagli streptococchi beta-emolitici) e la *urochinasi* (purificata dall'urina umana o da cellule renali umane in coltura) il cui principale problema pratico è costituito dal costo molto elevato.

La streptochinasi è antigenica e pertanto può essere neutralizzata da anticorpi di precedenti infezioni streptococciche; ciò comporta che, spesso, sono necessarie dosi molto elevate del farmaco. La somministrazione usuale del farmaco è per infusione endovenosa continua (per 12-24 h) dopo una iniziale dose di carico. Il monitoraggio della terapia avviene mediante ricerca, nel sangue, dei prodotti di degradazione della fibrina, della determinazione del tempo di trombina (che deve essere allungato a valori 2-3 volte il normale) o mediante determinazione del fibrinogeno plasmatico (che deve essere almeno dimezzato). L'attività fibrinolitica può essere antagonista mediante somministrazione di acido ε-aminocaproico. La terapia fibrinolitica è controindicata nei primi 7-10 giorni dopo un intervento chirurgico.

Nei due più importanti studi controllati eseguiti (ad opera del National Hearth, Lung and Blood Institute, USA) urochinasi (per

12-24 h) e streptochinasi (per 12 h) hanno mostrato effetti equivalenti: maggiore risoluzione degli emboli polmonari a 24 h rispetto al gruppo di controllo trattato con eparina. È importante un inizio precoce della terapia: se questa viene iniziata una settimana dopo l'episodio di embolia i vantaggi rispetto all'eparina si annullano. La principale indicazione di questa terapia — che realizza una vera e propria «embolectomia medica» — è costituita dalla embolia massiva.

In anni recenti un agente fibrinolitico che ha destato notevole interesse è costituito dall'*attivatore del plasminogeno tessutale* (tPA: ottenuto dai batteri mediante tecniche di ingegneria genetica DNA-ricombinanti). Questo attivatore induce la conversione del plasminogeno in plasmina a livello della matrice di fibrina del coagulo: è quindi dotato di maggiore efficacia e di minori rischi emorragici. Dimostratosi molto efficace (purché precocemente impiegato) nell'infarto miocardico acuto, l'esperienza nella embolia polmonare è ancora limitata: tuttavia, è prevedibile una efficacia simile.

V. anche: FIBRINOLITICI FARMACI*; STREPTOCHINASI E STREPTODORNASI (XIV, 1414); UROCHINASI (XV, 1308).

Ricordiamo, inoltre, la necessità di correggere le anormalità del metabolismo idrico ed elettrolitico, spesso associate con gravi alterazioni del ritmo.

La terapia dell'acidosi respiratoria acuta si identifica con quella dell'ipoventilazione, e il ricorso alla somministrazione di bicarbonati è riservato ai casi estremi (pH inferiore a 7,20), dal momento che essi possono portare a depressione del respiro e della portata cardiaca. Molta cautela è richiesta nel dosaggio dei farmaci impiegati: ad es., aminofillina e digossina possono facilmente raggiungere livelli tossici di concentrazione plasmatica in pazienti con congestione epatica e ipoperfusione renale.

L'impiego di farmaci vasodilatatori, in particolare di calcioantagonisti (nifedipina), si è rivelato promettente per quanto riguarda la possibilità di ridurre le resistenze vascolari polmonari e di aumentare la portata cardiaca. Tale modalità terapeutica implica un'ossigenoterapia adeguata, per evitare l'ipossiemia conseguente alla rimozione della vasocostrizione delle zone ipoventilate.

CUORE POLMONARE CRONICO

Etiopatogenesi e fisiopatologia

Le cause del c. polmonare cronico sono riportate nella tab. I, ove sono classificate in base alla sede anatomica e al tipo dell'alterazione biologica primaria.

Come già si è detto, la circolazione polmonare è a bassa resistenza ed è dotata di un'ampia riserva costituita dalla capacità di distensione e reclutamento di vasi, per cui uno stato ipertensivo significativo e persistente può verificarsi solo in presenza di una notevole riduzione del letto vascolare polmonare effettivo.

La riduzione anatomica dei vasi non è l'unico fattore, come si deduce dall'osservazione che, nell'enfisema, dove la distruzione dei capillari è marcata e diffusa, il c. polmonare è una complicanza tardiva. Nella patogenesi dell'ipertensione polmonare è necessario includere la vasocostrizione arteriosa dovuta a ipossia alveolare, l'aumento di viscosità ematica secondario a poliglobulia, effetto anch'essa dell'ipossia, l'aumento del flusso ematico e le modificazioni interessanti le arteriole e il microcircolo, sede di processi obliterativi progressivi.

L'ispessimento dell'intima è, al tempo stesso, causa e conseguenza dell'ipertensione polmonare; la necrosi fibrinoide della parete vasale, l'infiltrazione parvicellulare e i microtrombi possono rappresentare reperti patologici tardivi indipendenti dall'etiologia, ma sono più frequentemente rinvenuti nella forma di c. polmonare secondario a fibrosi interstiziale, vasculite e ipertensione primitiva.

Il cosiddetto rimodellamento dei vasi arteriosi polmonari, esposti all'ipossia alveolare, è caratterizzato da ipertrofia muscolare della media e dall'estensione del tessuto muscolare a vasi molto piccoli. Sperimentalmente è stato dimostrato che il rimodellamento è solo parzialmente reversibile dopo interruzione dello stimolo ipossico. Inoltre, quest'ultimo ha un effetto emodinamico molto più rapido e importante quando si applichi su un letto vascolare già rimodellato. Il ruolo della poliglobulia è stato studiato sperimentalmente ed è stato osservato che l'aumento delle resistenze polmonari può essere attribuito parzialmente alla iperviscosità, sia nel periodo di esposizione all'ipossia che durante il recupero da essa.

In clinica, il c. polmonare cronico è il risultato di una complessa interazione tra i fattori sopra ricordati; inizialmente la pressione arteriosa polmonare è normale a riposo, ma la riserva funzionale si esaurisce rapidamente durante l'attività fisica, che provoca un'ipertensione polmonare transitoria, espressione dell'incapacità di un letto vascolare ristretto di accogliere l'incremento di portata cardiaca. Anche un'accentuazione dell'ipossia alveolare per qualsiasi motivo può bruscamente innalzare le resistenze vascolari polmonari.

Il postcarico sul ventricolo destro è aumentato nell'ipertensione polmonare ed è approssimato, a ogni istante della sistole, dallo «stress circonferenziale sistolico», calcolato dalla formula seguente:

$$\frac{P \times R}{2S}$$

dove P = pressione intraventricolare, R = raggio della cavità interna e S = spessore del miocardio.

L'ipertrofia che si sviluppa in seguito all'aumento del postcarico è un meccanismo di contenimento di quest'ultimo, dal momento che l'ispessimento della parete ventricolare controbilancia l'incremento di pressione sistolica, almeno fino a quando non si verifichi una dilatazione importante.

Gli indici di prestazione del ventricolo destro (frazione di eiezione, pressione telediastolica e pressione atriale media) sono inizialmente normali, anche quando la pressione polmonare tende a essere alta a riposo, ma piccoli incrementi di resistenze vascolari polmonari sono sufficienti a indurre una diminuzione della frazione di eiezione, accompagnata da dilatazione del ventricolo destro.

L'emodinamica del c. polmonare può anche essere influenzata dalla congestione venosa e dall'edema interstiziale del polmone, che provocano anormalità della meccanica respiratoria e degli scambi gassosi. D'altra parte, nella storia naturale del c. polmonare non è raro osservare una compromissione della funzione ventricolare sinistra alla quale consegue un'esacerbazione dell'ipossiemia e dell'ipertensione polmonare. Molto si è discusso sulle modalità del coinvolgimento del ventricolo sinistro; le spiegazioni basate sulla contiguità delle fibre muscolari da un ventricolo all'altro, sull'effetto meccanico del setto, e sugli effetti deleteri dell'ipossia sul c. *in toto* non sono attualmente ritenute convincenti e l'associazione con cardiopatie indipendenti (coronaropatia) è considerata necessaria perché vi sia una concomitante insufficienza del ventricolo sinistro.

Sintomatologia e obiettività clinica

L'anamnesi dei pazienti con c. polmonare fornisce informazioni in merito alla malattia di base; sintomi di insorgenza dell'ipertensione polmonare, seguita, in prosieguo di tempo, da ipertrofia ventricolare destra e da insufficienza cardiaca, intermittente o persistente, possono essere del tutto aspecifici.

La dispnea è presente in pazienti con broncopneumopatia cronica molto prima delle complicanze cardiovascolari e può manifestarsi come dispnea lentamente evolutiva o in forma accessionale quando sia espressione di broncostenosi e di broncostruzione legata a ritenzione di secrezioni bronchiali e/o a inefficacia della tosse durante una riacutizzazione bronchitica. In questo caso, il problema principale è la diagnosi differenziale con l'insufficienza ventricolare sinistra acuta, peraltro relativamente comune anche nel c. polmonare.

Inoltre, una dispnea insorgente con attività fisiche progressivamente più basse può rappresentare la modalità di esordio di un'ipertensione polmonare tromboembolica cronica o primitiva e, in tal caso, non è influenzabile dall'ossigenoterapia, ed è strettamente correlata con le elevate resistenze vascolari polmonari e con la riduzione della portata cardiaca.

La sincope, legata allo sforzo, è un'evenienza riportata più volte nell'ipertensione polmonare grave, ma è comune anche nella bronchite cronica dove si verifica generalmente durante una crisi di tosse. Cause accessorie di sincope (o presincope) sono anche le aritmie ipercinetiche e/o i difetti di conduzione atrioventricolare, occasionalmente riscontrati nei pazienti con c. polmonare.

Il dolore precordiale, spesso indistinguibile dall'angina tipica di cardiopatia ischemica, viene attribuito all'ischemia da discrepanza tra massa muscolare del ventricolo destro aumentata e flusso coronarico costretto a rimanere entro i limiti della norma.

Il sintomo è stato anche attribuito alla dilatazione e distensione del tronco principale dell'arteria polmonare.

Il dolore toracico non è particolarmente frequente nell'ipertensione polmonare ipossica, mentre lo è in quelle condizioni patologiche in cui si raggiungono valori pressori molto elevati nel circolo polmonare (tipo primitivo e tromboembolico).

L'emoftoe rappresenta, nella cardiopatia polmonare, un evento provocato da una molteplicità di cause ed è, quindi, particolarmente fuorviante: è spesso in relazione con la variante emorragica della bronchite cronica senza alcun rapporto con le anormalità del circolo polmonare, altre volte, in associazione con tachipnea e sincope, dipende da un episodio di embolia polmonare, che può accadere anche in forme di ipertensione diverse da quella tromboembolica.

Nei casi estremi di ipertensione polmonare primitiva l'emoftoe è provocata da rottura di capillari e arteriole esposte a una pressione sproporzionata alle capacità di resistenza delle pareti vasali.

Altri sintomi meno comuni vanno ricercati con insistenza, potendo essere l'unico indizio della pneumopatia di base; citiamo, fra gli altri, la cefalea gravativa presente al risveglio del paziente con ipercapnia notturna e il fenomeno di Raynaud, associato a ipertensione polmonare primitiva.

Con la comparsa di scompenso cardiaco congestizio, prevalenti, fra i disturbi riferiti dal paziente, sono quelli di congestione venosa sistemica, come il dolore gravativo all'ipocondrio destro, l'astenia, i disturbi dispeptici, la nicturia e l'intolleranza allo sforzo.

L'esame obiettivo generale è in grado, spesso, di rendere subito evidenti le cause del c. polmonare; esempi di tale immediatezza sono le deformità toraciche della cifoscoliosi, l'obesità e la sonnolenza delle sindromi da ipoventilazione, le caratteristiche costituzionali delle due classiche forme cliniche di broncopneumopatia cronica ostruttiva: l'enfisema e la bronchite cronica.

La cianosi, segno di capitale importanza nel c. polmonare, può dipendere da numerose cause; essa è, in primo luogo, la conseguenza di una grave insaturazione arteriosa che, nella bronchite cronica, può raggiungere valori del 70-75% durante respirazione di aria.

Altre volte l'aumento di emoglobina ridotta è secondario a uno *shunt* destro-sinistro attraverso un forame ovale pervio, quando la pressione polmonare è superiore a quella sistemica.

Infine, la cianosi è, nella sua forma periferica, causata da una diminuzione della portata cardiaca e, quindi, in tal caso è indizio di grave compromissione del ventricolo destro. L'ippocratismo digitale, mentre è occasionalmente presente nella bronchite cronica e frequente nelle pneumopatie interstiziali, è abbastanza raro nell'ipertensione polmonare primitiva e in quella tromboembolica; la sua presenza deve indurre a un'accurata ricerca di patologie associate, come il cancro del polmone, la cirrosi epatica, una cardiopatia congenita.

Per quanto concerne i segni vitali, la tachicardia a riposo è un reperto di frequente riscontro, indipendentemente dall'etiologia, ed è probabilmente provocata dall'iperattivazione adrenergica innescata dall'ipossia o dalla bassa portata cardiaca, a seconda dei casi.

L'iperventilazione è evidente nell'ipertensione polmonare primitiva, tromboembolica o secondaria a pneumopatie interstiziali, mentre la tachipnea semplice è più caratteristica della bronchite cronica riacutizzata e/o dell'edema interstiziale secondario a una concomitante compromissione del ventricolo sinistro.

La pressione arteriosa sistemica è di solito normale e tende a essere molto bassa in coloro che presentano una marcata diminuzione della portata cardiaca.

Nelle sindromi da apnea ostruttiva notturna è stata riportata un'aumentata incidenza di ipertensione arteriosa sistemica, il che rende conto dell'elevata frequenza di accidenti cerebrovascolari.

L'esame obiettivo dell'apparato cardiovascolare mette in evidenza l'aumento della pressione venosa giugulare con onde A e V prominenti, causate, rispettivamente, dalla riduzione della *compliance* ventricolare destra e dall'insufficienza tricuspidale da sfiancamento dell'ostio valvolare. Non sempre l'ipertensione venosa giugulare indica un'insufficienza del ventricolo destro, potendo essere espressione anche di un'alterata meccanica toracopolmonare.

La palpazione precordiale permette di apprezzare l'impulso sollevante del ventricolo destro lungo la parasternale sinistra, o all'epigastrio in presenza di enfisema.

L'ascoltazione è particolarmente gratificante nel c. polmonare secondario a patologia vascolare primitiva: in queste condizioni, infatti, è più agevole il rilievo di una componente polmonare accentuata del II tono, di un *click* da eiezione sulla polmonare espiratorio e di un soffio da rigurgito polmonare ad alta frequenza, udibile in protodiastole a livello del 2°-3° spazio intercostale sinistro.

Quando presente, un IV tono all'apofisi ensiforme esprime la ridotta distensibilità del ventricolo destro ipertrofico, mentre il III tono è più direttamente correlato con la disfunzione contrattile del miocardio.

La dilatazione ventricolare destra è spesso accompagnata da un soffio pansistolico da rigurgito tricuspidale, udibile all'apofisi ensiforme e accentuato dall'inspirazione.

Alcuni reperti obiettivi di insufficienza ventricolare destra devono essere valutati con senso critico: per es., l'epatomegalia è, a volte, simulata nell'enfisema dall'abbassamento del diaframma; l'edema declive, nell'insufficienza respiratoria cronica ipercapnica, può essere provocato da un aumentato riassorbimento tubulare di sodio in scambio con gli idrogenioni eccedenti.

Diagnosi strumentale

L'ECG non è uno strumento abbastanza specifico e sensibile per la diagnosi di ipertrofia atriale e ventricolare destra (fig. 30), ma il suo significato clinico aumenta in modo soddisfacente quando i reperti da esso ottenuti sono valutati insieme con quelli di altre indagini strumentali.

La tab. V riassume, in modo sintetico, i criteri proposti da vari AA. per la diagnosi di ipertrofia ventricolare destra. La deviazione assiale destra sul piano frontale ha dimostrato di essere un indice sensibile, almeno nell'ambito della broncopneumopatia cronica ostruttiva, ma un limite superiore di normalità fissato a 110°, nella popolazione in generale, conduce a una diminuzione importante della sensibilità, con un miglioramento della specificità.

Il blocco di branca destro incompleto (morfologia RSR' in V_1 con durata del QRS di 0,10-0,11 sec), presente nel 15% dei casi di bronchite cronica, è stato considerato espressione di sovraccarico di volume del ventricolo destro e di ipertrofia della cresta sopraventricolare, la quale, depolarizzandosi tardivamente, è relativamente svincolata dall'influenza dei potenziali ventricolari sinistri.

Modesta è l'incidenza (5%) del blocco di branca destro completo (QRS $\geq$ 0,12 sec) ed è imputabile, per lo più, a una cardiopatia ischemica associata.

I criteri basati sul voltaggio sono inficiati dalla tendenza alla diminuzione dei potenziali quando sia presente anche un enfisema rilevante, ed è per questo che alcuni AA. hanno cominciato a prendere in considerazione il rapporto R/S piuttosto che il valore assoluto di R sulle precordiali destre (tab. V).

Alcune morfologie dell'ECG sono determinate dallo stiramento e verticalizzazione del c. compreso in uno spazio ristretto dai polmoni iperespansi. Esempi di questi particolari aspetti elettrocardiografici sono le profonde onde S in D_1, D_2 e D_3 (S_1 S_2 S_3) e le onde Q, che pongono difficili questioni di diagnosi differenziale con un pregresso infarto miocardico. Un altro reperto significativo è l'appiattimento e, in prosieguo di tempo, l'inversione dell'onda T (D_2, D_3, V_1-V_3) in una percentuale di casi di c. polmonare compresa tra il 10 e il 50%.

L'*indagine radiologica* occupa ancora un ruolo rilevante nella valutazione clinica del paziente con c. polmonare cronico, anche perché può mettere in evidenza segni caratteristici della malattia di base. A quest'ultimo proposito sono di grande rilievo i reperti indicativi di broncopneumopatia cronica ostruttiva, causa principale del c. polmonare, fra i quali segnaliamo i seguenti:

1) iperinflazione polmonare;

2) regioni con vascolarizzazione relativamente scarsa rispetto alle altre;

3) bolle enfisematose.

L'aumento del contenuto aereo polmonare si manifesta con variazioni della radiotrasparenza e con modificazioni di forma e dimensioni.

L'appiattimento del diaframma, l'aumento degli spazi intercostali, la tendenza al decorso orizzontale delle coste, l'ampliamento (più di 4,5 cm) e l'iperdiafania dello spazio retrocardiaco in proiezione laterolaterale sinistra e la verticalizzazione del cuore sono considerati i segni classici di enfisema.

DI DII DIII aVR aVL aVF V1 V2 V3 V4 V5 V6

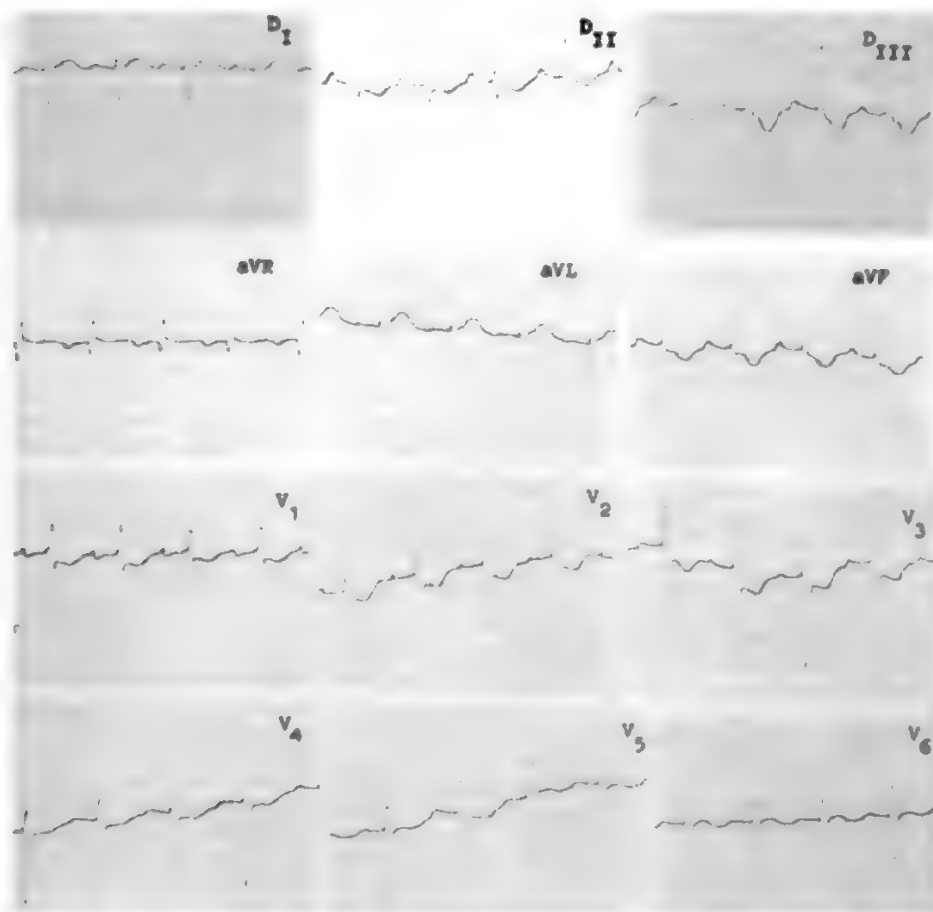



Fig. 30. Tipico tracciato elettrocardiografico di un paziente con c. polmonare cronico. Sono presenti molti dei criteri che soddisfano la diagnosi di ipertrofia ventricolare destra.

TAB. V. PRINCIPALI CRITERI PER LA DIAGNOSI DI IPERTROFIA VENTRICOLARE DESTRA

Tipo di criterio	Sokolow	Milnor	Philips
Asse QRS	Deviazione assiale dx (da + 110° a − 80°)	Deviazione assiale dx (da + 110° a − 90°)	Deviazione assiale dx in cuore ingrandito all'Rx
Durata QRS		≤ 0,12 sec	BBD incompleto con rSR'
Voltaggio in alcune derivazioni	aVR: ■ ≥ 5 mm aVL(I): R ≥ 5 mm + ST ↓ e T neg. aVF(III): R ≥ 5 mm + ST ↓ V_1: R ≥ 7 mm o ■ ≥ 5 mm + ST ↓ e T neg. S ≤ 2 mm R/S ≥ 1 deflessione intrinsecoide da 0,04 a 0,07 V_2: deflessione intrinsecoide da 0,04 a 0,07 R ≥ 5 mm + ST ↓ e T neg. V_3: R ≥ 5 mm + ST ↓ e T neg. (*) V_5: R ≤ 4 mm S ≥ 7mm R/S ≤ 1 (*) V_6: $RV_1 + SV_6 \geq 10{,}5$ mm R/S in V_6 + R/S in V_1 ≤ 0,04	R/S ≥ 1 (R'/S) R ≥ 5 mm (R')	■ > Q o S

(*) V_5 e V_6 si possono considerare intercambiabili per la verifica dei criteri.

Quando la causa dell'ipertensione polmonare sia una malattia parenchimale, si osserva un'equalizzazione «radiologica» del flusso ematico tra regioni apicali e basali, a causa del superamento della pressione critica di apertura dei piccoli vasi localizzati nelle zone superiori del polmone, che, in condizioni normali, sono sottoutilizzati o del tutto collassati. Altre volte il flusso ematico può essere ridistribuito completamente e si può avere un incremento del numero e delle dimensioni dei vasi apicali. Ciò può avvenire per distruzione o rarefazione dei vasi localizzati nelle zone più declivi del polmone, come è regola per l'enfisema da deficit di alfa-1 antitripsina e come è frequente nell'ipertensione polmonare tromboembolica. Diverso è il quadro radiologico della vascolarizzazione polmonare in quelle condizioni cliniche in cui un'estrema e generalizzata vasocostrizione è preminente (ipertensione polmonare primitiva, ipoventilazione, senza patologia parenchimale, con ipossia alveolare uniforme, etc.). L'oligoemia è, allora, marcata senza differenze apprezzabili tra apici e basi.

In contrasto con l'assottigliamento dei piccoli vasi, l'aumento di pressione causa una dilatazione dell'arteria polmonare e dei suoi due rami principali.

La dilatazione del ventricolo e quella dell'atrio di destra sono evidenziabili, rispettivamente, con la proiezione radiologica laterolaterale sinistra (riempimento dello spazio retrosternale da parte del cono di efflusso del ventricolo, disposto anteriormente) e con la standard posteroanteriore (prominenza del 2° arco di destra, costituito dall'atrio).

Quando la dilatazione del ventricolo destro è marcata, anche l'ombra cardiaca in posteroanteriore risulta aumentata, ma solo la proiezione laterolaterale permette la differenziazione da una dilatazione ventricolare sinistra.

La radiografia del torace è utile anche nell'insufficienza ventricolare destra conclamata e può dimostrare una certa prominenza della vena cava superiore e dell'azygos, come anche la presenza di versamento pleurico bilaterale.

Il coinvolgimento del ventricolo sinistro può aggiungere ai reperti suddetti quelli tipici della dilatazione ventricolare sinistra, della congestione venosa e dell'edema interstiziale o alveolare. Occorre tenere presente che l'accumulo di liquido nell'interstizio in un paziente già affetto da enfisema, può simulare un'interstiziopatia con il *pattern* ad alveare (*honeycomb*), quadro radiologico presente anche con una intercorrente polmonite lobulare diffusa («broncopolmonite»).

L'*ecocardiografia* (mono- e bidimensionale) è stata utilizzata, nell'ipertensione polmonare, per individuare le caratteristiche anormalità di movimento della valvola polmonare e per ottenere misure delle dimensioni endocavitarie e dello spessore parietale del ventricolo destro (fig. 31). La percentuale di successo nel reperimento di immagini nitide della valvola polmonare, con l'ecocardiografia monodimensionale, varia tra il 10 e il 70%, essendo molto vicina ai limiti inferiori nella broncopneumopatia cronica ostruttiva.

Ugualmente critica, in questo sottogruppo, è l'individuazione dell'epicardio e dell'endocardio, necessaria per la diagnosi di ipertrofia e dilatazione. L'ecocardiografia bidimensionale, anche con l'approccio sottocostale, non ha portato a una rappresentazione significativamente migliore delle cavità cardiache di destra.

Le tecniche radioisotopiche hanno rappresentato un progresso per la diagnosi di cuore polmonare e per seguire, in modo riproducibile, le variazioni di funzione sistolica del ventricolo destro. Per quanto riguarda il primo aspetto, la *scintigrafia perfusoria con* ^{201}Tl, che di norma non permette la visualizzazione del ventricolo destro, lo rende evidente solo quando la parete muscolare è ispessita (fig. 32).

L'*angioscintigrafia con* ^{99m}Tc, legato *in vivo* ai globuli rossi, consente di misurare la frazione di eiezione ventricolare destra, la quale dipende dal postcarico, oltre che dallo stato contrattile, e può essere, quindi, impiegata per valutare l'efficacia dei farmaci vasodilatatori.

Fig. 31. Ecocardiografia bidimensionale in un paziente con c. polmonare cronico; è presente ipertrofia-dilatazione dell'atrio e ventricolo di destra.

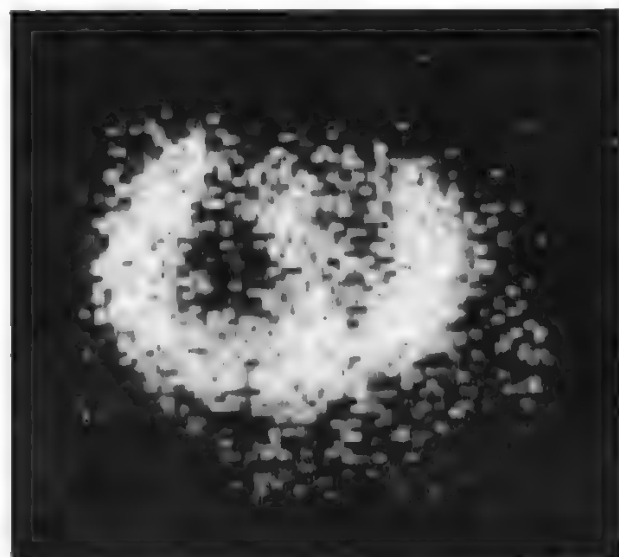



Fig. 32. In un paziente con c. polmonare cronico la scintigrafia perfusionale con ^{201}Tl consente di evidenziare il ventricolo destro ipertrofico.

Lo *studio emodinamico invasivo*, con cateterismo destro e misura delle pressioni intravascolari e della portata cardiaca, viene riservato, nel c. polmonare, solo a pazienti con malattia rapidamente evolutiva (forma primitiva di ipertensione), nei quali i tentativi terapeutici con nuovi farmaci vasodilatatori vengono sottoposti a test sequenziali.

Negli ultimi anni la valutazione funzionale dell'ipertensione polmonare si è arricchita del *test da sforzo cardiorespiratorio*, il quale consiste nel monitoraggio respiro per respiro (o, comunque, a intervalli brevi), del consumo di ossigeno e della produzione di anidride carbonica. I parametri utilizzati sono i seguenti.

1) Consumo massimo di O_2 e soglia anaerobica, che esprimono la capacità di adeguamento del ventricolo destro all'aumentata richiesta metabolica dei muscoli.

2) Rapporto tra spazio morto respiratorio e volume corrente e differenza alveoloarteriosa in O_2, che consentono la rilevazione delle anormalità distributive del rapporto $\dot{V}_A/\dot{Q}_P$, durante l'attività fisica.

La valutazione cardiorespiratoria sotto sforzo non sostituisce, ma integra, lo studio a riposo della meccanica respiratoria e le determinazioni emogasometriche su sangue arterioso.

Terapia e prognosi

Nella terapia farmacologica del c. polmonare cronico secondario a broncopneumopatia cronica ostruttiva, i teofillinici hanno un ruolo basilare, dal momento che sono in grado di migliorare gli scambi gassosi con molteplici meccanismi, quali la broncodilatazione, una più elevata clearance mucociliare e una più efficace contrazione del diaframma.

L'*aminofillina* esercita, inoltre, effetti cardiovascolari, riducendo entrambe le pressioni telediastoliche ventricolari e aumentando la portata cardiaca.

Anche i *β_2-agonisti*, impiegati per lo più come broncodilatatori, sono utili nella terapia del c. polmonare in scompenso per la loro azione vasodilatatrice e inotropopositiva. Con queste due categorie di farmaci esiste, peraltro, il rischio di tachicardia e di aritmie che possono accentuare l'instabilità elettrica già presente spontaneamente.

Il ruolo della *digitale* nel c. polmonare con ritmo sinusale è stato ampliamente rivisitato; è emerso con chiarezza che i glicosidi cardioattivi possono esercitare un'azione vasocostrittrice polmonare, si accompagnano a un elevato rischio di tossicità e sono spesso associati con aritmie sopraventricolari (ritmo atriale caotico) frequenti nelle broncopneumopatie ostruttive.

L'opinione più accreditata è che la digitale possa avere un ruolo nel c. polmonare solo in corso di fibrillazione atriale e/o di insufficienza combinata dei ventricoli destro e sinistro, mentre il rapporto rischi/benefici sarebbe sfavorevole in caso di compromissione isolata del ventricolo destro.

I *diuretici* devono essere usati con cautela: il ventricolo destro, infatti, è molto sensibile alla caduta rapida del precarico, responsabile di una diminuzione di gettata sistolica.

Inoltre i pazienti ipercapnici tollerano male l'alcalosi metabolica iatrogena, che si aggiunge al compensatorio aumento di riassorbimento dei bicarbonati indotto dalla ipercapnia stessa.

I diuretici vanno incoraggiati quando il c. polmonare sia associato a congestione venosa con edema polmonare interstiziale, mentre negli altri casi il dosaggio deve essere continuamente ridiscusso e la terapia dell'insufficienza respiratoria deve essere ottimizzata in quanto può provocare ritenzione idrosalina anche in assenza di disfunzione ventricolare destra.

Negli ultimi anni numerosi studi (acuti e a lungo termine) hanno riguardato l'impiego dei *vasodilatatori* nella ipertensione e nel c. polmonare di varia etiologia.

I farmaci che hanno dimostrato un'efficacia maggiore sono, in generale, quelli con maggiore attività sui vasi arteriosi e, in particolare, i calcioantagonisti appartenenti al gruppo dei derivati delle diidropiridine (nifedipina, nicardipina, etc.).

La disparità dei risultati ottenuti può essere parzialmente spiegata dalla grande variabilità spontanea del livello di ipertensione e delle resistenze vascolari polmonari.

Gli svantaggi potenziali della terapia vasodilatatrice sono i seguenti.

1) Accentuazione dell'ipossiemia per rimozione della vasocostrizione nelle zone polmonari con più alto grado di ipoventilazione.

2) Prevalenza della vasodilatazione a livello della circolazione arteriosa sistemica con il rischio di grave ipotensione, soprattutto nell'ipertensione polmonare irreversibile (resistenze polmonari «rigide»).

3) Venodilatazione sistemica con riduzione del ritorno venoso.

Il farmaco vasodilatatore ideale è quello che riduce le resistenze vascolari polmonari a fronte di un aumento della portata cardiaca e di un'invarianza o decremento del rapporto tra resistenze vascolari polmonari e sistemiche.

In seguito alla pubblicazione di due sperimentazioni cliniche controllate (rispettivamente: British Medical Council e Nocturnal Oxygen Therapy) l'*ossigenoterapia domiciliare continua a basso flusso* del c. polmonare a genesi ipossica ha avuto un notevole impulso.

I pazienti candidati a questo tipo di trattamento devono rispondere ai seguenti criteri.

1) PaO_2 inferiore a 55 mmHg durante respirazione di aria.

2) Ematocrito superiore a 55%.

3) Presenza di edema declive.

4) Onda P di tipo polmonare all'ECG.

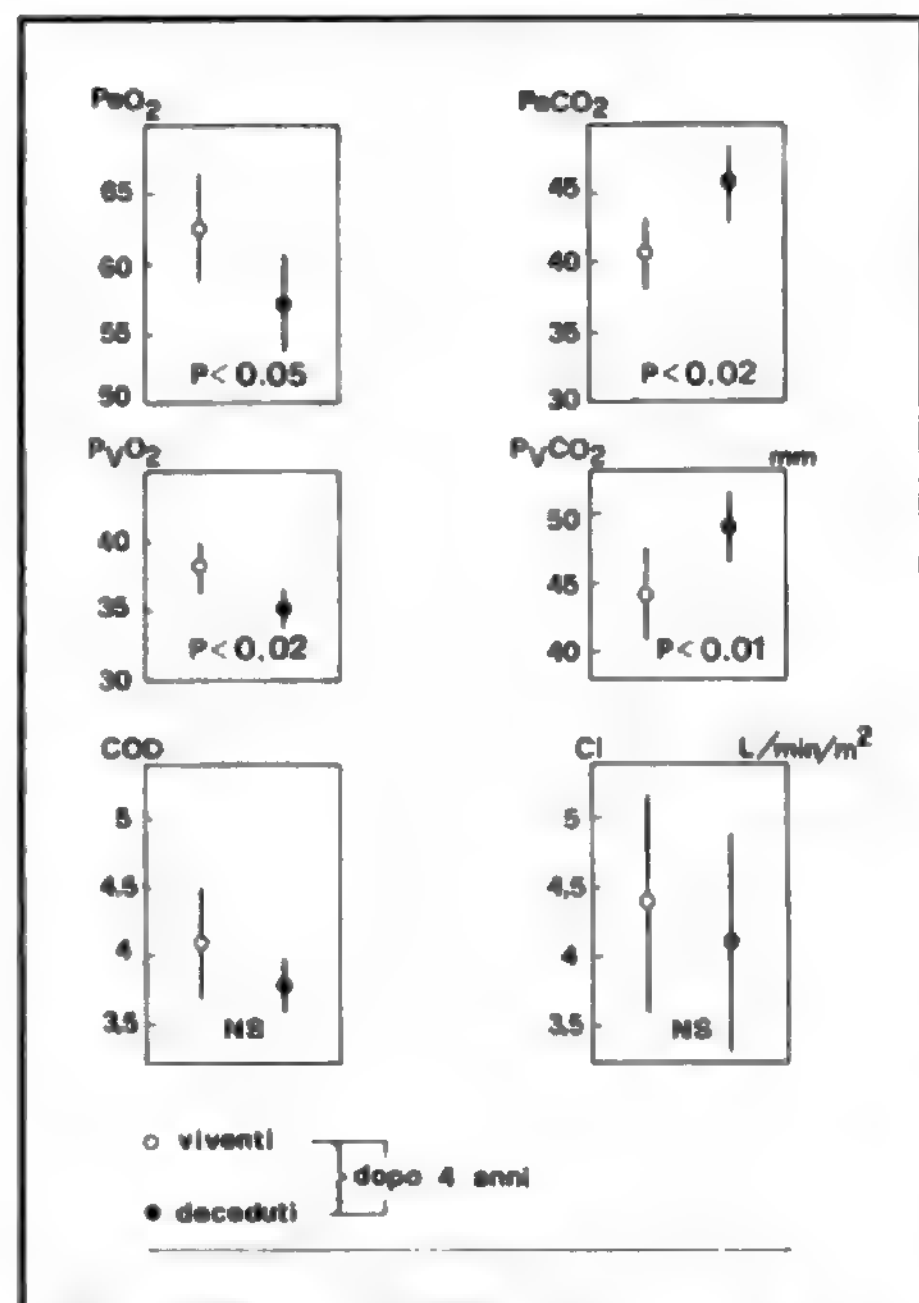



Fig. 33. La prognosi del c. polmonare cronico dipende da una adeguata ossigenazione tessutale (Kawakami *et al.*, 1983). PaO_2, $PaCO_2$: pressioni parziali di ossigeno ed anidride carbonica nel sangue arterioso. P_V-O_2, P_V-CO_2: pressioni parziali degli stessi gas nel sangue venoso misto (centrale). COD: coefficiente di rilascio dell'ossigeno; CI: indice cardiaco.

Due criteri aggiuntivi sono la riduzione di almeno 5 mmHg della pressione arteriosa polmonare e/o il raggiungimento di un consumo di O_2 pari a 6,5 ml/min/kg durante sforzo incrementale eseguito dopo 24 h di ossigenoterapia al 28%. La somministrazione di O_2 dovrebbe durare almeno 15-18 h ogni giorno e dovrebbe includere il periodo di sonno notturno, durante il quale si verifica un aggravamento dell'ipossiemia con il rischio di aritmie complesse, morte improvvisa e aggravamento del sovraccarico ventricolare destro.

Più controverso è l'impiego dell'ossigenoterapia nella ipertensione polmonare non ipossica; la decisione in merito può essere adottata sulla base della risposta della vasocostrizione polmonare alla somministrazione acuta di O_2 nei pazienti sottoposti a cateterismo destro.

All'ossigenoterapia si associa, nel c. polmonare cronico ipossico, il *salasso* (emodiluizione isovolumetrica) periodico, allo scopo di ridurre la viscosità e le resistenze vascolari polmonari.

L'obiettivo terapeutico è un ematocrito del 50%, dato che questo valore rappresenta un compromesso soddisfacente tra i benefici emodinamici e la diminuzione di trasporto dell'O_2 da parte del sangue.

Per quanto concerne la *terapia anticoagulante cronica* (warfarin o eparina sottocutanea), essa è ovviamente indicata nell'ipertensione polmonare tromboembolica e, secondo alcuni, nell'ipertensione polmonare primitiva, nella quale indurrebbe un aumento di sopravvivenza.

Nelle altre situazioni come, ad es., nel c. polmonare secondario a broncopneumopatia cronica ostruttiva, gli anticoagulanti vanno considerati solo in presenza di una dimostrazione certa di fenomeni tromboembolici o quando un deterioramento progressivo si accompagni a un alto indice di sospetto di flebotrombosi prossimale degli arti inferiori e/o embolia polmonare.

Per quanto concerne la *prognosi* del c. polmonare secondario a broncopneumopatia, è stato recentemente dimostrato che essa dipende non solamente dalla vasocostrizione arteriosa, ma anche e soprattutto dall'esistenza di un'effettiva ipossia tessutale, rappresentata dal grado di diminuzione della pressione parziale di O_2 nel sangue venoso misto dell'arteria polmonare (fig. 33).

Gli studi riguardanti i farmaci vasodilatatori dovrebbero tener conto di questo semplice fatto, che viene in gran parte sottovalutato a favore della risposta puramente vasodilatatrice.

Nelle fibrosi alveolari idiopatiche la prognosi sembra essere correlata con il livello di PaO_2, ma non ci sono dati sicuri sulla possibilità di aumentare la sopravvivenza con l'ossigenoterapia, probabilmente perché tale trattamento non interferisce con i rapidi processi di alveolite e fibrosi, dai quali dipende la progressiva obliterazione del microcircolo.

Più semplice è, invece, il rapporto tra PaO_2 e prognosi nelle cifoscoliosi, nelle quali le anormalità meccaniche sono di per sé scarsamente progressive.

Nelle patologie legate al sonno, sia quelle in senso stretto che quelle associate a broncopneumopatia cronica ostruttiva, la prognosi è determinata dalla gravità dell'ipossiemia e dell'insaturazione notturna.

Per quanto riguarda il c. polmonare conseguente a ipertensione polmonare primitiva, la prognosi è infausta nel giro di pochi anni, anche se nuove modalità terapeutiche (vasodilatatori, trapianto c.-polmoni) e la possibilità, seppure rara, di remissione spontanea, aprono nuove prospettive in questo settore.

Nell'ipertensione polmonare da formazioni emboliche croniche di grossi vasi polmonari l'intervento di tromboen-

darteriectomia consente di arrestare un decorso clinico che prima sfuggiva a qualsiasi rimedio.

Bibliografia

Bergofsky E. H., *Ann. Rev. Physiol.*, 1980, **42**, 221.
Bergofsky E. H., *Tissue oxygen delivery and cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease. N. Engl. J. Med.*, 1983, **308**, 1092.
Butler J., *Cor pulmonale*, in Murray J. F., Nobel J. H. eds., *Textbook of Respiratory Medicine*, 1988, Saunders, Philadelphia.
Chronic Cor Pulmonale - Report of an expert committee. World Health Organization, *Tech. Rep. Ser.*, 1961, **213**, 1.
Cooper C. B., Waterhouse J., Howard P., *Torax*, 1987, **42**, 105.
Fishman A. P., *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1976, **114**, 775.
Fishman A. P., *Cor Pulmonale*, in Fishman A. P. ed., *Pulmonary Diseases and Disorders*, 1988, 2 ed., McGraw-Hill, New York.
Kawakami Y., Kishi F., Yamamoto H., Miyamoto K., *Relation of oxygen delivery, mixed venous oxygenation and pulmonary hemodynamics to prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. N. Engl. J. Med.*, 1983, **308**, 1045.
McFadden E. R., Braunwald E., *Cor Pulmonale*, in Braunwald E. ed., *Heart Disease*, 1988, Saunders, Philadelphia.
Muiesan G., Grassi V., *Il cuore polmonare, oggi*, in Prati P. L. ed., *Conoscere e curare il cuore '85*, Atti del II Simposio (Firenze, marzo 1985), editi a cura della Schiapparelli Farmaceutici.
Murphy M. L., Bone R. C., *Cor Pulmonale in Chronic Bronchitis and Emphysema*, 1984, Futura Publishing, Mount Kisko.
Ross J. C., Newman J. H., *Cuore polmonare cronico*, in Hurst J. W., *Il cuore*, 1988, McGraw-Hill, Milano.
Rubin L. J. ed., *Pulmonary Heart Disease*, 1984, Martinus Nijoff, Boston.
Timms R. M., Khaja F. V., Williams G. W. *et al.*, *Ann. Intern. Med.*, 1985, **102**, 29.
Webb E. K., Reeves J. T. eds., *Pulmonary Hypertension*, 1984, Futura Publishing, Mount Kisko.

VITTORIO GRASSI E ENRICO BOSCHETTI

CURARO E SOSTANZE CURAROSIMILI: v. ANESTESIA CHIRURGICA*, *farmaci di blocco neuromuscolare impiegati in anestesia generale.*

CUSHING, MORBO E SINDROME DI [v. vol. IV, col. 1953]

SOMMARIO

Generalità

Si intende per *sindrome di Cushing* [s. di C.] il complesso di sintomi e segni che consegue a eccesso cronico di glicocorticoidi. Il termine *morbo* o *malattia di Cushing* [m. di C.] viene riservato a quei casi di s. di C. nei quali l'ipercorticosurrenalismo è causato da eccessiva produzione di ACTH ipofisario.

Il termine *s. di C.* rende merito al neurochirurgo americano H. Cushing, il quale descrisse nel 1912 alcuni casi della «sindrome plurighiandolare» che oggi porta il suo nome e nel 1932, sulla scorta di una casistica di 45 pazienti, attribuì la patogenesi dell'affezione a una disfunzione ipofisaria (basofilismo pituitarico). Dopo la pubblicazione del lavoro originale di Cushing, peraltro, l'osservazione di quadri clinicamente assai vicini a quelli descritti dal Cushing, nei quali fu riscontrata la presenza di tumori surrenalici, focalizzò l'attenzione sulla corteccia surrenale e sulla responsabilità patogenetica di questa. Nel 1942 F. Albright sottolineava l'importanza che aveva nel determinismo del quadro morboso l'ipersecrezione di ormoni «diabetogeni» che favoriscono la neoglicogenesi e sono responsabili dell'iperglicemia e del depauperamento proteico muscolare. Veniva nel frattempo identificandosi la dipendenza funzionale del corticosurrene dall'ipofisi, sicché le tesi interpretative apparentemente diverse potevano essere conciliate nel concetto che le manifestazioni della sindrome cushinghiana erano la diretta espressione di un'eccessiva attività corticosurrenalica, quale che fosse l'origine di questa: tumore surrenalico secernente o «basofilismo» pituitarico con ipersecrezione corticotropinica.

All'inizio degli anni '60, G. W. Liddle richiamò l'attenzione sulla secrezione di grandi quantità di ACTH da parte di alcuni tumori maligni, apparentemente non afferenti al sistema endocrino, e su una terza possibilità patogenetica di s. di C.: l'eccessiva stimolazione surrenalica da parte di ACTH «ectopico».

Il perfezionamento delle tecniche di dosaggio ormonale confermò rapidamente questa impostazione e precisò che le caratteristiche manifestazioni cushinghiane sono diretta espressione degli eccessivi livelli di cortisolo circolante. Esse, infatti, possono essere riprodotte con la somministrazione prolungata di glicocorticoidi sintetici.

Sul piano clinico, la s. di C. è molto differenziata; ancorché le principali manifestazioni siano da tempo codificate, si osservano casi pauci- o monosintomatici oppure casi definiti «atipici», di difficile diagnosi differenziale. Il decorso clinico è anch'esso molto variabile: in un certo numero di pazienti con sindrome ipofisodipendente (m. di C.) vi sono fasi di accelerazione e decelerazione della malattia, la quale può trascinarsi per anni e decenni e talora presentare remissioni spontanee, almeno per una parte della sintomatologia.

In linea generale, si può dire che le attuali possibilità diagnostiche fanno individuare la s. di C. assai più precocemente che in passato, cosicché è sempre più raro imbattersi nei casi paradigmatici illustrati sui trattati. L'ampliarsi delle conoscenze sugli effetti sistemici dei glicocorticoidi e le difficoltà terapeutiche dei casi avanzati hanno sollecitato i clinici a «pensare» alla s. di C. e a richiedere gli opportuni esami differenziali anche in presenza di scarsa sintomatologia specifica. È diffuso il concetto che il successo terapeutico dipenda in larga misura dalla precocità della diagnosi. Al rinnovato interesse clinico per una situazione morbosa ritenuta sino a poco fa molto più rara di quanto in realtà non sia, ha fatto riscontro negli anni più recenti il tumultuoso progresso della neuroendocrinologia di base, e in particolare dell'area di ricerca relativa alla secrezione di ACTH e del relativo *releasing hormone* ipotalamico, il *corticotrophin releasing hormone* (CRH).

Etiopatogenesi

La s. di C. è affezione relativamente rara. La forma ipofisodipendente (m. di C.) è responsabile di circa 2/3 dei casi; essa è 4-5 volte più frequente nelle donne che negli uomini. Tutte le età possono essere colpite, compresa quella infantile, ma il maggior numero di casi si rileva nell'età adulta, fra i 30 e i 50 anni.

La condizione patogenetica fondamentale è costituita dall'aumentata attività secretoria della corteccia surrenalica. L'ipersecrezione interessa con marcata prevalenza la linea glicocorticoide, e quindi il cortisolo; l'aumentata produzione di steroidi androgeni è accessoria, mentre la produzione di aldosterone è solitamente normale e, anzi, non eccezionalmente è ridotta. Lo stato di ipercortisolismo che sta alla base della s. di C. può avere diverse origini. Nella tab. 1 è riportata la classificazione patogenetica della sindrome.

Come s'è detto, circa il 70% dei casi è attribuibile alla forma ipofisodipendente e presenta, quindi, *iperplasia bilaterale delle ghiandole surrenali* per eccessiva stimolazione da parte della tropina specifica.

Tradizionalmente, l'iperincrezione di ACTH è attribuita ad adenoma o a iperplasia più o meno diffusa delle cellule basofile ACTH-secernenti. Quest'ultima condizione è interpretata come secondaria a iperstimolazione da parte del CRH ipotalamico ed è ritenuta responsabile dei casi nei quali la tomografia computerizzata (TC) ad alta risoluzione o la tomografia a risonanza magnetica nucleare (TRMN) non evidenziano immagini ipofisarie compatibili con microadenoma. Non vi sono attualmente esami biochimici differenziativi degli adenomi ACTH-secernenti nei con-

TAB. I. CLASSIFICAZIONE PATOGENETICA DELLA SINDROME DI CUSHING

1. Sindrome di Cushing ACTH-dipendente

Morbo di Cushing: ipersecrezione di ACTH ipofisario con iperplasia surrenalica bilaterale.

Sindrome di Cushing paraneoplastica

Ipersecrezione ectopica di ACTH da parte di cellule neoplastiche.

Ipersecrezione di ACTH ipofisario in conseguenza di secrezione ectopica di *corticotrophin releasing hormone* (CRH) o peptidi CRH-simili da parte di cellule neoplastiche (morbo di Cushing paraneoplastico).

2. Sindrome di Cushing primitiva surrenalica (ACTH-indipendente)

Adenoma surrenalico secernente glicocorticoidi
Carcinoma surrenalico secernente glicocorticoidi

3. Sindrome di Cushing iatrogenica (complicanza dei trattamenti cronici con glicocorticoidi sintetici)

4. Sindrome di Cushing ciclica

fronti delle forme riconducibili all'antica definizione di «iperplasia basofila», del tipo di quelli proposti per la diagnosi differenziale dei prolattinomi. In altri termini, non si configura un'autonomia funzionale degli adenomi ACTH-secernenti, documentabile con la somministrazione di farmaci e con lo studio dinamico dei livelli ormonali. La diagnosi di adenoma ACTH-secernente si basa sulla documentazione per immagini oppure sul riscontro anatomopatologico successivo a intervento neurochirurgico. È opinione diffusa, comunque, che esistano passaggi evolutivi dall'iniziale iperplasia delle cellule ACTH-secernenti ad aree di addensamento micronodulare sino a vere e proprie formazioni adenomatose.

Non superano il 10-15% i casi di m. di C. nei quali l'adenoma ACTH-secernente (probabilmente presente *ab initio*) raggiunge dimensioni tali da alterare il profilo sellare e da essere riconosciuto a un esame radiografico convenzionale del cranio. In questi casi, si tratta per lo più di adenomi cromofobi.

Negli anni più recenti, hanno suscitato molto interesse le osservazioni di Lamberts *et al.*, secondo cui esisterebbero due fondamentali gruppi di microadenomi ACTH-secernenti, rispettivamente riconducibili al lobo anteriore e al lobo intermedio dell'ipofisi. Nella specie umana, un lobo ipofisario intermedio, riconoscibile come tale, è presente soltanto nella vita fetale; dopo la nascita, questo lobo va incontro a involuzione e, nell'individuo adulto, rimangono solo i lobi anteriore e posteriore; la zona di passaggio fra i due si caratterizza soprattutto per la presenza di microscopiche cisti ripiene di materiale ialino. Non è però eccezionale il riscontro di gittate cellulari basofile o di cellule basofile isolate che, dall'ipofisi anteriore, si inoltrano nella posteriore e che presentano positività immunocitochimica per l'ACTH e per vari peptidi derivati dal comune precursore pro-opiomelanocortina (POMC). Secondo Lamberts *et al.*, un certo numero di adenomi ACTH-secernenti responsabili di m. di C. sono riconducibili a queste cellule oppure a residui del tessuto fetale, e sono genericamente definibili del lobo intermedio. Essi sono spesso multipli e di dimensioni assai piccole (agglomerati di cellule iperplastiche), cosicché riesce difficile l'intervento di microadenomectomia selettiva. Vi sarebbero anche elementi differenziali sul piano diagnostico. L'ipersecrezione di ACTH e cortisolo sarebbe, in questi casi, meno sensibile all'inibizione con alte dosi di desametasone (v. sotto: *diagnosi*) e invece sensibile all'inibizione con farmaci dopamina-agonisti come la bromocriptina. La base razionale dell'effetto farmacologico andrebbe ricercata nella presenza di fibre dopaminergiche «residue» all'incompleta involuzione del lobo intermedio fetale.

Per anni si è discusso se la s. di C. ipofisodipendente fosse da intendere come tipica affezione neuroendocrina, nel senso che un alterato controllo della secrezione ipotalamica di CRH si concretasse nell'iperstimolazione delle cellule ipofisarie bersaglio di questo peptide, nella formazione di microadenomi ACTH-secernenti e, in ultima istanza, nell'iperplasia surrenalica con eccessiva liberazione in circolo di cortisolo. Ancor oggi i pareri sono discordi. L'opinione più accreditata è che sia necessario, insieme all'inappropriata secrezione di CRH, anche un difettoso meccanismo di *feedback* negativo del cortisolo sulle cellule ipofisarie iperfunzionanti.

La perdita del ritmo circadiano fisiologico della secrezione di ACTH può essere vista come primo fenomeno della malattia, precedente le manifestazioni cliniche. I dosaggi seriati dell'ACTH plasmatico hanno confermato come, nelle fasi iniziali della s. di C. ipofisodipendente, i valori della tropina possano risultare normali nelle ore del mattino, ma persistano su questi livelli per la restante parte della giornata. In queste fasi, dunque, l'eccessiva stimolazione corticotropinica non sarebbe tanto dovuta ad aumento della potenzialità secretrice dell'ipofisi, ma sarebbe piuttosto legata al fatto che la produzione di ACTH non presenta la flessione che è solita presentare nelle ore diurne e serali. Questo comportamento renderebbe ragione dell'apparente discrepanza fra valori normali di ACTH e valori elevati di cortisolo nel plasma periferico. È stato dimostrato, infatti, che somministrando piccole dosi ripetute di ACTH per un periodo prolungato si ottiene una produzione steroidea maggiore di quella che si ottiene somministrando un'unica dose, anche molto elevata, dell'ormone stimolante. In altre parole, a parità di dose impiegata, la risposta surrenalica all'ACTH sembra tanto maggiore quanto più la somministrazione è sostenuta nel tempo.

In seguito, man mano che la malattia progredisce, i livelli di ACTH plasmatico si fanno sovranormali anche al mattino e il profilo nell'arco delle 24 h viene a esprimere uno stato di ipersecrezione più o meno vistosa. È a questo punto che il venir meno dell'effetto di *feedback* cortisolico (spostamento in alto del *set-point* inibitorio) consente l'espansione della popolazione cellulare ACTH-secernente e la formazione del microadenoma. Non sono noti i meccanismi molecolari attraverso cui il cortisolo controlla la risposta al CRH ipotalamico, il clivaggio della molecola progenitrice dell'ACTH e, più in generale, la differenziazione e la proliferazione dei pituiciti ACTH-secernenti. Sta di fatto che, una volta instauratosi il microadenoma, questo diviene responsabile della progressività della malattia e della sostanziale irreversibilità del quadro clinico.

Analogamente a quanto si verifica nell'ipofisi, anche nel contesto delle surrenali iperplastiche si formano frequentemente con l'andar del tempo dei nodi adenomatosi multipli (cosiddetta *iperplasia micro-* e *macronodulare*), i quali sono formati da elementi cellulari con attività steroidosecernente parzialmente o del tutto indipendente dall'iniziale controllo corticotropinico. Quando si verifica questa situazione, il comportamento delle prove diagnostiche ormonali (v. sotto: *diagnosi*), volte a differenziare la s. di C. ipofisodipendente da altre forme ipofisoindipendenti e, in particolare, dalle forme neoplastiche primitive surrenaliche, può risultare tutt'altro che univoco e aumentano molto le difficoltà terapeutiche.

Un certo numero di casi di s. di C. con iperplasia surre-

nalica bilaterale è patogeneticamente riconducibile alla massiva secrezione di ACTH da parte di tumori estranei alla ipofisi. La s. di C. *paraneoplastica*, conseguenza del fatto che alcuni citotipi tumorali hanno la capacità di sintetizzare grandi quantità di peptidi con attività biologica e immunologica ACTH-simile, è tuttora la variante più misconosciuta. Vi è accordo generale nel ritenerla più frequente di quanto risulti dalle casistiche pubblicate. La maggioranza dei casi è ascrivibile al carcinoma bronchiale a piccole cellule (microcitoma); la letteratura è però ricca di segnalazioni che coinvolgono tumori del timo, del pancreas, della tiroide (carcinoma midollare), delle ghiandole salivari, dell'ovaio, di origine neurosimpatica (feocromocitoma; paraganglioma). Il quadro clinico della s. di C. paraneoplastica è spesso atipico (v. sotto: *forme cliniche*). Gli elevati livelli cortisolemici che la caratterizzano inibiscono la produzione di ACTH da parte dell'ipofisi, ma non quella del tumore responsabile.

È acquisito che la secrezione di grandi quantità di ACTH si accompagna a quella di altri peptidi derivati dalla POMC. Questo rilievo è in accordo con l'ipotesi che le cellule neoplastiche possano sintetizzare il precursore comune e che la successiva liberazione in circolo di ormoni e/o frammenti peptidici a maggiore o minore attività biologica dipenda dal corredo enzimatico disponibile. L'entità stessa, e forse la qualità dell'attivazione surrenalica (con esclusione pressoché costante della linea steroidogenetica androgena) possono risentire di sequenze peptidiche POMC-derivate potenziatrici dell'azione dell'ACTH e di per sé inattive. Anche nei casi di s. di C. associata a carcinoma midollare tiroideo o ad apudoma secernente calcitonina è stata ipotizzata la modulazione dell'azione corticotropinica da parte di quest'ormone.

Nell'ultimo decennio si sono succedute le segnalazioni della secrezione paraneoplastica di materiale CRH-attivo concomitante a quella di ACTH nell'ambito di tumori con pluripotenzialità endocrina. In questi casi non è chiaro quanto la sindrome possa dipendere direttamente dall'ACTH ectopico oppure dall'iperplasia eventuale delle cellule ipofisarie ACTH-secernenti; mancano dati in proposito e sino alla definizione della struttura biochimica del CRH ipotalamico è ovviamente mancata ogni caratterizzazione del materiale CRH-simile. Negli anni più recenti sono iniziate le segnalazioni di produzione ectopica selettiva di CRH documentata con l'uso di antisieri specifici. Allo stato attuale, si può comunque dire che la possibilità di un «m. di C. paraneoplastico» (da CRH ectopico) è da ritenersi eccezionale.

Si contrappongono ai casi di s. di C. con iperplasia surrenalica bilaterale, qualsivoglia sia la causa responsabile dell'ipersecrezione di ACTH e dell'iperstimolazione «diffusa» delle cellule steroidosecernenti, i casi di s. di C. dovuti alla presenza di tumori intrinseci della corteccia surrenale, nella specie di *adenoma* o *carcinoma*. Il numero dei pazienti cushinghiani portatori di tumore surrenalico non supera il 20% di tutte le casistiche. A parte rarissimi casi di tumore originato da tessuto surrenalico ectopico (ad es., in sede ovarica), la tradizionale distinzione è quella tra forme benigne (adenoma) e forme maligne (carcinoma). Nell'età adulta, i tumori surrenalici responsabili di s. di C. sono per 2/3 adenomi. Nell'età infantile, i tumori surrenalici rappresentano la maggioranza delle sindromi cushinghiane (le forme ipofisodipendenti sono molto rare prima della pubertà) e il rapporto fra neoplasie benigne e maligne muta a netto vantaggio di queste ultime, che giungono a costituire il 50-60% della casistica. L'esaltata attività steroidogenetica di tutti questi tumori è autonoma, vale a dire indipendente dalla stimolazione dell'ACTH ipofisario, che viene, anzi, solitamente bloccata dagli elevati livelli di cortisolo plasmatico. L'ipercortisolismo, in questi casi, è espressione diretta del disordine incretorio tumorale; la sua indipendenza dal controllo ipofisario ha suggerito alcune prove dinamiche di laboratorio per il riconoscimento diagnostico del tumore (v. sotto: *diagnosi*).

Un aspetto meno noto dei tumori surrenalici riguarda la possibilità di reperire incidentalmente (da un esame TC dell'addome superiore) delle masse solide in sede surrenalica, sostanzialmente asintomatiche e compatibili con la diagnosi di «tumore non funzionante». In realtà, lo studio biochimico e il decorso clinico di questi casi non escludono una s. di C. paucisintomatica (può esservi, fra l'altro, ipotrofia del surrene controlaterale quale conseguenza della inibizione retrograda dell'ACTH). L'aspetto istologico di questi tumori non è allora dissimile da quello dei tumori responsabili della sindrome conclamata.

Infine, l'ultimo meccanismo patogenetico responsabile di s. di C. è quello *iatrogeno*. La somministrazione prolungata di corticoidi sintetici viene a configurare un quadro clinico cushinghiano in quanto, come s'è detto, le caratteristiche manifestazioni della sindrome sono in diretta relazione con l'azione biologica dei glicocorticoidi.

Dal perturbamento del metabolismo proteico, glicidico e lipidico hanno origine la perdita di tessuto sottocutaneo, l'assottigliamento della cute e la formazione delle caratteristiche strie rubre, l'impoverimento della matrice proteica dell'osso e la conseguente osteoporosi, l'ipotrofia muscolare e la concomitante astenia, accentuata dall'ipokaliemia anch'essa d'origine ipercortisolica, le manifestazioni di fragilità vasale, l'iperglicemia, la resistenza insulinica, l'iperdislipidemia. All'azione linfocitolitica, anti-infiammatoria e immunosoppressiva si fanno risalire la neutrofilia, la linfoed eosinopenia, la frequenza dei processi infettivi con mitigate manifestazioni infiammatorie ma con decorso clinico severo, la generale riduzione dell'immunosorveglianza. L'ipertensione arteriosa ha meccanismi patogenetici compositi; hanno rilevanza la ritenzione idrosalina e il potenziamento da parte del cortisolo dell'azione vasocostrittrice della noradrenalina e dell'angiotensina II.

Anatomia patologica

Quando la s. di C. è secondaria a eccessiva stimolazione corticotropinica, i surreni si presentano bilateralmente iperplastici. Nella forma di *iperplasia cosiddetta «semplice»*, si ha uniforme aumento di volume di entrambe le ghiandole. Macroscopicamente, il miglior criterio per porre diagnosi di iperplasia consiste nel rilevare il peso ghiandolare; questo, di norma, non dovrebbe superare i 5 g per ghiandola, mentre nei casi di s. di C. ipofisodipendente può raggiungere e superare i 20 g. Le ghiandole surrenali aumentate di volume presentano un colore giallo-bruno caratteristico e al taglio rivelano ancora la tipica struttura zonale della corticale: si distinguono uno strato esterno assai sottile (la glomerulare normalmente conservata) e un ampio strato interno, nel quale, a loro volta, si individuano un'area più esterna di aspetto fascicolato e un'area grande reticolare più interna di cellule «compatte». Queste cellule hanno caratteristiche normali, pur tendendo ad assumere diametri notevoli. La sostituzione pressoché totale della fascicolata con una reticolare fortemente iperplastica (talora sono riconoscibili soltanto pochi cordoni o nidi di cellule chiare frammisti a tessuto uniforme di cellule compatte) sembra caratteristica di una stimolazione corticotropinica particolarmente intensa.

L'*iperplasia cosiddetta «nodulare»* è presente in circa il 20% dei casi di iperplasia surrenalica bilaterale. Il termine indica la presenza, nel contesto ghiandolare, di uno o più noduli evidenti macroscopicamente, generalmente di colore giallo-chiaro, di diametro variabile da pochi millimetri, sino a 2-3 cm, che possono protrudere sulla superficie ghiandolare oppure essere indovati nell'interno del parenchima e dimostrabili, quindi, soltanto quando la ghiandola viene sezionata. Quasi sempre entrambi i surreni sono interessati. Microscopicamente, i noduli sono costituiti da acini e cordoni di cellule chiare senza grande polimorfismo cellulare e, nel complesso, ricordano la struttura degli adenomi secernenti. Un

altro frequente reperto di questi noduli è l'aumento del collageno interstiziale, con conseguente aumento dello spazio perivascolare che separa i cordoni cellulari steroidosecernenti dall'endotelio capillare. Il tessuto surrenalico circostante ai noduli è di solito caratterizzato da iperplasia semplice. In casi assai rari, l'iperplasia macronodulare è confinata a una sola ghiandola: in queste circostanze, le nodosità sono di volume maggiore e deformano vistosamente il surrene interessato. È opinione comune che si tratti di forme di passaggio fra iperplasia nodulare e vera e propria pluriadenomatosi; i noduli in questione, infatti, acquisiscono un grado variabile di indipendenza funzionale nei confronti della corticotropina. Il fatto che anche nei casi di s. di C. ipofisodipendente si possa configurare, con l'andare del tempo, una plurinodularità surrenalica relativamente autonoma rende ragione dei dati di laboratorio, che non eccezionalmente evidenziano risultati sconcertanti alle prove funzionali, in apparente contrasto con la diagnosi, poi accertata, di iperplasia bilaterale.

Le ghiandole surrenali possono essere sede di tumore ormonosecernente, direttamente responsabile dell'ipercortisolismo e della sindrome cushinghiana. Si distinguono forme benigne e forme maligne, riconducibili, rispettivamente all'*adenoma* e al *carcinoma surrenalico*. La distinzione non è sempre agevole sul piano istologico; l'aspetto capsulato non è inequivoco e nel carcinoma talora mancano quei caratteri di atipia e polimorfismo nucleare che sono ritenuti importanti per il giudizio di malignità neoplastica.

L'adenoma si presenta pressoché sempre unico, rotondeggiante, di volume generalmente piccolo, capsulato, con superficie di taglio di colorito giallo variegato da aree rosso-brunastre. All'esame microscopico, le zone gialle corrispondono a cellule cariche di lipidi, morfologicamente simili agli elementi della zona fascicolata della corteccia normale; le altre zone corrispondono a tessuto similreticolare, costituito da cellule compatte con citoplasma più granuloso e meno ricco in lipidi. Entrambi i tipi cellulari sono raggruppati a formare acini e cordoni e presentano scarso polimorfismo nucleare e cellulare. Nel contesto dell'adenoma sono minime le aree emorragiche. Non vi è invasione delle strutture limitrofe.

Il carcinoma surrenalico è anch'esso unico, quasi sempre di dimensioni notevoli, tanto da superare anche di molto i 100 g di peso; non raramente assume forma allungata con aspetti di tumore che «scende» lungo il margine del rene. La consistenza è molle, con superficie di taglio lobulata, di colore giallastro, ma con presenza di aree necrotiche e pseudocistiche. Anche l'emorragia intratumorale è frequente. La capsula può essere presente oppure no. All'esame microscopico, il tumore è costituito da cellule generalmente di grande volume, con citoplasma granuloso: esse sono raggruppate in strutture alveolari o cordonali separate da stroma fibrovascolare. Nelle forme più tipiche e di più facile diagnosi, è presente polimorfismo nucleare e cellulare e i nuclei tendono ad assumere un aspetto vescicoloso con uno o più nucleoli evidenti, talora con le caratteristiche di nuclei in mitosi. Ma in non pochi casi l'atipia è evidente soltanto in qualche zona della massa tumorale, mentre nel resto si rilevano reperti microscopici non dissimili da quelli descritti nell'adenoma. Anche se spesso i capillari sono delimitati da una parete relativamente ispessita, non è rara la presenza di cellule neoplastiche all'interno dei vasi e di trombi di tessuto tumorale nei sinusoidi corticali o nella vena surrenalica. In queste circostanze, la disseminazione metastatica a distanza è in genere precoce e la prognosi particolarmente grave.

Sia nel caso di adenoma sia in quello di carcinoma surrenalico, la ghiandola del lato opposto al tumore presenta atrofia corticale, dovuta al fatto che l'ipersecrezione autonoma di cortisolo a opera della neoplasia inibisce la produzione di ACTH da parte della ipofisi: di conseguenza, al surrene controlaterale, normale, viene a mancare la stimolazione fisiologica.

Nei casi di s. di C. ipofisodipendente (m. di C.) il tipico reperto nell'ipofisi è quello del *microadenoma ipofisario ACTH-secernente*. Si tratta di una formazione generalmente molto piccola, di pochi millimetri di diametro, non capsulata, costituita da cellule basofile, per lo più indovata centralmente nel lobo anteriore, oppure posteriormente, in vicinanza della giunzione fra lobo anteriore e posteriore. Soprattutto in quest'ultimo caso, si possono riscontrare microadenomi multipli, più o meno viciniori; il reperto sconfina nel cosiddetto basofilismo ipofisario. Questi microadenomi sono costituiti da cordoni cellulari intensamente anastomizzati fra di loro, formati da cellule grandi, poligonali, il cui citoplasma è ripieno di granulazioni ora fini ora grossolane, che hanno i caratteri delle granulazioni basofile alla colorazione PAS di Schiff. I granuli variano in grandezza fra 200 e 700 nm; con tecniche immunocitochimiche si può evidenziare la presenza di ACTH e di peptidi derivati dalla POMC, come la β-lipotropina o la β-endorfina. Le cellule delle formazioni adenomatose ACTH-secernenti vanno incontro frequentemente a degenerazione ialina perinucleare (cosiddette *cellule di Crooke*). La ialinosi regressiva di Crooke è oggi ritenuta secondaria all'eccesso prolungato di glicocorticoidi circolanti ed è infatti osservabile nell'ipofisi in tutte le varianti di s. di C.

In una certa percentuale di casi di m. di C. non è evidenziabile la presenza di microadenoma e si ritiene che l'ipersecrezione di ACTH sia sostenuta da *iperplasia* più o meno diffusa dei pituiciti secernenti. In casi ancor più rari (non oltre il 10-15%) il reperto è quello di un *macroadenoma ACTH-secernente*: in queste circostanze l'adenoma basofilo è eccezionale, mentre con assai maggiore frequenza ricorrono l'adenoma cromofobo e forme miste, soprattutto del tipo cromofobo-eosinofilo. Con caratteri clinici di benignità, ma non eccezionalmente maligni, questi tumori possono deformare la sella turcica, assumere sviluppo extrasellare e causare compressione chiasmatica o altre manifestazioni neurologiche. Un'importante caratteristica è che il macroadenoma ACTH-secernente può comparire, o quanto meno rendersi manifesto, con rapido incremento di volume e con sintomatologia locale, in pazienti cushinghiani che abbiano subito la surrenectomia totale bilaterale, a maggiore o minore distanza di tempo dall'intervento. Per definire questi casi si usa il termine eponimico di *sindrome di Nelson*.

Sintomatologia

Per ciò che concerne il quadro sintomatologico si rimanda alla voce CUSHING, MORBO E SINDROME DI (IV, 1957) e alla voce SURRENALI GHIANDOLE (XIV, 1696). Nella tab. II vengono riassunte le principali manifestazioni cliniche della s. di C.

Forme cliniche

Il quadro clinico della s. di C. può discostarsi da quello paradigmatico per l'assenza di un certo numero di manifestazioni.

Nell'*infanzia*, la sindrome assume caratteristiche particolari. In quest'età la maggioranza dei casi è causata da carcinoma surrenalico, la cui produzione ormonale, ancorché sia rappresentata prevalentemente da steroidi glicoattivi (cortisolo), presenta di regola una notevole componente androgena (e anche mineralcorticoide). Si rileva un'accelerata maturazione dello scheletro e di alcune caratteristiche sessuali, che, in qualche circostanza, può far configurare un quadro clinico cosiddetto di pseudopubertà precoce iso- o

TAB. II. PRINCIPALI MANIFESTAZIONI CLINICHE DELLA SINDROME DI CUSHING
(da Ceresa e Angeli, 1977; Aron *et al.*, 1987)

Astenia	100%
Assottigliamento della cute	90%
Ipotrofia arti	90%
Obesità distrettuale	80%
Disturbi psichici rilevanti	80%
Ipertensione arteriosa	75%
Osteoporosi	70%
Tendenza emorragica	70%
Disordini mestruali	70%
Impotenza maschile	60%
Alterata tolleranza glicidica	60%
Ipertricosi/irsutismo	60%
Dolori ossei	60%
Strie rubre	50%
Micosi cutanee	40%
Acne	30%
Iperglicemia a digiuno	20%
Ipopotassiemia	20%
Edemi	15%
Calcolosi renale	15%
Iperpigmentazione	<10%

eterosessuale (nel sesso femminile). In questi soggetti si osserva, parallelamente, rapido incremento in altezza cui segue il blocco staturale per la precoce saldatura delle cartilagini di coniugazione (nanismo ipergenitale). In ragione dell'iperproduzione cortisolica non si ha, invece, quell'incremento androgenodipendente delle masse muscolari, che caratterizza le sindromi surrenogenitali dell'infanzia, nelle quali la secrezione di steroidi androgeni è preponderante nei confronti di quella di glicocorticoidi.

Oltre che per la componente iperandrogena, la s. di C. nell'infanzia si caratterizza per l'obesità, che può rapidamente raggiungere gradi estremi e che interessa in misura particolare il collo e le spalle (faccia «infossata» nell'adipe). Meno frequenti che nell'adulto sono le turbe del metabolismo glicidico e le manifestazioni psichiche.

Anche nell'*età adulta*, allorquando la s. di C. è secondaria a *carcinoma surrenalico*, si ha per solito, accanto a quella cortisolica, una produzione particolarmente esaltata di steroidi androgeni, e nel quadro clinico si fanno allora marcate le connotazioni in senso mascolinizzante. Nel sesso femminile, la presenza in grado imponente di acne e irsutismo, e il configurarsi in tempi brevi dei segni di virilizzazione fanno sospettare già sul piano clinico la presenza della neoplasia. Va sottolineato come, in questo settore della patologia corticosurrenalica, si passi, attraverso forme a impronta androgena sempre più spiccata e manifestazioni dismetaboliche sempre più attenuate, alla sindrome surrenogenitale acquisita da carcinoma del surrene.

Quadri clinici particolari e sostanzialmente atipici sono quelli che spesso improntano la *s. di C. paraneoplastica (tumori extraendocrini ACTH-secernenti)*. In modo particolare, sono i pazienti affetti da microcitoma polmonare quelli di più difficile riconoscimento. È sorprendente come nella trattatistica medica questo punto non venga sottolineato. Obesità centripeta, *facies* lunare, pletora, strie rubre, irsutismo mancano pressoché sempre e vi sono criteri clinici che indirizzano — nell'ambito della sindrome paraneoplastica — verso altri tumori, spesso a lento accrescimento, relativamente benigni e di più difficile diagnosi, come i carcinoidi. Nei microcitomi, gli aspetti clinici più importanti sono: la miopatia, che colpisce in misura particolare i segmenti prossimali degli arti ed è causa di adinamia, l'osteoporosi, l'ipopotassiemia con alcalosi, il diabete mellito (che può presentarsi in modo acuto in pazienti con ridotta tolleranza glicidica), le manifestazioni psichiche, l'iperpigmentazione.

Una variante tutt'affatto particolare della s. di C. è rappresentata dalla forma *ciclica*. Si tratta di pazienti che mostrano segni clinici e laboratoristici di ipercortisolismo con periodicità relativamente fissa (e quindi prevedibile). Negli intervalli fra una *poussée* cushinghiana e l'altra si hanno fasi di quiescenza, che si contraddistinguono per un recupero più o meno evidente delle condizioni di benessere. Si è soliti citare come primo caso quello descritto da Bailey nel 1971 e riguardante un paziente con carcinoide bronchiale; in realtà la s. di C. ciclica sembra interessare casi ipofisodipendenti e non casi paraneoplastici, anche se — come s'è detto — non può escludersi a priori che i due momenti patogenetici coesistano nello stesso soggetto (produzione paraneoplastica di peptidi ad azione CRH-simile). Il periodismo dell'iperfunzione surrenalica varia da 2 settimane circa ad alcuni mesi; i meccanismi responsabili sono ignoti e si resta nel campo delle ipotesi. Si è pensato che nell'ambito di adenomi ipofisari ACTH-secernenti si formino aree di necrosi cellulare con conseguente caduta della produzione ormonale, ma è difficile pensare a una periodicità del fenomeno. È più logico pensare a un'intrinseca crono-organizzazione delle cellule ormonoproduttrici: sappiamo che l'attività della preipofisi è fisiologicamente articolata in senso cronobiologico e presenta un complesso spettro di ritmi. Per quanto attiene all'ACTH, le componenti ritmiche più evidenti sono quelle circadiana e ultradiana (episodi secretori ad alta frequenza). Se quest'organizzazione viene meno e la liberazione in circolo dell'ACTH è più tonica, come può verificarsi nel m. di C., è ipotizzabile l'emergenza di componenti ritmiche a più bassa frequenza, cosiddette infradiane, normalmente oscurate. Resta comunque difficile spiegare la normalizzazione riscontrata in alcuni casi nelle cosiddette fasi di quiescenza.

Diagnosi

Gli *esami ormonali* offrono elementi diagnostici irrinunciabili. La semeiotica di laboratorio della s. di C. si avvale di indagini volte a un duplice scopo: *a*) accertamento della sindrome; *b*) accertamento dei meccanismi patogenetici della sindrome.

Gli esami di laboratorio che debbono essere effettuati al fine di porre diagnosi di s. di C. sono indirizzati a evidenziare 2 aspetti peculiari: da un lato, l'eccessiva produzione cortisolica; dall'altro, il perturbamento dei meccanismi di controllo neuroendocrino dell'attività ipotalamo-ipofiso-surrenalica (fig. 1).

Sospetto di sindrome di Cushing
Cortisoluria
soppressione con desametasone a bassa dose
alterato
normale
ACTH plasmatico
soppressione con desametasone ad alte dosi
esclude sindrome di Cushing
ACTH indosabile
ACTH elevato non sopprimibile
ACTH normale o elevato
soppressione con desametasone 50%
Tumore surrenalico
Sindrome da secrezione ectopica di ACTH
Morbo di Cushing

Fig. 1. Schema illustrante le tappe diagnostiche per la definizione patogenetica della s. di C.

L'*iperproduzione di cortisolo* può essere grossolanamente quantificata tramite il dosaggio dei *17-idrossicorticosteroidi urinari* (cataboliti steroidi Porter-Silber cromogeni, 17-OHCS; steroidi coniugati caratterizzati dalla presenza di una catena laterale diidrossiacetonica e costituiti in grande prevalenza da tetraidrocortisone e tetraidrocortisolo). I valori dei 17-OHCS, che nel soggetto normale difficilmente superano i 10 mg/24 h, sono quasi sempre nettamente elevati. Soprattutto se vi è un tumore surrenalico, i valori possono essere parecchio variabili da giorno a giorno, per cui è buona norma eseguire il dosaggio su raccolte di urina di alcuni giorni consecutivi. Parallelamente ai 17-OHCS, anche i *17-chetosteroidi urinari* sono per lo più elevati; il loro dosaggio è però quasi ovunque abbandonato. Si può soltanto dire che l'escrezione particolarmente elevata di 17-chetosteroidi può essere indizio di carcinoma surrenalico; in questi casi, com'è stato accennato, all'iperproduzione cortisolica si affianca un'iperproduzione, a volte assai cospicua, di steroidi androgeni.

Più semplice, affidabile e diffuso è il dosaggio del *cortisolo urinario «libero»* (non metabolizzato né coniugato). L'escrezione cortisolurica nel soggetto normale varia da 10 a 50 μg/24 h; nella s. di C. i valori sono sempre molto elevati, almeno del doppio rispetto ai limiti del laboratorio, e non di rado superano i 500-1000 μg/24 h. La cortisoluria, valutata sulle urine delle 24 h, è oggi ritenuta l'indagine di laboratorio più utile per il *follow-up* della sindrome.

La *cortisolemia* è anch'essa di solito sovranormale. Il dosaggio su campione singolo di plasma, peraltro, ha scarso significato diagnostico: un'alta cortisolemia può riscontrarsi occasionalmente anche in soggetti normali, nei quali sia in

atto uno stress (di tipo fisico o anche emozionale) oppure nei quali siano stati somministrati farmaci (derivati estrogenici, pillola contraccettiva) in grado di innalzare i livelli della specifica proteina di trasporto (*corticosteroid binding globulin*, transcortina). D'altra parte, valori normali di cortisolemia non sono eccezionali in pazienti con s. di C., soprattutto nelle fasi iniziali dei casi con iperplasia surrenalica bilaterale. Un rilievo caratteristico, di notevole valore diagnostico, è quello dell'*apparente perdita del ritmo circadiano del cortisolo plasmatico*. Prelievi seriati nell'arco delle 24 h mettono in luce grossolane anormalità della curva che esprime le variazioni ritmiche della cortisolemia: quest'ultima può anche risultare al mattino entro i limiti normali (di solito, < 20 μg/dl), ma mantiene questi stessi livelli anche nelle ore serali e notturne. Altre volte, si registrano *poussées* critiche, intervallate da un «fondo» più o meno elevato.

Il perturbamento dei meccanismi di controllo del cosiddetto asse ACTH-surrene determina pressoché sempre un comportamento anormale alle *prove di inibizione con desametasone*.

Queste prove si valgono della somministrazione di desametasone, corticoide sintetico che presenta elevatissima capacità di inibire la secrezione corticotropinica, molto superiore a quella del cortisolo (si calcola, nell'uomo, un rapporto 30:1 o ancora superiore). Con un termine improprio, ma efficace, si parla per il desametasone di *feedback farmacologico*. La prova più semplice e attendibile per la discriminazione diagnostica della s. di C. è quella della *singola dose serale* (*single dose suppression test*; *test di Nugent*), che offre il vantaggio dell'esecuzione ambulatoriale. Si somministra un'unica dose orale di 1 mg di desametasone alle ore 23-24 e si determina la cortisolemia al mattino successivo: una risposta normale comporta la caduta dei livelli di cortisolo circolante al di sotto dei 5 μg/dl. Se i livelli risultano superiori ai 10 μg/dl, è molto probabile la presenza di s. di C. La somministrazione del corticoide nell'arco di tempo immediatamente precedente alla mezzanotte si basa sul fatto, ampiamente dimostrato, che l'effetto di *feedback* negativo del cortisolo e l'effetto inibitorio dei corticoidi sintetici sulla secrezione di ACTH sono di gran lunga più intensi nelle ore notturne (in coincidenza con la fase di ascesa del ritmo circadiano) rispetto alle altre ore della giornata.

Una volta accertata la presenza della s. di C., le indagini ormonali vengono indirizzate ai meccanismi patogenetici. In altre parole, si vuol stabilire se l'iperproduzione cortisolica dipenda da iperplasia surrenalica bilaterale per eccessiva stimolazione corticotropinica (ipofisaria o paraneoplastica) oppure sia espressione di tumore secernente primitivo del surrene. In quest'ultimo caso, la produzione ormonale dovrebbe essere indipendente dall'ACTH e non risentire dell'azione di farmaci che interferiscono con la secrezione di ACTH. Purtroppo, come s'è già ricordato, queste premesse di fisiopatologia non sempre hanno puntuale riscontro negli esiti dei test che si effettuano sui malati. Non raramente, si rilevano risultati contraddittori fra un test e l'altro o addirittura nello stesso test ripetuto a distanza di qualche tempo; emblematica, a questo riguardo, è la sindrome sostenuta da iperplasia nodulare (v. sopra, col. 2036).

Il semplice *dosaggio dell'ACTH plasmatico* (fig. 2) è spesso in grado di orientare patogeneticamente la diagnosi di s. di C. Vanno peraltro sottolineati i limiti interpretativi di questo dosaggio, oggi comunque assai più specifico e affidabile che in passato.

L'ACTH circola in quantità assai basse (spesso inferiori a 20 pg/ml, limite della sensibilità analitica di alcuni metodi), per cui riesce difficile rilevare valori al di sotto della norma, quali sono da attendere nei casi di s. di C. da neoplasia surrenalica (blocco della secrezione di ACTH per effetto di *feedback* negativo). Inoltre, l'ACTH plasmatico ha emivita assai breve e viene liberato dall'ipofisi, non già in modo continuo, bensì episodicamente, sotto forma di *poussées* secretorie intervallate da periodi di riposo funzionale. Per queste considerazioni il dosaggio dell'ACTH su un singolo prelievo è di scarso significato e può trarre in inganno, ed è buona norma ripeterlo su una serie sufficientemente ravvicinata di prelievi. Ulteriore motivo di prudenza nell'interpretazione dei valori di base dell'ACTH plasmatico è che l'ormone non sempre è aumentato nei pazienti cushinghiani con iperplasia bilaterale da iperstimolazione ipofisaria, soprattutto negli stadi iniziali della malattia. Per contro, livelli costantemente elevati di ACTH si riscontrano nei casi con iperplasia bilaterale da secrezione paraneoplastica di ACTH o nei casi di macroadenoma ipofisario ACTH-secernente. Livelli particolarmente elevati si hanno in quei casi di s. di C. che hanno subito l'intervento chirurgico di surrenectomia bilaterale e hanno poi sviluppato un adenoma ipofisario ACTH-secernente rapidamente invasivo (sindrome di Nelson). In questi pazienti non è raro reperire valori di 1000 e oltre pg/ml; un segno clinico che indizia elevati livelli di ACTH plasmatico è la melanodermia.

Fig. 2. Concentrazioni plasmatiche di ACTH in soggetti affetti da s. di C. di varia origine.

Informazioni diagnostiche importanti sono fornite dallo studio dinamico dei livelli di ACTH circolante (fig. 3).

La definizione biochimica del CRH ipotalamico ha consentito la sintesi del peptide e la sua utilizzazione nella pratica clinica. Nel

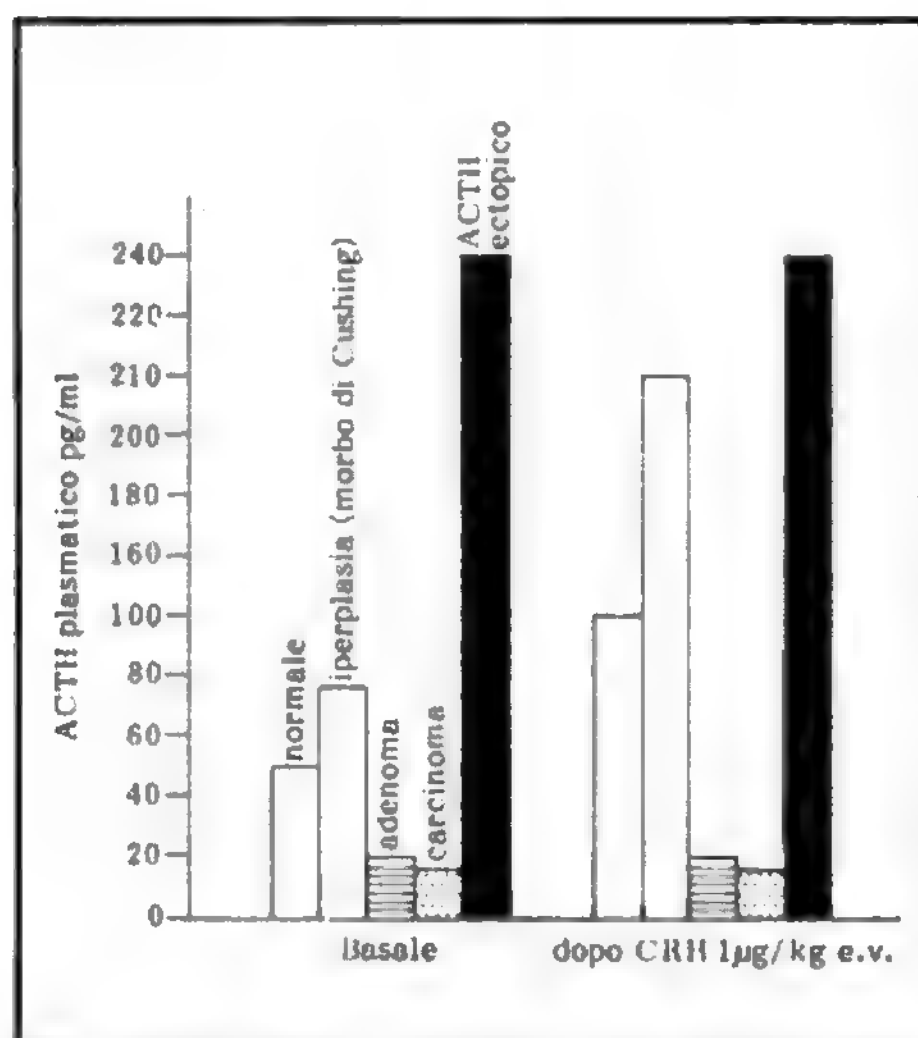



Fig. 3. Schema illustrante l'esecuzione e l'interpretazione del test al CRH.

soggetto normale, l'iniezione e. v. acuta di 100 μg (o 1 μg/kg) di CRH umano (hCRH) oppure di CRH ovino (oCRH) causa una pronta liberazione in circolo di ACTH immunoreattivo. Nei pazienti con s. di C. ipofisodipendente (ipersecrezione di ACTH ipofisario con iperplasia surrenalica bilaterale) il *test al CRH* di solito è nettamente positivo: si registra, cioè, un aumento, anche vistoso, dei livelli di ACTH circolante e, parallelamente, della cortisolemia. Lo stesso test è per definizione negativo nei casi di s. di C. da tumore primitivo surrenalico (livelli bassi di ACTH non responsivi allo stimolo), mentre in quelli di s. di C. paraneoplastica i risultati non sono univoci. Va comunque detto che anche per questa nuova possibilità diagnostica non mancano le eccezioni al comportamento atteso (ad es., mancata risposta in casi di microadenoma ACTH-secernente). Per questo, già sono state proposte varianti al protocollo di stimolo sopra ricordato; si tenta, in altri termini, di «sensibilizzare» la risposta con la somministrazione di molecole potenziatrici dell'azione del CRH, quali, ad es., derivati sintetici della vasopressina.

Oltre al dosaggio dell'ACTH plasmatico, l'*iter* diagnostico per la definizione patogenetica della s. di C. prevede l'uso di ulteriori prove di inibizione con desametasone, note con l'eponimo di *test di Liddle-I* e, rispettivamente, *test di Liddle-II*. In pratica, si vuol valutare l'efficacia inibitoria di *dosi elevate di desametasone*.

Nel caso della sindrome dipendente da eccesso di ACTH ipofisario, la somministrazione di 8 mg di desametasone al giorno per 2 giorni comporta una riduzione della cortisoluria o dell'escrezione dei 17-OHCS urinari di almeno il 50% rispetto ai valori di base; ciò testimonia che l'iperproduzione di ACTH da parte dell'ipofisi è poco sensibile, ma non insensibile, all'inibizione corticoide (concetto di *resetting* ['riaggiustamento'] in alto del *feedback* negativo glicocorticoide). Nel caso, invece, del tumore surrenalico o della sindrome paraneoplastica non si ha alcun effetto.

Un'altra prova molto utilizzata nella diagnostica della sindrome cushinghiana è quella con il metirapone (Metopirone®). Questo farmaco è un inibitore relativamente specifico della 11β-idrossilasi surrenalica e blocca, quindi, la tappa terminale della sintesi cortisolica. La caduta dei livelli cortisolemici causa, in ragione della diminuzione dell'effetto di *feedback*, un aumento anche vistoso della produzione di ACTH che, a sua volta, stimola le cellule responsive surrenaliche. Per il persistere del blocco enzimatico, la steroidogenesi si ferma all'immediato precursore del cortisolo, l'11-desossicortisolo. Dopo somministrazione del farmaco, quindi, la risposta dell'asse ACTH-surrene può essere quantificata in termini di ACTH plasmatico, di 11-desossicortisolo plasmatico oppure di 17-OHCS urinari, in quanto il principale catabolita dell'11-desossicortisolo, il tetraidrodesossicortisolo, è anch'esso uno steroide Porter-Silber-cromogeno e può essere valutato con la relativa reazione colorimetrica.

Nei casi di s. di C. ipofiso-dipendente, qualsivoglia sia la modalità interpretativa, il test è positivo. Dal punto di vista pratico, va diffondendosi l'uso di un test «rapido»: somministrazione di 2 g di metirapone per via orale alle ore 23-24 e prelievo per ACTH e 11-desossicortisolo plasmatici al mattino seguente. La risposta al test è di regola negativa nei pazienti con adenomi o carcinomi surrenalici (e anche in quelli con s. di C. paraneoplastica) sia perché il tumore surrenalico è autonomo rispetto all'ACTH sia perché il farmaco non riesce a modificare l'intensità attuale dello stimolo corticotropinico (ACTH ipofisario cronicamente soppresso, oppure ACTH ectopico paraneoplastico, evidentemente non influenzabile dal blocco enzimatico surrenalico).

Altre prove diagnostiche proposte in passato, come il *test alla lisinvasopressina* e quello dell'*ipoglicemia insulinica*, sono oggi sostanzialmente abbandonate. Basti qui ricordare come lo stress ipoglicemico non comporti modificazioni significative della cortisolemia nella grande maggioranza dei pazienti cushinghiani, quale che sia il substrato patogenetico della sindrome, anche allorquando la caduta glicemica è cospicua dopo iniezione di dosi elevate di insulina. Questo comportamento di «refrattarietà» allo stimolo ipoglicemico può essere importante elemento di diagnosi differenziale nei confronti di stati pseudocushinghiani di iperattività ipofisosurrenalica (v. sotto) e di *follow-up* dei pazienti dopo intervento chirurgico. Anche l'ormone dell'accrescimento (*growth hormone*, GH) spesso non è responsivo all'ipoglicemia insulinica nella s. di C. Il *test di stimolazione surrenalica con ACTH esogeno* ha scarso significato per differenziare i vari tipi di sindrome. La risposta è molto vivace nei casi di iperplasia surrenalica bilaterale, soprattutto se si utilizza come parametro l'escrezione di cortisolo urinario; si può riscontrare, però, una risposta analoga nel 50% circa dei casi di adenoma e in una percentuale ridotta, ma comunque non trascurabile, anche nei casi di carcinoma. È stato osservato, infine, come in alcuni pazienti con s. di C. paraneoplastica, il test possa evocare incrementi ulteriori della steroidogenesi, in modo sostanzialmente imprevedibile.

Negli anni più recenti, è andato affermandosi un approccio diagnostico nuovo della s. di C., quello, cioè, del *dosaggio del cortisolo e dell'ACTH reflui*, rispettivamente, *dalle ghiandole surrenali e dall'ipofisi*. Il cateterismo selettivo delle vene surrenaliche e dei seni petrosi inferiori è oggi tecnicamente fattibile senza alcun inconveniente per i pazienti; presuppone, ovviamente, la collaborazione operativa fra endocrinologo e angioradiologo con esperienza specifica. Per quanto riguarda le vene surrenaliche, il cateterismo è relativamente facile a sinistra, ove la vena surrenalica sbocca nella renale; è assai più difficile a destra, ove la vena surrenalica sbocca direttamente nella cava inferiore e ove sono spesso presenti varianti fisiologiche degli effluenti venosi surrenalici. Nella s. di C. i livelli di cortisolo sono nettamente più elevati nelle vene surrenaliche rispetto alle vene periferiche, ma sostanzialmente comparabili nelle due vene in caso di iperplasia bilaterale, mentre è presente un imponente gradiente cortisolemico fra le due vene in caso di tumore secernente monolaterale. In quest'ultima situazione, infatti, il sangue refluo dal tumore conterrà

grandi quantità di ormone, mentre il sangue refluo dalla ghiandola controlaterale avrà più o meno gli stessi livelli cortisolemici del sangue venoso periferico (o della cava inferiore sottorenale), in quanto il surrene controlaterale al tumore è in riposo funzionale per l'inibizione della secrezione ipofisaria di ACTH. In ragione di episodi secretori non sincroni fra le due ghiandole e di una certa alternanza funzionale, se il prelievo dalle due parti non è pressoché contemporaneo, si possono riscontrare anche nel soggetto normale notevoli differenze di lato; non va dimenticato, inoltre, che nel caso di adenomi e, ancor più, di carcinomi surrenalici, vi può essere neoformazione di effluenti venosi che drenano in modo atipico in vene surrenaliche accessorie e non in quella principale. Tenuto conto di queste difficoltà interpretative, si può dire che il gradiente vene surrenaliche/vene periferiche è normalmente oscillante fra 2:1 e 5:1. Di regola, nella s. di C. il gradiente fra una o entrambe le vene e il circolo periferico aumenta a > 10:1; nei casi portatori di tumore, non è eccezionale reperire livelli di cortisolo refluo di 2000-5000 μg/dl.

Per quanto riguarda i seni petrosi inferiori, il cateterismo è chiaramente più impegnativo. L'approccio più usato prevede l'ingresso femorale bilaterale. Il dosaggio da entrambi i lati dell'ACTH refluo è indicato nei casi di s. di C. ipofisodipendente (m. di C.) nei quali le tecniche d'immagine (v. sotto) non sono riuscite a evidenziare alcun microadenoma responsabile dell'ipersecrezione di ACTH. In questi casi il gradiente seni petrosi inferiori/vene periferiche deve essere > 2:1. Nel corso del cateterismo si esegue un test al CRH (iniezione e.v. acuta del peptide stimolante) e si eseguono prelievi seriati dai cateteri posizionati: è così possibile valutare la «lateralizzazione» della sorgente di ACTH con il rilievo di vistose differenze di risposta dai due lati. Se queste non si verificano, è logico pensare all'iperplasia diffusa delle cellule ACTH-secernenti oppure alla microadenomatosi con drenaggio in entrambe le vene ipofisarie confluenti nei seni. Se, invece, le differenze sono evidenti, è logico pensare ad un microadenoma situato nell'emipofisi corrispondente ai livelli più elevati. Quest'indicazione diagnostica è molto utile per impostare il successivo intervento neurochirurgico.

Oltre alle indagini ormonali, l'accertamento diagnostico della s. di C. si avvale di indagini volte alla definizione morfologica delle lesioni responsabili. Queste indagini utilizzano tecniche d'immagine che esplorano le logge surrenaliche e la regione ipofisaria.

Le *procedure radiografiche tradizionali* per lo studio dei surreni cushinghiani comprendono l'*esplorazione diretta* (senza contrasto), l'*urografia*, l'*arteriografia* e, soprattutto, la *venografia selettiva*, attuabile con il cateterismo delle vene surrenaliche. Oggi è totalmente abbandonato il pneumoretroperitoneo con stratigrafia delle logge surrenaliche. La venografia, anche se non del tutto scevra di rischi, in quanto l'iniezione del mezzo di contrasto può essere causa di emorragie intraghiandolari e di infarcimenti più o meno estesi, è preziosa per definire morfologicamente l'iperplasia bilaterale (semplice oppure nodulare) e alcune caratteristiche dei tumori secernenti. La disorganizzazione sino alla completa anarchia del circolo refluo, ad es., è reperto tipico in caso di carcinoma e la visualizzazione di queste anomalie può rivelarsi preziosa per l'opera del chirurgo.

L'*ecotomografia* ha utilità come *screening* immediato per evidenziare masse surrenaliche relativamente grandi, ma non ha attualmente il potere risolutivo che è, invece, proprio della *tomografia computerizzata* (TC) (fig. 4). Quest'ultima ha ormai soppiantato, in termini di affidabilità e accuratezza diagnostica, tutte le altre tecniche d'immagine surrenalica. Normalmente, la TC è in grado di visualizzare bene la ghiandola surrenale sinistra nell'80% circa degli

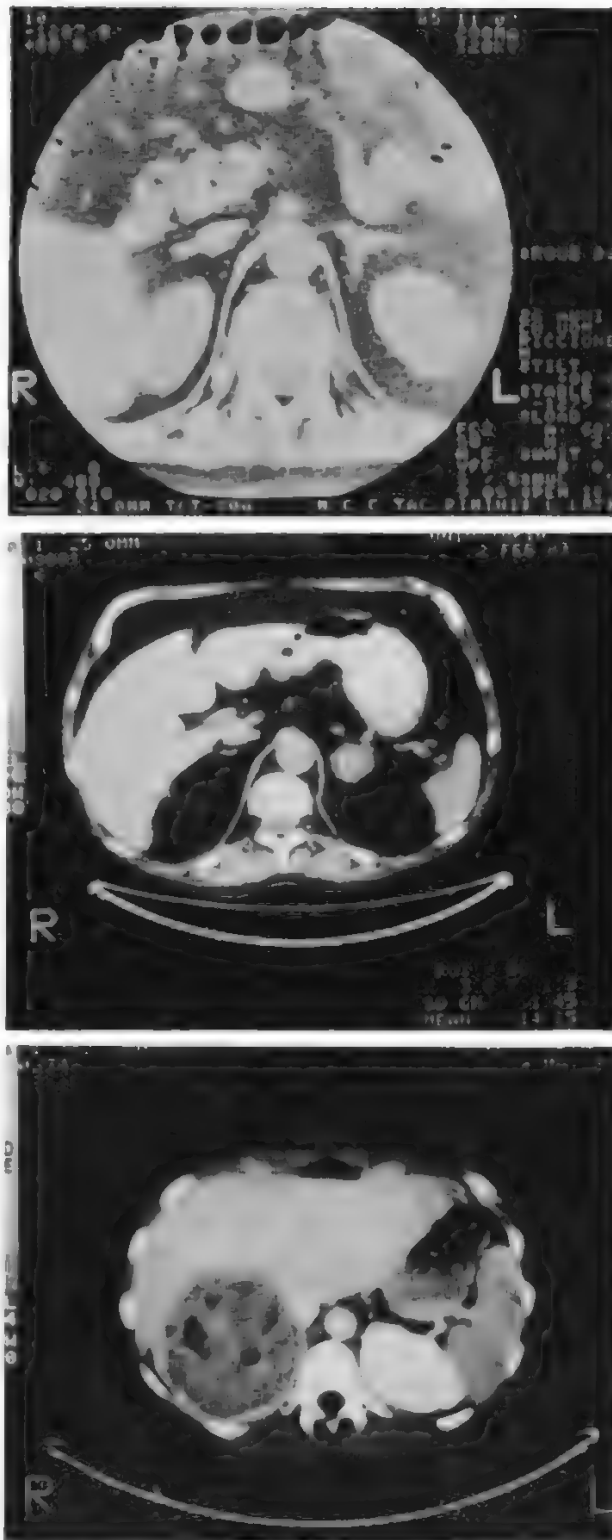



Fig. 4. Immagini TC di s. di C. *In alto*: iperplasia surrenalica bilaterale: i surreni sono ingranditi e mantengono grossolanamente la loro forma. La morfologia dei contorni evidenzia aspetti policiclici compatibili con un quadro iniziale di iperplasia nodulare. *Al centro*: adenoma surrenalico. *In basso*: carcinoma surrenalico: sono evidenti aree necrotico-emorragiche all'interno della massa neoplastica.

individui; la ghiandola destra è visualizzabile con minor frequenza (circa il 50% degli individui). Il surrene sinistro si presenta come una struttura di forma triangolare in sede anteriore e mediale rispetto al polo superiore del rene, posteriormente alla coda del pancreas e lateralmente all'aorta addominale. Il surrene destro per lo più è una sottile falce tessutale che sovrasta il polo superiore del rene, immediatamente dietro alla vena cava inferiore. Questa morfologia è mantenuta con qualche irregolarità di contorno nei surreni bilateralmente iperplastici per eccesso di ACTH; talora sono evidenti aspetti policiclici compatibili con la diagnosi di iperplasia nodulare. La TC è in grado di delineare con sicurezza formazioni adenomatose del diametro di almeno 1 cm che deformino i contorni ghiandolari; i coefficienti di assorbimento di queste formazioni di solito non si discostano da quelli di organi viciniori, come fegato e reni, e aumentano dopo iniezione di mezzo di contrasto. L'innalzamento contrastografico è in relazione alla notevole vascolarizzazione; in queste circostanze si evidenziano bene aree ipodense necrotiche nel contesto dei tumori più grandi. Le immagini surrenaliche ottenibili con la *tomografia a risonanza magnetica nucleare* (TRMN) sono sul piano assiale uguali a quelle della TC. La risonanza magnetica non prevede l'uso di radiazioni ionizzanti; è possibile ottenere immagini su diversi piani; il potere di risoluzione contrastografico è superiore a quello della TC. Per queste caratteristiche, l'uso della TRMN è talora prezioso per ottenere informazioni su specifici aspetti della patologia surrenalica: ad es., la diagnosi differenziale preoperatoria fra tumori ormonosecernenti e tumori metastatici, oppure l'infiltrazione carcinomatosa di strutture contigue. In particolare, l'estensione di gittate cellulari neoplastiche nella vena surrenalica o nella cava inferiore può essere bene documentata dalla TRMN in alternativa all'angiografia.

Un posto a sé va attribuito alla *scintigrafia surrenalica* con ^{131}I-19-iodocolesterolo o, meglio, con ^{131}I-6β-iodometil-19-norcolesterolo (NP-59). Lo iodocolesterolo, iniettato per via venosa, è rapidamente captato dalla corteccia surrenalica (viene contemporaneamente bloccata la captazione tiroidea con somministrazione di liquido di Lugol), ove si accumula e può venire visualizzato tramite gammacamera. Per solito, il rilievo scintigrafico viene fatto dopo qualche giorno (da 5 a 10 giorni) dall'iniezione del composto marcato. I casi di s. di C. con iperplasia surrenalica bilaterale mostrano la visualizzazione di entrambi i surreni, mentre i casi di neoplasia surrenalica mostrano quasi sempre una localizzazione monolaterale del colesterolo radioattivo. Questo si accumula specificamente nel tumore e non si ha alcuna captazione del tracciante da parte del surrene controlaterale, la cui attività steroidogenetica è bloccata in conseguenza della cronica inibizione dell'ACTH endogeno. Non sempre, peraltro, la scintigrafia surrenalica offre immagini corrispondenti al riscontro chirurgico o agli esiti ormonali. Anche se il numero di falsi positivi o falsi negativi (a seconda della diagnosi successivamente accertata) non è trascurabile, non v'è dubbio che il rilievo scintigrafico debba essere considerato importante elemento del ventaglio diagnostico.

Per quanto riguarda la regione ipofisaria, la *radiografia tradizionale* e la *stratigrafia della sella turcica* sono del tutto normali nella grande maggioranza dei casi di s. di C.; in una ridotta percentuale di pazienti l'ingrandimento e la deformazione del profilo sellare sono indicativi della presenza di macroadenoma ACTH-secernente. La *TC ad alta risoluzione* è la procedura di primo impiego per lo studio dell'ipofisi cushinghiana. La deformazione del margine ipofisario superiore (convessità verso l'alto con spostamento del peduncolo) e l'alterazione focale dell'aumento di densità (*enhancement*) che si verifica al seguito dell'iniezione e.v. di mezzo di contrasto sono i criteri più usati per diagnosticare la presenza di microadenoma. Con tutto ciò, il 50% circa dei casi poi documentati chirurgicamente come portatori di microadenoma ACTH-secernente non rivelano alcuna alterazione alla TC, anche dopo *enhancement* contrastografico. In qualche caso, il m. di C. si associa al rilievo di sella vuota alla TC. Lo studio dell'ipofisi tramite TRMN appare particolarmente utile nella s. di C. ipofisodipendente con TC negativa. Immagini compatibili con microadenomi sono state evidenziate dalla TRMN (e poi confermate chirurgicamente) con sezioni coronali di 3 mm e particolare attenzione alla regione posteriore della preipofisi, nella cosiddetta zona giunzionale pre-postipofisi.

Diagnosi differenziale

La diagnosi differenziale della s. di C. nei confronti della *sindrome surrenogenitale* è assai facile quando quest'ultima sia *congenita*, dipenda, cioè, da blocco enzimatico della sintesi cortisolica con deviazione della steroidogenesi verso gli steroidi androgeni. In questi casi si ha iperplasia surrenalica bilaterale; ma, a parte le eventuali anomalie di sviluppo dell'apparato genitale, la produzione di cortisolo è per definizione ridotta e mancano sempre i segni più importanti del quadro clinico cushinghiano. Più difficile è la differenziazione nei confronti della *sindrome surrenogenitale acquisita*, che dipende da tumore surrenalico androgenosecernente. Infatti, si possono configurare *quadri misti*, a cavallo fra la s. di C. classica (ipersecrezione glicocorticoide) e la sindrome surrenogenitale (ipersecrezione androgenica). I dosaggi ormonali (gli steroidi più discriminanti sono il cortisolo per la linea glicocorticoide e il deidroepiandrosterone-solfato per la linea androgena) consentiranno di orientare la diagnosi verso l'una o l'altra forma, anche se tale distinzione, nell'ambito di una neoplasia spesso maligna, ha scarso o nullo significato pratico. L'assenza dell'impronta ipercortisolica, sia clinica che ormonale, i risultati normali delle prove di inibizione con desametasone e i reperti locali ovarici (esplorazione ginecologica; ecotomografia pelvica; eventuale visualizzazione laparoscopica) consentono di differenziare una s. di C. con irsutismo dalla *sindrome dell'ovaio policistico iperandrogenico* (*sindrome di Stein-Leventhal*) e dal *tumore ovarico virilizzante* (sono stati descritti rarissimi casi di vera sindrome cushinghiana da germi surrenalici aberranti nell'ovaio!).

La differenziazione diagnostica che più frequentemente si propone nella pratica clinica è quella con alcune forme di *obesità a impronta stenica*, variamente definite nella letteratura, ma più comunemente note con il termine descrittivo di *obesità con strie*. Questo tipo di obesità si riscontra in modo particolare nell'età puberoadolescenziale, in entrambi i sessi. Sul piano clinico, gli obesi in questione presentano una disposizione ubiquitaria dell'adipe, accompagnata da strie cutanee di colorito roseo, *facies* rotondeggiante e accesa, modesta ipertensione arteriosa, tendenza iperglicemica, acne, gibbo cervicodorsale. Alcuni criteri semeiotici generali vanno utilizzati per una corretta diagnosi: l'età, la mancanza di astenia e di ipo- atrofia muscolare agli arti, la mancanza di assottigliamento cutaneo e di fenomeni emorragici, la normalità delle condizioni psichiche e le caratteristiche delle strie. Nei confronti di quelle tipiche cushinghiane, queste strie sono più brevi e più strette, di colorito più chiaro, sono presenti — più che nei quadranti addominali inferiori — ai fianchi, natiche, regioni mammarie, ascelle, facce mediali delle braccia e cosce. Peraltro, nei casi più clamorosi questi criteri perdono di validità e la diagnosi differenziale va acquisita con le indagini ormonali.

Negli obesi con strie, la cortisoluria, ancorché relativamente elevata, non si pone nel *range* cushinghiano; il ritmo circadiano del cortisolo plasmatico è sempre evidente, anche se presenta alcune irregolarità; la risposta alle prove di inibizione con desametasone è sempre normale. Va ricordato, comunque, che i segni clinici sono quelli dell'ipercortisolismo e che non raramente i livelli cortisolemici al mattino sono sovranormali. Si tratta, in sostanza, di un atteggiamento ipersurrenalico che viene a caratterizzare alcuni obesi in un periodo particolare della vita; tale atteggiamento non ha certo la gravità e progressività della s. di C., regredisce bene con la riduzione del peso corporeo e ha quindi prognosi del tutto favorevole.

Un'altra situazione che può porre difficili problemi di diagnostica differenziale è l'*alcolismo cronico*. In alcuni etilisti, si viene a configurare un quadro clinico molto suggestivo in senso cushinghiano (comprensivo di adiposità distrettuale, ipotrofia muscolare, astenia, iperglicemia, *facies* accesa, strie). I disturbi psichici legati all'intossicazione etilica concorrono a rendere l'esame oggettivo così vicino a quello della vera s. di C. da giustificare il termine, ormai diffuso in letteratura, di *pseudosindrome di Cushing*. I dati di laboratorio sono variabili. Vi sono casi con reperti di base e dinamici del tutto normali (ritmo circadiano; prove di inibizione con desametasone), per i quali è facile, in ragione dell'anamnesi specifica, fare la corretta diagnosi. Ve ne sono altri con reperti anormali (mancato ritmo circadiano; mancata risposta alla somministrazione di desametasone in singola dose serale). L'alcol, fra l'altro, aumenta a vari livelli l'attività dell'asse ipofisi-surrene, ed è verosimile che nella genesi del quadro clinico realmente intervenga un'iperattività glicocorticoide. Nei casi di più difficile inquadramento, sarà dirimente l'evoluzione delle alterazioni ormonali dopo la sospensione dell'alcol (regressione nel caso di pseudosindrome; stazionarietà o progressione nel caso di vera s. di C.).

Vanno citati, infine, gli aspetti pseudocushinghiani che possono verificarsi nell'ambito della *depressione endogena*. È infatti documentato che in un discreto numero di pazienti psichiatrici vi sono segni clinici e dati laboratoristici suggestivi di iperfunzione ipofisosurrenalica. Si tratta soprattutto di pazienti con depressione endogena, ma anche con anoressia nervosa, o bulimia, o nevrosi ossessivocompulsiva. In alcune circostanze i meccanismi in gioco sono estranei alla patologia di base: ad es., la concomitante ingestione di alcol di per sé rappresenta uno stimolo alla secrezione di ACTH e cortisolo (v. sopra); psicofarmaci diversi possono interferire con la metabolizzazione steroidea e alterare i risultati di test diagnostici; nell'anoressia nervosa, la vistosa riduzione del volume di distribuzione e il rallentamento metabolico sono sufficienti a giustificare livelli cortisolemici elevati. Ma in molti casi, e soprattutto nell'ambito delle sindromi depressive, l'ipercortisolismo assume caratteristiche di alterato controllo centrale e di impatto clinico tali da far ipotizzare una patogenesi comune con la malattia cushinghiana vera e propria. In altri termini, si è pensato a un terreno comune con due poli sindromici: psichiatrico (sindrome depressiva) ed endocrino (s. di C.). Questa impostazione concettuale sarebbe avvalorata, non solo dal comune rilievo di ipercortisolemia con alterata responsività al meccanismo di *feedback* (test di inibizione desametasonica con singola dose serale), ma anche dalla grande frequenza di sintomatologia psicodepressiva (e psicomaniacale) nei pazienti cushinghiani. Va emergendo un'area culturale «grigia», di incertezza nosografica anche per il possibile variare del quadro clinico nello stesso soggetto e per l'emergenza di oscillazioni cicliche della sintomatologia (v. sopra: *forme cliniche*). La diagnosi differenziale fra s. di C. paucisintomatica e sindrome depressiva può essere in certi casi veramente problematica. I risultati del trattamento psichiatrico, l'assenza di progressività dei segni «endocrino-metabolici», la risposta molto torpida o addirittura assente dell'ACTH plasmatico all'iniezione acuta di CRH, l'osservazione più generale che l'ipercortisolismo non è l'elemento caratterizzante il quadro clinico, privilegiano la diagnosi di sindrome depressiva. Nei casi meno chiari, è comunque indicato un attento *follow-up* endocrinologico.

La diagnosi differenziale della s. di C., soprattutto nella variante paucisintomatica, si pone anche nei confronti di *masse surrenaliche «non funzionanti», rilevate occasionalmente all'esame dell'addome con la TC*. Il reperto non è eccezionale, e riguarda pazienti che non erano prima sospettati di patologia surrenalica. Alcune di queste masse, molto variabili come diametro, sono cisti o lipomi e possono essere riconosciute come tali sulla base delle immagini della TC e/o della TRMN. Altre sono masse solide, di possibile natura metastatica oppure tumorale primitiva surrenalica, ormonosecernenti o no. Le indagini ormonali si impongono per valutare la possibilità di ipersecrezione cortisolica autonoma: in questo caso, anche in assenza di manifestazioni cushinghiane classiche, è indicata l'asportazione chirurgica, qualsivoglia sia il diametro della massa incidentalmente scoperta.

Decorso

Il decorso della s. di C., pur con periodi di relativa remissione, è ingravescente nella grande maggioranza dei casi, e non soltanto quello delle forme sostenute da patologia neoplastica. Il decorso della malattia ipofisodipendente (m. di C.) è generalmente più lento rispetto alle forme primitive surrenaliche oltreché, ovviamente, alla sindrome paraneoplastica; è molto variabile da caso a caso, cosicché non è raro osservare casi in cui la diagnosi è posta a distanza di molti anni dall'inizio della sintomatologia. Nei casi di sindrome conclamata, complicazioni fatali possono sopravvenire per infezioni intercorrenti, nei confronti delle quali questi pazienti sono particolarmente vulnerabili, per accidenti cardiovascolari (infarto miocardico; *ictus* cerebrale; rottura aneurismatica; scompenso cardiaco), per insufficienza renale da nefroangiosclerosi, per insufficienza polifunzionale al seguito di fratture spontanee, emorragie o scompenso diabetico.

Il carcinoma surrenalico responsabile di s. di C. ha decorso molto maligno e va considerato micrometastatico anche quando è apparentemente limitato alla ghiandola colpita. Le metastasi più frequenti sono al fegato, polmone, cute, ossa, cervello. Per quanto riguarda la s. di C. iatrogena, il decorso e la prognosi dipendono da fattori individuali che coinvolgono sia il regime corticoide usato sia la malattia di base. La gravità degli effetti collaterali glicocorticoidi è funzione della dose somministrata, della molecola d'uso (tendenzialmente maggiore per i corticoidi fluorurati, come triamcinolone, desametasone, betametasone) e, soprattutto, della durata della terapia. In molti casi, la sospensione del trattamento corticoide è assai difficile per una sorta di dipendenza dal farmaco che ha aspetti biologici e psichici complessi; in queste circostanze, la s. di C. iatrogena può aggravare anche sensibilmente alcuni aspetti della malattia di base.

Terapia

La terapia mira alla soppressione o alla correzione dell'eccesso glicocorticoide; essa è variabile in funzione delle diverse situazioni patogenetiche che sono all'origine della sindrome.

Nel caso di tumori monolaterali del surrene (adenoma o carcinoma), l'ablazione chirurgica è la soluzione di scelta. Si deve quindi procedere dalla *surrenectomia monolaterale*. Nella quasi totalità dei casi, la sede del tumore può essere precisata preoperatoriamente; in qualche paziente, in ragione degli esiti non concordanti di indagini diagnostiche, è prudente consigliare l'esplorazione di entrambe le regioni surrenaliche. Secondo alcuni, l'approccio bilaterale do-

vrebbe essere effettuato sempre, non dovendosi sottovalutare la possibilità, sia pure rara (inferiore al 10%), che la neoplasia surrenalica sia plurifocale, con interessamento di entrambe le ghiandole (ad es., poliadenomatosi). L'approccio bilaterale, inoltre, consente di controllare il trofismo del surrene controlaterale al tumore. Nel caso di tumore limitato a un lato, la ghiandola dell'altro lato è di regola atrofica, in conseguenza dell'inibizione della secrezione di ACTH da parte del cortisolo prodotto dal tumore. Il rilievo è importante per adeguare il trattamento endocrinologico intra- e postoperatorio; questo deve innanzi tutto prevenire l'insufficienza surrenalica acuta che altrimenti si verificherebbe una volta asportato il tumore. Le considerazioni di cui sopra hanno orientato un numero crescente di chirurghi ad abbandonare la tradizionale via d'accesso translombare (laterale) e ad adottare la via d'accesso transaddominale (mediale), che dà la possibilità di visione bilaterale. Nel caso di tumori di maggiori dimensioni e di pazienti con maggior grado di obesità tronculare, e quindi di prevedibili difficoltà chirurgiche, è spesso usata l'incisione toracoaddominale, con lettino operatorio ruotato di 30°, che consente di ampliare il campo operatorio.

L'intervento di *surrenectomia bilaterale* è invece indicato nei casi di s. di C. con iperplasia macronodulare ormai autonoma dall'ACTH (una condizione, come già detto, non diversa da quella della poliadenomatosi); si tratta di una minoranza dei pazienti portatori di iperplasia bilaterale, nei quali il peso delle ghiandole surrenali può raggiungere parecchie decine di grammi. La surrenectomia totale bilaterale comporta per definizione la successiva terapia sostitutiva e quindi la trasformazione clinica in una sindrome addisoniana. Vi è anche, come sarà specificato oltre, la possibilità di una successiva sindrome di Nelson, con l'insorgenza di macroadenoma ipofisario invasivo. Per questo, la surrenectomia bilaterale va attuata soltanto dopo disamina particolarmente attenta della situazione attuale e precedente del singolo paziente.

La mortalità operatoria per interventi di surrenectomia in pazienti con s. di C. si aggira sull'1-2%. Per quanto riguarda la terapia di supporto glicocorticoide intra- e postoperatoria, essa si avvale della somministrazione e. v. di cortisolo emisuccinato in dosi generose, variabili da 400 a 1000 mg e oltre nel giorno dell'intervento (100-250 mg ogni 4-6 h), in perfusione prolungata di soluzioni che valgano a correggere l'eventuale ipovolemia (soluzioni glicosate ed elettrolitiche in quantità variabili da 20 a 40 ml/kg/24 h). La somministrazione di cortisolo continua poi a dosi progressivamente decrescenti per qualche giorno e viene sostituita dalla terapia orale con cortisone acetato (50-75 mg al giorno) nella seconda settimana postoperatoria. Nel caso di surrenectomia monolaterale, si scende poi a 25-37,5 mg di cortisone acetato per almeno due mesi, sino a una valutazione completa (clinica e laboratoristica) della valida ripresa funzionale del surrene residuo.

Indipendentemente dall'evenienza di localizzazioni metastatiche, in circa la metà dei casi di carcinoma surrenalico il tumore non è completamente asportabile al momento dell'intervento, in ragione della sua diffusione locale; negli organi viciniori sono presenti infiltrati neoplastici di difficile manipolazione chirurgica. In questi casi, la cui prognosi rimane infausta a relativamente breve scadenza, è indicata la somministrazione di farmaci cosiddetti adrenotossici. Si tratta di composti che interferiscono con la sintesi steroidea tramite inibizione di tappe enzimatiche critiche; si ritiene oggi che la loro somministrazione sia utile anche in senso adiuvante, quando, cioè, l'intervento è stato apparentemente risolutivo e la massa neoplastica locale è stata totalmente asportata.

Il farmaco di prima scelta è l'*o,p'*-DDD (*mitotano*); si tratta di un derivato dell'insetticida DDT, che provoca necrosi selettiva delle zone fascicolata e reticolare del surrene. Il farmaco richiede un certo periodo di tempo per agire significativamente e deve essere somministrato a lungo. Le dosi giornaliere variano da 2 a 10 g, e pressoché inevitabili sono effetti collaterali di vario tipo: nausea, vomito, diarrea, letargia, atassia, disorientamento psichico, etc. Dopo qualche tempo dall'inizio del trattamento deve essere affiancata a questa terapia una terapia glicocorticoide sostitutiva dell'iposurrenalismo indotto dal farmaco. In linea generale, rispondono meglio al mitotano i casi giovanili; remissioni prolungate sono abbastanza comuni. Nei casi responsivi, il trattamento deve essere prolungato per almeno 5 anni. Altri farmaci adrenotossici proposti in alternativa all'*o,p'*-DDD sono il *trilostano*, l'*aminoglutetimide*, il *metirapone*, il *ketoconazolo*. I meccanismi d'azione specifici non sono del tutto noti, ma si può dire che tutti i composti siano inibitori enzimatici della steroidogenesi. Possono anche essere somministrati in associazione con l'*o,p'*-DDD e fra loro, nel tentativo di ampliare la possibilità di blocco sintetico e di interferenza metabolica con i cloni cellulari neoplastici. L'aminoglutetimide ha anche la possibilità di agire perifericamente sul metabolismo del cortisolo; fra l'altro, come farmaco inibitore dell'aromatasi steroidea, ha un suo ruolo nelle strategie di endocrinoterapia del carcinoma mammario. Il ketoconazolo, farmaco antimicotico di vasto uso terapeutico, ha interessanti proprietà inibitrici della steroidogenesi e, più in generale, dell'attività ipofisosurrenalica (v. sotto). Anche per questi composti, dopo qualche tempo dall'inizio del trattamento, si impone la somministrazione complementare di cortisone acetato per l'iposurrenalismo indotto.

Purtroppo, almeno 1/3 dei casi di carcinoma surrenalico, soprattutto se in fase metastatica, sono refrattari alla terapia adrenotossica; la radioterapia è del tutto inefficace e di scarsa o nulla utilità è la chemioterapia, anche se episodicamente sono state osservate parziali remissioni con l'uso di protocolli centrati sulla somministrazione di cisplatino.

In una certa percentuale di casi cushinghiani operati di surrenectomia bilaterale (10-20%), a distanza variabile dall'intervento insorge intensa iperpigmentazione, analoga a quella caratteristica del morbo di Addison (con interessamento anche delle mucose), malgrado la corretta terapia sostitutiva con cortisone acetato. Si verificano segni neuroftalmologici di compressione chiasmatica e si documenta la presenza di macroadenoma ipofisario ACTH-secernente. I livelli di ACTH plasmatico sono molto elevati, costantemente superiori a 500 pg/ml. Il substrato anatomopatologico di questa situazione, nota con l'eponimo di *sindrome di Nelson*, è rappresentato da un adenoma cromofobo rapidamente espansivo. La presenza della sindrome di Nelson impone immediati provvedimenti, che possono essere radioterapici nei casi meno conclamati, oppure neurochirurgici, sia nei casi con adenoma intrasellare sia, soprattutto, nei casi con documentata espansione extrasellare. Il monitoraggio periodico dell'ACTH plasmatico dopo l'intervento può consentire una precoce diagnosi della sindrome; secondo alcuni, l'irradiazione ipofisaria prima e dopo l'intervento di surrenectomia ridurrebbe l'incidenza della sindrome a casi eccezionali.

Tenuto conto della possibilità che presto o tardi si possa configurare una sindrome di Nelson, dei rischi operatori dell'intervento di surrenectomia bilaterale, e della necessità di una terapia sostitutiva perenne dell'iposurrenalismo postoperatorio, si conviene che debbano essere limitati al minimo gli interventi di questo tipo per i casi con iperplasia bilaterale non caratterizzata in senso macronodulare.

La terapia di elezione per la s. di C. ipofisodipendente, là dove vi sia documentazione convincente di adenoma ACTH-secernente è quella chirurgica di *adenomectomia*. L'intervento è attuabile nella stragrande maggioranza dei casi (portatori di microadenoma) per via transfenoidale; si tratta di un approccio chirurgico bene codificato, poco traumatizzante e scarsamente complicato. Nei pazienti sottoposti ad adenomectomia selettiva, anche la terapia postoperatoria è molto ridotta nei confronti di quella richiesta dopo surrenectomia: è buona norma somministrare 200-400 mg di cortisolo emisuccinato nel giorno dell'intervento e poi dosi decrescenti di cortisone acetato per qualche settimana al fine di prevenire segni di iposurrenalismo. Tenuto anche conto della posizione, spesso posteriore, dei microadenomi ACTH-secernenti, dopo l'intervento si verifica spesso un transitorio diabete insipido. Le percentuali di guarigione con la microadenomectomia selettiva ipofisaria variano nelle casistiche pubblicate all'inizio degli anni '80 fra il 60 e il 90% circa. Molto inferiore è ovunque la percentuale di successi nel caso di macroadenomi, soprattutto se con atteggiamento invasivo come si verifica nella sindrome di Nelson: non si arriva che al 30-40%. Con il passare degli anni, purtroppo, è in aumento il numero dei pazienti cushinghiani che recidivano in modo più o meno appariscente a distanza di tempo dall'intervento inizialmente risolutivo. Le percentuali di successo vanno quindi riviste alla luce di questi eventi tardivi; entro 10 anni dall'intervento è verosimile attendersi almeno il 30% di recidive. In questi casi, è logico pensare che gli stessi meccanismi patogenetici che avevano sostenuto le prime manifestazioni (eccessiva stimolazione da parte del CRH ipotalamico e formazione di nodi iperplastici sino alla costituzione di microadenoma) abbiano causato iperplasia delle cellule residue ACTH-secernenti e nuove aree adenomatose. Le recidive «precoci» dopo intervento di microadenomectomia più verosimilmente esprimono una plurifocalità iniziale con multiple aree nodulari, delle quali una sola è stata asportata; insuccessi di questo genere caratterizzano più frequentemente i microadenomi posteriori, posizionati nella zona di passaggio pre/postipofisi (cellule ACTH-secernenti dell'ipofisi intermedia? v. sopra: *etiopatogenesi*).

Nei casi in cui non sia stato documentato alcun microadenoma, si può procedere con intervento esplorativo o anche con l'emi-ipofisectomia, se vi è lateralizzazione dei dosaggi di ACTH refluo dai seni petrosi inferiori, ma ha tuttora indicazione la *terapia radiante*. Negli anni più recenti, vi sono stati importanti miglioramenti tecnologici, che consentono di calibrare la dose tessutale con minime variazioni di intensità a livello di punti prefissati, ma con rapido decadimento dell'esposizione nelle zone circostanti. L'uso dell'acceleratore lineare ad alta energia consente ormai in molti centri di ottenere un'ottima «centratura» dell'ipofisi; la radioterapia per l'ipofisi cushinghiana prevede una dose giornaliera di 1,8 Gy (180 rad) al giorno, 5 giorni la settimana per 5 settimane (dose totale di 45 Gy o 4500 rad). I risultati sono sostanzialmente buoni, anche se la percentuale di guarigioni è nettamente inferiore all'adenomectomia selettiva. Nei pazienti responsivi, le manifestazioni dell'ipercortisolismo regrediscono man mano che procede il trattamento radiante, e così pure tendono a normalizzarsi i valori di cortisolemia e cortisoluria; i risultati migliori si registrano a distanza di alcuni mesi dal termine del trattamento. Le recidive a distanza sembrano meno frequenti dopo radioterapia che dopo adenomectomia selettiva, ma mancano studi comparativi su vasta casistica. È ormai abbandonata, invece, l'infissione intraipofisaria per via transfenoidale di bastoncini di ^{99}Yt e di ^{198}Au, sia per le incertezze degli effetti terapeutici, sia per i possibili danni al tessuto ipofisario (ipofisiti attiniche con conseguente panipopituitarismo) e alle strutture viciniori.

Le difficoltà di ottenere successi definitivi nei pazienti cushinghiani con ipersecrezione di ACTH ipofisario, qualsivoglia fosse la procedura adottata (chirurgica o radioterapica), hanno sollecitato la ricerca di *terapie mediche* che consentissero il controllo dell'ipercortisolismo e dei relativi danni, la decelerazione o la remissione clinica della malattia e il recupero del normale controllo neuroendocrino della secrezione di ACTH. L'ipotesi più favorevole era quella che si potesse così bloccare il processo di formazione dei microadenomi ipofisari; quella meno favorevole, ma più realistica, era che il miglioramento clinico eventualmente realizzato consentisse di guadagnare tempo e di individualizzare meglio le successive opzioni terapeutiche.

Negli anni '70 vennero proposti alcuni farmaci interferenti con l'ambiente neurotrasmettitoriale ipotalamico, che sulla base di studi sperimentali o al seguito di osservazioni episodiche, sembravano attivi inibitori della produzione di CRH. Vasta diffusione clinica hanno avuto la *ciproeptadina* e il *valproato sodico*. I risultati sono stati nel complesso deludenti. Anche l'uso della *bromocriptina*, dopaminoagonista teoricamente in grado di inibire l'attività di cloni cellulari ACTH-secernenti del cosiddetto lobo intermedio in quanto esprimenti recettori dopaminergici, si è rivelata di scarsa o nulla utilità. Terapie in combinazione di questi farmaci non hanno migliorato la situazione. In conclusione: non sembrano praticabili le strategie proposte di inibizione centrale della secrezione di ACTH. Negli ultimi anni, però, la terapia medica della s. di C. ipofisodipendente ha registrato successi insperati con l'uso di un farmaco «atipico», il *ketoconazolo*. Questo derivato imidazolico, agente antimicotico ad ampio spettro, è in grado di inibire diversi enzimi della steroidogenesi, ma è anche, con tutta probabilità, dotato di azione centrale ACTH-inibente, in quanto dopo la sua somministrazione prolungata i livelli di ACTH circolante non aumentano a fronte della diminuzione della cortisolemia. Il ketoconazolo è indubbiamente utile nel trattamento della s. di C. La dose giornaliera iniziale è 200 mg; si sale poi con progressività sino a 800 mg. Con questa dose si prosegue sino al sostanziale miglioramento clinico. I valori di cortisolemia e cortisoluria spesso cadono criticamente già nei primi giorni di trattamento e per questo è prudente iniziare con un basso dosaggio per evitare le manifestazioni di iposurrenalismo. Il miglioramento soggettivo — allorquando si adotta lo schema posologico sopra delineato, con aumenti *stepwise* («a gradino») di 200 mg ogni settimana — inizia a distanza di circa 1 mese dall'inizio del trattamento e si consolida nei mesi successivi. Nei casi responsivi, si assiste a un netto recupero delle condizioni generali con regressione anche vistosa dei segni di ipercortisolismo; al miglioramento clinico fa riscontro la diminuzione netta della cortisoluria e il ritorno — almeno in alcuni casi — della responsività centrale all'inibizione con basse dosi di desametasone. I livelli di ACTH circolante non si comportano in modo univoco, ma certamente non aumentano; in un certo numero di casi, anzi, tendono a diminuire. Il ketoconazolo, alla dose di mantenimento di 600-800 mg giornalieri, è in genere bene tollerato; gli effetti collaterali più frequenti riguardano un certo grado di gastro-, neuro- ed epatotossicità reversibili. Quest'ultima va monitorizzata con frequenti controlli del quadro enzimatico; sono pochi i casi nei quali l'intensità del danno epatico ha comportato la sospensione del farmaco. Nella s. di C. ipofisodipendente, la terapia con ketoconazolo va considerata sintomatica e preparatoria al successivo intervento chirurgico. Sono sporadiche le osservazioni di stabile remissione; sono più nu-

merosi i casi di ripresa del quadro clinico nel corso del trattamento dopo una fase iniziale di remissione (fenomeno di *escape*) e di regola la malattia riprende a breve scadenza dalla sospensione o anche dalla riduzione posologica, che è logico tentare nei casi favorevoli dopo qualche mese di somministrazione. Non v'è dubbio, peraltro, che nei pazienti responsivi si verifichi un tale miglioramento clinico e laboratoristico da consentire la più razionale preparazione all'intervento. Anche le condizioni psicologiche, notoriamente assai fragili in questi soggetti, si modificano positivamente; si viene a costituire, in sostanza, un rapporto fiduciale e collaborativo con il curante, che è di particolare significato in una malattia di grave impatto sistemico, com'è la s. di C. Un aspetto importante è poi quello della riduzione (sino all'abolizione) di altri trattamenti sintomatici, che prima erano necessari per il controllo delle alterazioni glicemiche, lipidemiche e dell'ipertensione arteriosa, con i relativi danni. Si può quindi concludere che l'approccio terapeutico al paziente cushinghiano ipofisodipendente (con iperplasia surrenalica non macronodulare) prevede dapprima un trattamento medico con ketoconazolo e poi l'intervento di adenomectomia selettiva ipofisaria con l'alternativa della radioterapia con acceleratore lineare ad alta energia.

Nella s. di C. paraneoplastica (secrezione massiva di ACTH da parte di tumore extraipofisario), la terapia è ovviamente rivolta al quadro di base. Per quanto attiene alla situazione endocrina, che può inserirsi ad aggravare il decorso clinico con l'ipercatabolismo, possono essere di grande utilità i farmaci adrenotossici e, in particolare, il ketoconazolo. Del tutto recentemente, è stata proposta per i casi a più rapido decorso l'utilizzazione di steroidi ad azione antiglicocorticoide, capaci, cioè, di sostituirsi al cortisolo a livello dei recettori cellulari e di bloccare in questo modo l'azione ormonale. Fra le molecole antiglicocorticoidi, quella più promettente appare l'*RU-486*, un 19-norsteroide con particolari sostituzioni in C11 e C17, che è provvisto anche di attività antiprogestinica ed è già stato ampiamente sperimentato nell'animale e in modelli *in vitro*.

Nella s. di C. iatrogena, l'impostazione terapeutica deve tener conto, da un lato, delle caratteristiche evolutive della malattia di fondo per la quale è stata attuata la terapia corticoide (collagenopatia; emopatia; neuropatia, etc.), dall'altro degli effetti dannosi che si sono instaurati e che sono prevedibili in conseguenza dell'azione ormonale glicocorticoide. A questo proposito, vanno ricordati alcuni aspetti peculiari della sindrome iatrogena. Uno riguarda l'accentuata tendenza diabetogena, che, nei pazienti con precedente malattia diabetica, aggrava di molto il quadro clinico, sia sotto il profilo metabolico, sia sotto quello delle complicanze vascolari (indebolimento della parete vascolare; iperlipidemia; ipertensione; tendenza emorragica). Si possono verificare pericolose fasi di insulinoresistenza, che richiedono aggiustamenti rapidi e importanti della precedente terapia. Un altro aspetto, che va tenuto in considerazione e richiede spesso provvedimenti terapeutici specifici, è quello relativo all'aggravamento di una sindrome ulcerosa peptica. Questa può improvvisamente complicarsi nel corso di terapia corticoide con emorragia o perforazioni (queste ultime, talora, non sono facilmente riconoscibili per assenza di sintomatologia specifica). Infine, un pericolo caratteristico dei pazienti sottoposti a prolungata terapia corticoide è quello di sovrainfezioni batteriche, virali o micotiche di notevole gravità e facile diffusione per insufficiente risposta infiammatoria e per la ridotta immunosorveglianza (infezioni cosiddette «coperte»); è intuitiva, a questo riguardo, l'importanza del riconoscimento precoce e dell'adeguata terapia (ad es., antibiotica).

Bibliografia

Angeli A., Frairia R., *Lancet*, 1985, **1**, 821.
Aron D. C., Findling J. W., Tyrrell J. B., *Clin. Endocrinol. Metab.*, 1987, **16**, 705.
Bodner D. R., Schultz C. L., Resnick M. I., *Imaging Techniques*, in Javadpour N. ed., *Principles and Management of Adrenal Cancer*, 1987, Springer, London.
Brennan M. F., Saxe A., *Adrenal Neoplasms*, in Copeland E. M. ed., *Surgical Oncology*, 1983, Wiley, New York, p. 423.
Ceresa F., Angeli A., *Ipercorticosurrenalismi acquisiti con eccesso di glicocorticoidi*, in Cassano C., Andreani D., *Trattato italiano di endocrinologia*, 1977, SEU, Roma, p. 995.
Christy N. P., *Cushing's Syndrome: the Natural Disease and the Iatrogenic Syndrome*, in Christy N. P. ed., *The Human Adrenal Cortex*, 1971, Harper & Row, New York, p. 217.
Krieger D. T., *Endocr. Rev.*, 1983, **4**, 22.
Labhart A., *Adrenal Cortex*, in Labhart A. ed., *Clinical Endocrinology. Theory and Practice*, 1986, Springer, New York, p. 349.
Lamberts S. W. J., Delange S. A., Stefanko S., *J. Clin. Endocrinol., Metab.*, 1982, **54**, 286.
Liddle G. W., *Cushing's Syndrome*, in Eisenstein A. B. ed., *The Adrenal Cortex*, 1967, Churchill, London, p. 523.
Muller O. A., Stalla G. K., Von Werder K., *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1983, **57**, 227.
Smals A., Pieters G. *et al.*, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1984, **58**, 25.
Sonino N., Boscaro M. *et al.*, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1985, **61**, 718.

ALBERTO ANGELI

D

DACARBAZINA

F. *dacarbazine*. - I. *dacarbazine*. - T. *Dacarbazin*. - S. *dacarbazina*.

La dacarbazina, o DTIC (5-[3.3-dimetil-1-triazeno]imidazol-4-carbossamide) è un chemioterapico antitumorale sintetizzato nel 1959, negli U.S.A., e introdotto in terapia negli anni '70. La d. trova uso corrente nella chemioterapia del melanoma maligno, dei sarcomi delle parti molli e del linfoma di Hodgkin.

L'azione della d. è assimilata a quella, ciclospecifica, degli alchilanti. Il farmaco non è attivo in quanto tale: solo la demetilazione microsomale a livello epatico, con successive modificazioni spontanee del derivato instabile, lo rende citotossico. Anche la fotoattivazione è in grado di indurre la liberazione di composti ad azione alchilante, verosimilmente, però, non implicati nell'attività *in vivo*.

Nel melanoma maligno la d. permane a tutt'oggi il farmaco singolarmente più attivo, anche se, in assoluto, l'incidenza delle risposte non è elevata. La monochemioterapia con d. ottiene infatti, nella malattia avanzata, circa il 20-25% di risposte (complete: 5%). Data l'attività in monochemioterapia, il farmaco si trova inserito nella maggior parte degli schemi polichemioterapici proposti per il melanoma (ad es., BELD: bleomicina, vindesina [Eldisine®], lomustina, d.; BOLD: bleomicina, vincristina [Oncovin®], lomustina, d.).

Nei sarcomi delle parti molli la d. sembra essere il terzo farmaco più attivo, dopo adriamicina e ifosfamide. In monochemioterapia l'incidenza delle risposte si pone intorno al 15%. L'aggiunta della d. in polichemioterapia può aumentare del 10% le percentuali di risposta. Il farmaco risulta quindi compreso negli schemi polichemioterapici di uso più corrente (CY-VA-DIC: ciclofosfamide, vincristina, adriamicina, d. [DIC]).

Nel linfoma di Hodgkin, malattia estremamente chemioresponsiva, la d. ha dimostrato una discreta attività in monochemioterapia (risposte nel 40-50% dei casi). In particolare, il farmaco è inserito nello schema ABVD (adriamicina, bleomicina, vinblastina, d.), utilizzato nella prima linea di trattamento chemioterapico.

La d. è tradizionalmente somministrata al dosaggio di 200-250 mg/m^2 (superficie corporea)/*die* e. v. per 5 dì, ogni 3-4 settimane. Il farmaco è stato peraltro valutato a dosaggi singoli di 750-850 mg/m^2, evitandosi in tal modo il frazionamento in più giorni. L'attività sembra non diminuire, con il vantaggio di una facilitazione del trattamento e di una tossicità gastroenterica minore in quanto di durata più limitata. Non sembra dimostrata, al momento, una curva dose-risposta, né una correlazione dell'attività con la modalità di somministrazione (ad es., infusione continua).

Dopo somministrazione e. v., il farmaco si ritrova immodificato nelle urine per il 40% circa. L'eliminazione renale avviene per secrezione tubulare. L'emivita plasmatica aumenta in caso di disfunzione epatica o renale. La capacità di concentrarsi a livello del S.N.C. sembra limitata, anche se la d. si è rivelata moderatamente attiva nelle neoplasie cerebrali, per le quali ne è stato proposto l'impiego in combinazione con la radioterapia. Il farmaco viene iniettato in bolo per via e. v. nel caso di dosaggio singolo non elevato (ad es., 250 mg/m^2/*die*). Sono però possibili fenomeni dolorosi a carico della vena di accesso. In caso, quindi, di somministrazione unica di dosaggi più consistenti (ad es., 750 mg/m^2), si ricorre all'infusione breve (30-60 min), diluendo il farmaco in soluzione fisiologica (100-250 ml). Il farmaco è instabile alla luce e una prolungata fotoesposizione può diminuirne l'attività.

Gli effetti collaterali della d. consistono, innanzitutto, in nausea e vomito, solitamente di grado intenso. In caso di somministrazione frazionata in più giorni, è usuale un decremento del vomito dopo il 1°-2° giorno. La mielodepressione non costituisce un effetto importante, in quanto è, in genere, di grado minore e ricorre in una limitata percentuale dei pazienti (nella 2ª-3ª settimana dal trattamento). Anche l'effetto alopecizzante è minimo. Il farmaco può invece indurre una sindrome similinfluenzale, con febbre, brividi, malessere, mialgie. Raramente può verificarsi una tossicità neurologica, centrale (comizialità) o periferica (parestesie). È possibile, infine, una tossicità epatica, eccezionalmente anche grave.

La d. è cancerogena nei roditori. Ai dosaggi corrente-

mente utilizzati non dovrebbe esplicare azione immunosoppressiva.

Bibliografia

Comis R. L., *Cancer Treat. Rep.*, 1976, **60**, 165.
Eyre H. J., Eltringham J. R. *et al.*, *Cancer Treat. Rep.*, 1986, **70**, 1085.
Gottlieb J. A., Benjamin R. S. *et al.*, *Cancer Treat. Rep.*, 1976, **60**, 199.
Li Lod T., Housholder G. E. *et al.*, *Cancer Treat. Rep.*, 1976, **60**, 149.
Saiki J. H., Baker L. H. *et al.*, *Cancer*, 1986, **58**, 2196.
Santoro A., Bonadonna G. *et al.*, *J. Clin. Oncol.*, 1987, **5**, 27.
Wiemann M. C., Calabresi P., *Pharmacology of Antineoplastic Agents: Triazenes*, in Calabresi P., Schein P. S., Rosenberg S. A. eds., *Medical Oncology*, 1985, Macmillan, New York, p. 306.

PAOLO CASALI

DACTINOMICINA: v. ACTINOMICINE*.

DANAZOLO

F. *danazol*. - I. *danazol*. - T. *Danazol*. - S. *danazol*.

Il danazolo, chimicamente un derivato 2-3, isossazolico del 17-alfa,2-etiniltestosterone (etisterone), è uno steroide eterociclico.

L'originalità della molecola, introdotta in clinica nel 1971, consiste proprio nella presenza del nucleo isossazolico unito all'anello A della molecola ciclopentanofenantrenica e dalla presenza di un radicale etinilico, unito al carbonio in 17.

Meccanismo d'azione

Il d. mostra di possedere un'azione a molteplici livelli del sistema riproduttivo. Sono stati infatti proposti quattro principali meccanismi di azione farmacologica:

1) azione antigonadotropinica dose-dipendente, svolta tramite l'inibizione dei *releasing hormones* ipotalamici per le gonadotropine;

2) interazione con i recettori intracellulari per gli androgeni e per il progesterone e azione diretta atrofizzante a livello endometriale;

3) inibizione diretta di molteplici enzimi della steroidogenesi;

4) alterazione del metabolismo androgeno degli steroidi.

In donne sane il d. non sopprime i livelli basali circolanti di FSH e di LH, ma inibisce i picchi ovulatori a metà ciclo; nelle donne in postmenopausa e nell'animale castrato, il d. impedisce la comparsa della ipergonadotropinemia compensatoria.

A livello periferico il d. si lega essenzialmente ai recettori per gli androgeni, per il progesterone e per i glicocorticoidi; il legame del d. con il recettore per gli androgeni induce la sintesi di RNA-androgeno specifico; il complesso danazolo-recettore per il progesterone trasloca invece in scarsa quantità nel nucleo, mentre, infine, il complesso danazolo-recettore per l'estradiolo si forma in minima quantità e soltanto per elevate concentrazioni di sostanza.

Il d. si lega inoltre alla globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG) e alla globulina legante i corticosteroidi (CBG); il conseguente incremento della frazione di testosterone libero potrebbe fornire una possibile spiegazione del debole effetto androgenico del d.

L'inibizione di alcuni enzimi della steroidogenesi (3-beta idrossisteroidodeidrogenasi, 17-beta idrossisteroidodeidrogenasi, 17-alfaidrossilasi, etc.) può rappresentare una spiegazione dei bassi livelli di steroidi plasmatici che si osservano durante il trattamento con d.

I valori medi di 17-beta estradiolo durante terapia con d. corrispondono ai valori della fase proliferativa; il rapporto E2/E1 appare invertito, dal momento che la conversione extraghiandolare di androstenedione non risulta inibita; i valori di progesterone plasmatico rimangono bassi.

Conseguenza di questi effetti endocrini determinati dal d. sono le seguenti modificazioni cliniche: inibizione della ovulazione; amenorrea; variazioni ipoestrogeniche nella citologia vaginale; modificazioni atrofiche endometriali.

A volte compaiono *flushes*, sudorazione, e altri sintomi suggestivi della menopausa (pseudomenopausa).

Farmacocinetica

Dal punto di vista farmacocinetico i livelli plasmatici terapeutici sono raggiunti dopo circa due ore dalla somministrazione; l'emivita del farmaco è di circa cinque ore. Il farmaco è metabolizzato molto rapidamente, essendo escreto in un tempo inferiore alle 24 h prevalentemente attraverso la bile e le urine. La sostanza si distribuisce soprattutto nel fegato e nel rene, che facilitano l'eliminazione del farmaco per mezzo di trasformazioni biochimiche; inoltre si localizza anche a livello surrenalico e, in minor misura, nel tratto gastroenterico.

L'area ipotalamo-mesencefalica, ritenuta uno dei possibili siti di azione del farmaco, non mostra alcun accumulo del farmaco marcato, così come gli organi genitali maschili.

Impieghi terapeutici

Il d. (Danatrol®) è indicato nella terapia dell'endometriosi lieve e moderata; viene inoltre indicato dopo chirurgia conservativa, specialmente se tale chirurgia è stata di necessità incompleta e si presuppone che esistano ancora foci minori di endometriosi (v. ENDOMETRIOSI*).

Il trattamento con d. induce regressione dei sintomi in oltre il 70% dei casi. Si verifica una regressione dei reperti pelvici laparoscopici nell'85-95% dei casi e un recupero della fertilità nel 15-20% dei casi. Recidive si manifestano in circa il 40% dei casi nei tre anni successivi la sospensione della terapia.

Il meccanismo d'azione è riferibile sia all'inibizione dell'ovulazione sia alla decidualizzazione dei focolai endometriosici, seguita da atrofia e sclerosi.

La posologia utilizzata è 600-800 mg al giorno per 3-9 mesi a seconda della iniziale estensione della malattia e della risposta della paziente.

Il d. a dosi di 100-400 mg/*die* è efficace nell'abolire la mastalgia e nel ridurre la nodularità mammaria, in pazienti affette da mastopatia fibrocistica. La terapia va protratta per almeno sei mesi. A questo trattamento può conseguire una risoluzione a lungo termine delle alterazioni istologiche, oltre che dei sintomi clinici. La recidiva della sindrome dopo 2 anni dall'interruzione della terapia è di circa il 30%. Il d. è stato impiegato, alle dosi di 100-400 mg/*die*, nei casi di pubertà precoce idiopatica, con regressione o comunque arresto dello sviluppo degli organi sessuali secondari; non si arresta invece la crescita e la maturazione ossea. Si possono però osservare altri effetti androgenizzanti.

Altre indicazioni all'impiego del d. sono: l'angioedema ereditario e la ginecomastia;

Effetti collaterali

Gli effetti collaterali del d. possono essere suddivisi in quattro gruppi:

1) *dovuti all'inibizione ipofiso-gonadica*: modificazioni mammarie, vampate e sudorazione notturna, diminuzione della libido, spotting, vaginiti distrofiche;

2) *dovuti all'attività androgenica*: acne, irsutismo, aumento di peso, edemi, modificazione del tono della voce, seborrea. Sebbene la struttura chimica del d. presenti alcune analogie con gli anabolizzanti, è stato osservato raramente un incremento del colesterolo e dei trigliceridi, ma

piuttosto una diminuita tolleranza al glicoso e un lieve aumento dell'insulinemia;

3) *generali*: dovuti all'azione sul sistema nervoso, con disordini emotivi, sintomi a carico dell'apparato gastroenterico, spasmi e crampi muscolari, *rashes* cutanei;

4) *modificazioni di alcuni test di laboratorio*: incremento di GOT, GPT e fosfatasi alcalina, riduzione di T_4 e TBG.

L'incidenza e la severità degli effetti collaterali è correlata con la posologia del farmaco.

Gli effetti dovuti a inibizione del sistema ipofisi-ovaio sono da attribuire a una depressione dei livelli basali di estrogeni circolanti e quindi si possono verificare con tutti i dosaggi usati; quelli legati all'attività androgenica si possono verificare con dosaggi superiori a 600-800 mg/*die*, eccezion fatta per l'incremento ponderale, che si può manifestare anche a dosaggi inferiori.

Bibliografia

Andrews M. C., Wentz A. C., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1975, March 15, 817-828.
Barbieri L., Ryan K. J., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1981, October 15, 453-463.
Biberoglu K. D., Behrman S. J., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1981, **139**, 645-654.
Franchimont P., Cramilion Cl., *Fertility and Sterility*, 1977, **28**, n. 8, 814

GIOVAN BATTISTA SERRA E PAOLA MANNA

DANNO, VALUTAZIONE MEDICOLEGALE DEL

[v. vol. IV, col. 1981]

Valutazione medicolegale della invalidità

Il danno alla validità (o danno alla salute) è un danno patrimoniale e dunque risarcibile a norma dell'art. 2043 C.C., il quale stabilisce che qualunque fatto doloso o colposo che cagioni ad altri un danno ingiusto obbliga colui che ha commesso il fatto a risarcire il danno.

Questo principio (unitamente a quello della doppia valutazione per chi esercita una attività lavorativa) è stato enunciato dal Gerin nel 1952 in occasione delle Giornate medicolegali triestine. *Validità* è il termine usato da Gerin per definire quella efficienza fisicopsichica allo svolgimento di qualsiasi attività che ben si addice sia alla concezione funzionale del danno alla persona, sia a quel concetto di salute la cui tutela, fondamentale diritto del singolo e interesse supremo della collettività, è sancito dall'art. 32 della Costituzione.

Nel concetto di salute è implicito quello di validità: infatti, degna di ricordo è la nota definizione della salute elaborata dall'ONU: «La salute è uno stato di completo benessere fisico, psichico e sociale e non consiste solamente in un'assenza di malattia o di infermità. Il possesso del migliore stato di salute raggiungibile costituisce uno dei diritti fondamentali di ogni essere umano».

È pacifico che l'uomo rappresenta anche un bene patrimoniale costituito per gran parte dal costo per il suo allevamento: l'uomo, ha dunque, in quanto persona, anche un *valore economico*.

È nell'ambito del danno alla validità (o se si preferisce del danno alla salute) che sono compresi il danno biologico — il danno, cioè, all'integrità fisicopsichica della persona — quello alla vita di relazione, quello alla cosiddetta capacità lavorativa generica, nonché il danno fisiognomico e il danno alla vita sessuale. Non si tratta di figure diverse di danno che pretendono diversa valutazione, ma di una figura unica: la validità.

Pertanto, accettato il principio del valore *anche* economico dell'uomo, è intuitivo che ogni menomazione della sua integrità dovrà essere risarcita, indipendentemente dai riflessi sul lavoro, tenuto conto soltanto del valore funzionale di quel sistema, di quell'organo, nei rispetti della vita vegetativa e della vita di relazione.

I principi fin qui enunciati rappresentano una felice soluzione in quei casi nei quali il soggetto non esercita occupazioni remunerate. Nel nostro Paese, secondo i dati contenuti nel recente volume dell'ISTAT («I conti degli italiani», 1986) con riferimento al 1985, 4 italiani su 10 lavorano o sono in cerca di occupazione.

La dottrina del Gerin, che ha dato origine a un ampio dibattito durato quasi trent'anni, è stata accolta anche in altri campi di studi e recepita per prima dal Tribunale di Genova, nelle note sentenze del 30 maggio 1974 e del settembre 1974. Esse hanno dato inizio a un nuovo indirizzo giurisprudenziale, culminato nelle sentenze della Corte Costituzionale (26 luglio 1979, n. 87 e n. 88; 30 giugno 1986, n. 184) e in quelle della Corte di Cassazione (6 giugno 1981, n. 3675; 6 aprile 1983; n. 2396; 14 aprile 1984, n. 2422; 20 agosto 1984, n. 4661; 26 novembre 1984, n. 6134; 16 gennaio 1985, n. 102; 11 febbraio 1985, n. 1130; 17 maggio 1985, n. 3025; 25 maggio 1985, n. 3212; 21 marzo 1986; n. 2012).

Bibliografia

Barème fonctionnel indicatif des incapacités en droit commun, in *Concours Méd.* suppl. **25** (19 juin), 1982.
Bargagna M., Busnelli F. D., *La valutazione del danno alla salute*, 1988, CEDAM, Padova.
Canepa G., Filauro F. *et al.*, *La valutazione tabellare dell'invalidità in responsabilità civile*, 1986, Giuffrè, Milano.
Gerin C., *Dalle giornate triestine del 1952 all'incontro pisano del 1986: la valutazione medico-legale del danno alla persona in responsabilità civile*, *Zacchia*, 1986, fasc. 1.
Gerin C., *La valutazione medico-legale del danno alla persona in responsabilità civile*, 2 ed., 1987, Giuffrè, Milano, *bibl.*
Gerin C., Antoniotti F., Merli S., *Medicina legale e delle assicurazioni*, 1986, Società Editrice Universo, Roma.
Guide to the Evaluation of Permanent Impairment, 1984, 2 ed., American Medical Association, Chicago.
Mélennec L., *Barème international des invalidités post-traumatiques*, 1983, Masson, Paris.

CESARE GERIN

DANTROLENE

F. *dantroléne*. - I. *dantrolene*. - T. *Dantrolene*. - S. *dantrolene*.

Sperimentato a partire dalla seconda metà degli anni '70, il dantrolene (Dantrium®) si è rivelato un farmaco utile nel trattamento della spasticità (v.) e dell'iperpiressia fulminante (v.). Pur non mancando buone ragioni per pensare che il d. agisca anche all'interno del sistema nervoso, nelle due condizioni citate l'effetto terapeutico del farmaco sembra legato a una azione diretta sulla muscolatura scheletrica.

Farmacologia

L'azione del d. nel S.N.C. manca ancora di una dimostrazione diretta ed è suggerita in particolare da alcuni effetti collaterali del farmaco, per es. capogiri, senso di sbandamento e d'instabilità, di difficile interpretazione se il d. agisse solo «perifericamente», sul sistema muscolare. Al contrario, l'azione del farmaco a questo livello, nelle fibrocellule muscolari, è ampiamente dimostrata. Il d. esercita un'azione diretta sull'accoppiamento eccitazione-contrazione interferendo con la liberazione degli ioni calcio dalle cisterne sarcoplasmatiche delle fibrocellule muscolari. In condizioni di riposo questi ioni sono concentrati nelle cisterne sarcoplasmatiche da dove vengono liberati in caso di depolarizzazione della membrana muscolare; a questo deflusso ionico è collegata l'attivazione dell'ATPasi miosinica

e lo scivolamento dei filamenti di actina e miosina l'uno sull'altro, cioè, in pratica, la contrazione. Il d. diminuisce questo deflusso di ioni calcio connesso alla depolarizzazione della membrana muscolare e interferisce con i fenomeni meccanici che ne conseguono. Pertanto, dopo la somministrazione di d. l'attività elettromiografica del muscolo non mostra alcun cambiamento, mentre la forza muscolare è diminuita. Al contrario, il d. ha scarsi effetti sulla muscolatura liscia e su quella cardiaca, tranne che a concentrazioni più alte di quelle terapeutiche e non ne ha alcuno sulla trasmissione neuromuscolare.

L'azione del farmaco non è distribuita omogeneamente all'interno del muscolo e, in particolare, è più marcata sulle unità muscolari «rapide» che non sulle «lente»; queste ultime tendono a contrarsi tonicamente e producono una tensione minore, ma resistono allo sforzo più delle precedenti. A questo effetto diversificato sembra collegato il maggior effetto del d. sulle contrazioni muscolari riflesse che su quelle volontarie.

L'azione terapeutica del farmaco in caso di ipertermia maligna è collegata al meccanismo d'azione descritto. Questa condizione, geneticamente determinata ed ereditata come carattere autosomico dominante, è connessa a un difettoso immagazzinamento del calcio nelle cisterne sarcoplasmatiche. Il disturbo provoca improvvisi e prolungati aumenti di concentrazione dello ione nel sarcoplasma e quindi contrazioni muscolari intense responsabili di acidosi metabolica e di un considerevole aumento della temperatura corporea, anche oltre i 42 °C. È comprensibile come una condizione del genere tragga vantaggio dall'uso del d. che, come si è detto, ostacola il deflusso di ioni calcio dalle cisterne sarcoplasmatiche verso il sarcoplasma.

Farmacocinetica

Circa un terzo della dose orale di d. è assorbita dal canale digerente; il picco ematico viene raggiunto approssimativamente dopo 5 h da ogni dose e l'emivita plasmatica è di circa 8 h in seguito all'assunzione di 100 mg di farmaco. Nel sangue il d. è legato all'albumina e la contemporanea somministrazione di warfarina o clofibrato ne diminuisce la quota legata, che, al contrario, è aumentata dalla tolbutamide: è da notare in ogni caso che si tratta di interazioni d'incerto significato nella pratica clinica. I livelli terapeutici del farmaco e dei suoi metaboliti attivi variano largamente e oscillano tra i 100 e i 600 ng/ml. Il metabolismo del farmaco, che ha luogo nel fegato, produce idrossi- e aminoderivati, molto meno efficaci del composto di partenza. L'escrezione del d. e dei suoi metaboliti avviene principalmente per via renale.

Effetti collaterali

Il più grave effetto collaterale del d. è la sua epatotossicità. Dopo 45 giorni o più di terapia sono state osservate alterazioni delle prove di funzionalità epatica nell'1% dei casi, un'epatite sintomatica nello 0,5% dei casi e un'epatite con esito fatale nello 0,1-0,2% dei casi. In circa 2/3 dei pazienti il danno epatico è stato preceduto da anoressia, nausea, vomito, dolorabilità addominale. Il danno epatico sembra maggiore nelle persone che hanno ricevuto alte dosi del farmaco, nelle donne, in genere nei pazienti con più di 35 anni e in quelli a cui sono stati somministrati altri farmaci, per es. estrogeni. In tutti questi casi pertanto il d. dovrebbe essere somministrato con estrema cautela e, in ogni caso, prima d'iniziare la terapia, è indispensabile eseguire esami della funzionalità epatica, che vanno ripetuti anche nel corso della terapia. Nel caso in cui il farmaco non dovesse risultare vantaggioso dopo 45 giorni, si dovrebbe comunque sospendere la sua somministrazione.

Il più frequente effetto collaterale del d. è la debolezza muscolare che in alcuni casi è transitoria e modesta, ma in altri più grave e persistente, tanto da pregiudicare largamente o del tutto l'effetto terapeutico e consigliare la sospensione del trattamento. Si tratta, come accennato all'inizio, di un'estensione dell'effetto terapeutico del farmaco.

Altri effetti collaterali sono, all'inizio della terapia, euforia, sensazione di testa leggera e di sbandamento, sonnolenza e fatica; si tratta di fenomeni nella gran parte dei casi transitori, ma i pazienti dovrebbero essere avvertiti della loro possibile insorgenza per i rischi connessi, per es., alla guida dei veicoli. In qualche caso i pazienti lamentano diarrea, che in genere scompare aumentando più gradualmente le dosi, ma che qualche volta obbliga a sospendere la terapia.

Preparazioni e posologia

Nel nostro Paese il *d. sodico* (Dantrium®) è disponibile come sciroppo allo 0,5% e in capsule contenenti 25 o 50 mg del farmaco. La terapia dev'essere iniziata con una dose di 25 mg al giorno e proseguita aumentando di una dose due volte alla settimana sino a un massimo di 100 mg 4 volte al giorno. Per i bambini è consigliabile iniziare con 0,5 mg/kg, 2 volte al giorno e aumentare gradualmente sino a un massimo di 3 mg/kg 4 volte al giorno, senza superare in ogni caso i 400 mg al giorno. Come accennato in precedenza, con queste dosi possono comparire diarrea e astenia.

Applicazioni terapeutiche

Il d. costituisce uno dei rimedi più utili in caso di *spasticità* (v.), qualunque ne sia la causa. Esso riduce infatti il disturbo motorio e migliora la capacità funzionale della gran parte degli emiplegici e paraplegici, oltre a diminuire l'entità dei cloni, la diffusione dei riflessi e la resistenza allo stiramento passivo. Nonostante questi indubbi vantaggi la debolezza provocata dal farmaco può essere più svantaggiosa della stessa spasticità; in conclusione il farmaco è particolarmente utile nei pazienti ricoverati e comunque non ambulatoriali nei quali la spasticità ostacola l'assistenza infermieristica.

Nel caso dell'*iperpiressia fulminante* (v.), condizione più comunemente nota oggi come *ipertermia maligna*, il d., che ha profondamente modificato la prognosi di questa malattia, va somministrato immediatamente e. v., alla dose di 1 mg/kg eventualmente ripetibile sino a un massimo di 10 mg/kg. Per prevenire invece che il disturbo ricorra, può essere necessario somministrare il d. *per os*, per 1-3 giorni, alla dose di 1-2 mg/kg, 4 volte al dì. V. anche: ANESTESIA CHIRURGICA*.

Bibliografia

Goodman & Gilman A., *Le basi farmacologiche della terapia*, 1987, ed. it., Zanichelli, Bologna.
Van Winkle W. B., *Science*, 1976, **193**, 1130.
Young R. R., Delwaide P. J., *N. Engl. J. Med.*, 1981, **304**, 28-33; 96-99.

STEFANO CAGLIANO

DAUNORUBICINA

Sin.: daunomicina. - F. *daunorubicine*. - I. *daunorubicin*. - T. *Daunorubizin*. - S. *daunorubicina*.

Introduzione

La daunorubicina (o daunomicina [N. R.: Daunoblastina]), così come la doxorubicina (v.*), fa parte di una classe di antibiotici, le antracicline (v.*). Il farmaco è stato isolato dalla fermentazione aerobica di colture di *Streptomyces peucetius* da Di Marco *et al.* presso i Laboratori Ricerche Farmitalia negli anni '60.

Questo composto possiede un anello planare tetraciclico

(daunomicinone) coniugato con un legame glicosidico a una molecola di aminozucchero (daunosamina); si differenzia dalla doxorubicina soltanto per l'assenza di un gruppo ossidrilico nella catena laterale alchilica della struttura tetraciclica (per la formula di struttura, v. DAUNOMICINA, IV, 1989). La d. ha attività antibatterica e antineoplastica.

L'attività antineoplastica è stata dimostrata sia *in vitro*, su colture di cellule neoplastiche, sia *in vivo*, su animali portatori di tumori in forma ascitica o solida, nei quali determina significativi aumenti della sopravvivenza.

La d. presenta una resistenza crociata con la doxorubicina (v.*) e con l'actinomicina D. Il farmaco, insieme alla doxorubicina, agli alcaloidi della *Vinca* (vincristina, vinblastina), alle epipodofillotossine (VP-16, VM-26) e alla mitramicina, presenta il fenomeno della *multidrug resistance*, o resistenza pleiotropica, caratterizzato da una ridotta concentrazione dei farmaci antiblastici all'interno delle cellule neoplastiche.

Farmacocinetica

Dopo la somministrazione, esclusivamente per via e. v., la d. presenta la stessa curva trifasica di clearance plasmatica della doxorubicina con emivita rispettivamente di 11 min, 3-4 h e 25-28 h. Si distribuisce rapidamente in tutti i tessuti, compresa la placenta, ma non supera la barriera ematoencefalica.

Il farmaco, così come la doxorubicina, viene metabolizzato prevalentemente dal fegato, con formazione di numerosi composti meno attivi, il più importante dei quali è il daunorubicinolo. La rapidità di degradazione del farmaco è tale che entro la 1ª h dalla somministrazione i metaboliti rappresentano una delle forme circolanti prevalenti. Solo il 10% della dose iniziale viene escreto con le urine.

Le caratteristiche farmacocinetiche della d. spiegano perché la dose del farmaco debba essere ridotta in pazienti con insufficienza epatica.

Meccanismo d'azione

Anche se non ben chiarito in tutti i suoi aspetti, è simile a quello della doxorubicina.

Il meccanismo principale dell'azione antineoplastica consiste nella capacità della d. di intercalare il DNA. La struttura planare dell'anello tetraciclico permette infatti al farmaco di inserirsi nella doppia elica del DNA, parallelamente alle coppie di basi puriniche e pirimidiniche; l'aminozucchero aumenta la stabilità di questo legame. L'intercalazione impedisce che la molecola di DNA funzioni da stampo per la DNA-polimerasi e la RNA-polimerasi, con conseguente arresto della replicazione del DNA e delle sintesi proteiche. Il farmaco determina inoltre rottura delle eliche del DNA e un'alterazione dei meccanismi di riparazione del DNA stesso.

L'effetto citotossico della d. dipende anche dalla produzione endocellulare di radicali liberi (perossidi) che risultano da una riduzione metabolica del farmaco a livello dei microsomi e dei mitocondri.

La d. infine, interreagisce direttamente a diversi livelli con le strutture di membrana, comportando alterazioni della permeabilità della membrana citoplasmatica e mitocondriale che possono spiegare sia il meccanismo di citotossicità che quello di cardiotossicità.

Impiego clinico

La d. non ha la stessa efficacia e lo stesso ampio spettro di azione antineoplastica della doxorubicina. La sua indicazione principale è nella fase di induzione della remissione della leucemia acuta mieloblastica, malattia in cui determina, somministrata da sola, remissioni complete nel 30-50% dei casi e per la quale va considerata farmaco di prima scelta. In combinazione con la citosinarabinoside (Ara-C) e la tioguanina, induce remissioni complete sino nell'85% dei casi trattati.

Nella leucemia linfoblastica acuta del bambino, aggiunta alla vincristina e al prednisone nella fase di induzione, ha leggermente migliorato la percentuale di remissioni complete, aumentando però notevolmente la tossicità del trattamento.

La d. ha una buona attività anche nel neuroblastoma e nel rabdomiosarcoma metastatici, nei quali non rappresenta tuttavia il farmaco di prima scelta.

Il dosaggio della d. è stabilito dopo aver valutato attentamente la riserva midollare emopoietica e tenendo conto di precedenti trattamenti di chemio- o radioterapia. Molti AA. segnalano una maggior efficacia del farmaco nelle leucemie acute se somministrato in 3 dosi giornaliere consecutive piuttosto che in somministrazione unica. Le dosi variano da 45 a 60 mg/m^2 a seconda che sia impiegato in combinazione o singolarmente.

Come la doxorubicina, la d. è controindicata in presenza di grave mielodepressione e di insufficienza cardiaca.

Non esistono prove sicure nell'uomo di un suo effetto teratogeno, ma poiché sembra che il farmaco attraversi la placenta, il suo impiego in gravidanza deve essere valutato e deciso con estrema attenzione.

Tossicità ed effetti collaterali

Determina gli stessi effetti tossici della doxorubicina: mielodepressione rilevante, alopecia, necrosi dei tessuti molli in caso di stravaso durante l'infusione e.v., nausea, vomito, mucositi, cardiotossicità. La tossicità ematologica rappresenta un grave limite all'impiego della d. soprattutto in pazienti già sottoposti a chemioterapia o comunque con una ridotta riserva midollare: si manifesta comunemente con leucopenia e trombocitopenia, mentre, di solito, meno compromessa risulta la popolazione eritropoietica. Il nadir di mielodepressione si verifica tra il 10° e il 14° giorno e la ripresa midollare alla 3ª settimana.

La cardiotossicità può essere acuta, transitoria (aritmie, alterazioni elettrocardiografiche) o cumulativa, dosedipendente, con scompenso cardiaco irreversibile. Come per la doxorubicina, la dose limite complessiva del farmaco è stata fissata a 550 mg/m^2 e a 400 mg/m^2 in caso di impiego di altri farmaci cardiotossici o di terapia radiante che comprenda la regione cardiaca.

In presenza di insufficienza epatica con valori di bilirubinemia compresi tra 1,2-3 mg/100 ml, la dose di d. teoricamente calcolata andrebbe ridotta del 50% per evitare una mielotossicità prolungata; con valori superiori a 3 mg/100 ml, la dose andrebbe ridotta del 75%.

Alcuni effetti più rari segnalati sono la pigmentazione trasversale delle unghie, *rashes* cutanei, orticaria, iperpiressia subito dopo la somministrazione del farmaco (fenomeni, questi, comuni anche alla doxorubicina). Nelle leucemie acute, soprattutto con elevato numero di blasti, la rapida citoriduzione indotta dal farmaco può determinare un accelerato catabolismo delle purine e iperuricemia, con possibile insorgenza di insufficienza renale acuta (nefropatia da urati). Questa complicazione della terapia antiblastica può essere controllata con una preventiva idratazione, mantenendo un'elevata diuresi, somministrando allopurinolo e alcalinizzando le urine.

Bibliografia

Hansen H. H., *Anthracyclines and Cancer Therapy*, 1983, Excerpta Medica, Amsterdam.
Myers C., *Anthracyclines*, in Pinedo H. M., Chabner B. A. ed., Cancer Chemotherapy/8, 1986, Elsevier, Amsterdam, p. 52.
Rahman A. *et al.*, *Semin. Oncol.*, 1984, **11**, 36.
Trillet V. *et al.*, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1985, **29**, 127.
Van Hoff D. D. *et al.*, *Semin. Oncol.*, 1982, **9**, 23.

LUCIO CRINÒ E STEFANIA GORI

DEFECOGRAFIA: v. RETTO E ANO (XIII, 1142).

DEFEROSSAMINA: v. CHELANTI*.

DEFIBRINANTI AGENTI

F. *agents défibrinants.* - I. *defibrinating agents.* - T. *defibrinierende Mittel.* - S. *agentes defibrinantes.*

Gli agenti defibrinanti sono i farmaci che provocano una rapida riduzione della concentrazione plasmatica del fibrinogeno; in tal senso, anche i farmaci trombolitici (V. FIBRINOLITICI FARMACI*), come la streptochinasi, l'urochinasi e l'attivatore tessutale del plasminogeno (t-PA), sono defibrinanti. Tuttavia con questo termine si comprendono più propriamente quei medicamenti, ottenuti da veleni di vipera, che hanno la capacità di trasformare il fibrinogeno in proteina non coagulabile, inducendo così una defibrinazione.

Il più conosciuto di tali agenti è l'*ancrod* (Arwin®), frazione purificata del veleno di vipera malese *Agkistrodon rhodostoma*. L'ancrod trasforma il fibrinogeno in una forma particolare di fibrina che viene rapidamente eliminata dalla circolazione. Tale reazione, tuttavia, non è analoga a quella provocata dalla trombina (V. COAGULAZIONE DEL SANGUE*) in quanto l'ancrod non provoca il distacco del fibrinopeptide B e non attiva il fattore XIII, favorendo così la rapida dissoluzione della fibrina *in vivo*; l'ancrod, infine, non ha alcuna azione sugli altri fattori della coagulazione, sulle piastrine e sul sistema fibrinolitico.

Dopo una serie di esperienze negli animali, l'ancrod è stato proposto per indurre uno stato di defibrinazione nell'uomo. In realtà, alcune osservazioni cliniche hanno dimostrato l'efficacia del trattamento con ancrod, spesso associato all'eparina, nei pazienti con trombosi venose profonde, trombosi della vena centrale della retina, crisi vascolari da anemia falciforme, priapismo. Non esistono tuttavia studi clinici controllati sull'impiego dell'ancrod.

Nonostante la defibrinazione, manifestazioni emorragiche si osservano soltanto nei periodi intra- e postoperatori.

L'ancrod viene somministrato alla dose di 1-3 unità/kg peso corporeo per via e. v., in circa 2-12 h, eventualmente ripetendo la somministrazione dopo 12 h. Con tale dosaggio la fibrinogenemia risulta compresa tra 60 e 100 mg/dl. In caso di sovradosaggio e di gravi manifestazioni emorragiche si somministra la gammaglobulina da capra, diretta contro il veleno di vipera (1 ml di antiveleno neutralizza 70 U. di ancrod), e fibrinogeno umano purificato (5 g per via e. v.).

Effetti collaterali della terapia con ancrod, dotato di potere antigenico, sono il possibile sviluppo di orticaria e di resistenza al farmaco, specialmente dopo somministrazione per via i. m.

Nonostante l'utilità teorica di impiegare l'ancrod come defibrinante, senza gravi complicanze emorragiche, esso non è stato finora largamente impiegato nella prevenzione e nella terapia delle trombosi, e non è attualmente in vendita.

Bibliografia

Barlow G. H., Holleman W. H., Lorand L., *Res. Comm. Chem. Path. Pharm.*, 1970, **1**, 1.
Bell W. R., Pitney W. R. *et al.*, *Lancet*, 1968, **1**, 490.
Bowell R. E., Marmion V. J., McCarthy C. F., *Lancet*, 1970, **1**, 173.
Douglas A. S., Bennett B., Ogston D., in Biggs R., Rizza C. R., *Human Blood Coagulation, Haemostasis and Thrombosis*, 1984, Blackwell, Oxford.
Ewart M. P., Hatton M., *Biochemical J.*, 1970, **118**, 603.
Gilles H. M., Reid H. A. *et al.*, *Lancet* 1970, **2**, 542.
Lowe G. D. O., Reavey M. M. *et al.*, *Lancet* 1978, **2**, 698.
Prentice C. R. M., Hassanein A. A. *et al.*, *Lancet* 1969, **1**, 644.
Turpie A. G. G., McNicol G. P., Douglas A. S., in Biggs R., *Human Blood Coagulation, Haemostasis and Thrombosis*, 1976, Blackwell, Oxford.

LAURA CONTI

DEFIBRINAZIONE, SINDROME DA [v. vol. IV, col. 2026]

Il termine *sindrome da defibrinazione* è stato molto utilizzato in passato come sinonimo di coagulazione intravascolare disseminata. In realtà, il termine *defibrinazione* indica soltanto la scomparsa o la grave riduzione della concentrazione plasmatica del fibrinogeno. Tale fenomeno, anche se si sviluppa prevalentemente in seguito a una coagulazione intravascolare disseminata, può in realtà essere dovuto ad altri meccanismi patogenetici, quali le sindromi iperfibrinolitiche primitive (V. FIBRINOLISI*), oggi ancor più possibili con l'ampio uso di farmaci trombolitici (V. FIBRINOLITICI FARMACI*), ovvero la somministrazione di farmaci defibrinanti (V. DEFIBRINANTI AGENTI*), che provocano la trasformazione del fibrinogeno in una forma particolare di fibrina che viene rapidamente eliminata.

V. COAGULAZIONE INTRAVASALE DISSEMINATA*.

RED.

DEGLUTIZIONE [v. vol. IV, col. 2034]

Centro della deglutizione: componenti e meccanismi fisiologici

La deglutizione rappresenta una sequenza motoria complessa che implica la contrazione coordinata di vari muscoli nella bocca, nella faringe, nella laringe e nell'esofago.

L'organizzazione della sequenza motoria della d. dipende dall'attività di una rete neuronale situata a livello bulbare, che, nel suo insieme, costituisce il cosiddetto *centro della d.*, cui fanno capo sia segnali originati da stimoli periferici che impulsi provenienti dai livelli superiori del sistema nervoso. È ormai ben dimostrato che l'atto della d. programmato a livello troncoencefalico può essere interamente effettuato anche in assenza di stimoli sensoriali.

Il centro della d. può essere suddiviso in 3 livelli o sottosistemi: 1) uno *afferente*, rappresentato principalmente dal tratto solitario, che contiene i terminali centrali delle

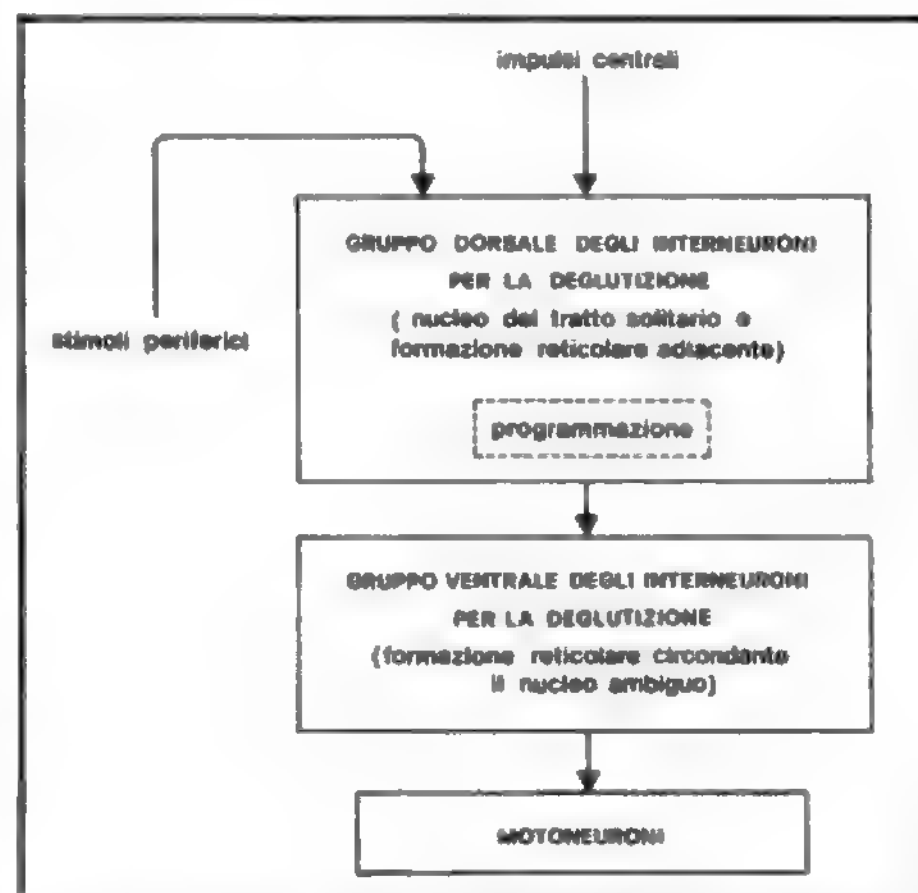



Fig. 1. Il diagramma mostra le possibili connessioni tra i gruppi dorsali e ventrali degli interneuroni bulbari per la d. ed i motoneuroni. (*Da Jean A., 1984, modificata*).

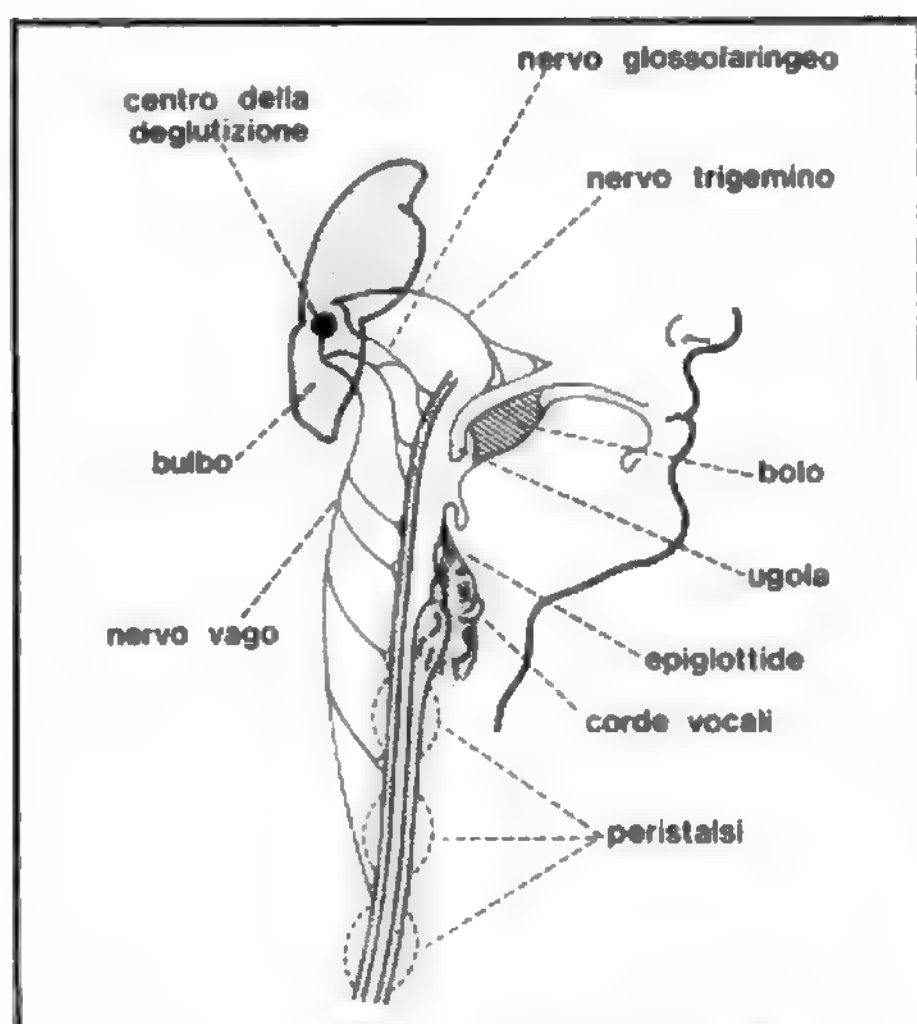



Fig. 2. Il meccanismo della d. (*Da Guyton A. C., 1987*).

fibre dei principali nervi coinvolti nell'avviamento della d., cioè fibre del nervo glossofaringeo e, soprattutto, quelle del nervo laringeo superiore; 2) uno *organizzativo*, corrispondente alla rete interneuronale che, attraverso connessioni eccitatorie e inibitorie tra neuroni, programma l'attivazione coordinata dei motoneuroni responsabili dell'intera sequenza motoria della d.; 3) uno *efferente*, che corrisponde alla via che si diparte dal centro e che origina dai differenti gruppi di motoneuroni coinvolti nella d.; questi motoneuroni sono localizzati principalmente nei nuclei motori del nervo trigemino e del nervo ipoglosso e nel nucleo ambiguo.

Con le metodiche microelettrodiche di registrazione e con stimolazioni ortodromiche e antidromiche è stato possibile, in questi ultimi anni, avere maggiori informazioni sul livello organizzativo, che è costituito da interneuroni localizzati in due distinte regioni troncoencefaliche: 1) una regione dorsale, che comprende il nucleo del tratto solitario e l'adiacente formazione reticolare; 2) una regione ventrale, che corrisponde alla formazione reticolare laterale al di sopra del nucleo ambiguo. La prima di queste due regioni costituisce, probabilmente, la componente principale del centro e gli interneuroni in essa localizzati svolgono un ruolo importante nell'iniziare e nell'organizzare la sequenza motoria della d. I neuroni del gruppo ventrale ricevono afferenze dai neuroni della regione dorsale e rappresentano probabilmente i neuroni attraverso i quali sono inviati gli impulsi eccitatori ai vari raggruppamenti di motoneuroni coinvolti nella d. (fig. 1).

Sebbene la sequenza motoria della d. dipenda da questa struttura centrale che, come detto, può funzionare senza *feedback* sensoriale, le afferenze che originano dai recettori periferici possono controllare il programma centrale. Infatti, ai neuroni che costituiscono il centro della d. giungono informazioni da recettori faringei ed esofagei, e il programma centrale dell'atto della d. può essere modificato proprio sulla base di stimoli periferici che adattano la sequenza motoria alle dimensioni del bolo deglutito. Gli effetti degli stimoli afferenti sensoriali possono essere eccitatori sui neuroni che controllano quella parte del tratto interessato in quell'istante al passaggio del bolo e inibitori, attraverso connessioni centrali, sui neuroni che controllano le parti più distali del tratto. In tal modo, le afferenze sensoriali possono modulare la completa sequenza motoria della d. (fig. 2).

Bibliografia

Amri M., Car A., Jean A., *Exp. Brain Res.*, 1984, **55**, 104.
Guyton A. C., *Trattato di Fisiologia Medica*, 1987, Piccin, Padova.
Jean A., *J. Auton. Nerv. Syst.*, 1984, **10**, 225.
Jean A., *Brain Behav. Evol.*, 1984, **25**, 109.
Kessler J. P., Jean A., *Exp. Brain Res.*, 1985, **57**, 256.

LODOVICO ARRIGO

DEMENZE

F. *démences*. - I. *dementiae*. - T. *Dementiae*. - S. *demencias*.

SOMMARIO

Definizione

La demenza è una sindrome clinica caratterizzata da deficit della memoria a breve e lungo termine, da deficit del pensiero astratto e della capacità di giudizio e da deterioramento delle altre funzioni cognitive e/o da modificazioni della personalità su base organica.

Epidemiologia

La d. è una delle sindromi neurologiche di più frequente osservazione. Sebbene fattori etiologici specifici possano provocare d. in qualunque età della vita, il disturbo si osserva prevalentemente nel soggetto anziano. Le indagini epidemiologiche condotte sulla popolazione generale hanno infatti messo in evidenza che sia i tassi di prevalenza che quelli di incidenza mostrano un significativo incremento in funzione dell'età della popolazione esaminata.

Il tasso di prevalenza per d. è dato dal rapporto tra il numero di soggetti affetti da d. presenti in una determinata popolazione, in un dato giorno e il numero di soggetti a rischio nell'intera popolazione nello stesso giorno. Il tasso fornisce quindi una stima del numero totale di soggetti affetti da d. presenti in un dato momento in una certa area geografica. La sua conoscenza è quindi particolarmente utile per la pianificazione sanitaria; inoltre, il confronto tra i tassi di prevalenza di specifiche forme di d., rilevate in popolazioni diverse e in diverse aree geografiche può suggerire nuove ipotesi etiologiche per quelle forme di d. la cui etiologia non è ancora chiarita (per es., la malattia di Alzheimer). In studi condotti nei paesi nord-europei e negli U.S.A., il tasso di prevalenza per d., nella popolazione al di sopra dei 65 anni, è risultato compreso tra il 5 e il 15%, in funzione della maggiore o minore gravità dei sintomi richiesti per la diagnosi e dei diversi criteri diagnostici adottati.

Il tasso di incidenza, invece, è dato dal rapporto tra il numero di nuovi casi di d. che compaiono in 1 anno in una popolazione definita e il numero di soggetti a rischio nell'intera popolazione nello stesso anno. Il tasso, quindi, indica con che frequenza si generano nuovi casi di malattia in un certo periodo e in una determinata area geografica; tale dato è particolarmente interessante per il ricercatore, in quanto sue variazioni nel tempo o differenze riscontrate fra paesi diversi possono fornire importanti suggerimenti per le ricerche etiologiche. Gli studi di incidenza fino a oggi compiuti non sono molto numerosi e non consentono confronti fra i tassi rilevati in paesi diversi, soprattutto a causa delle diverse metodologie e dei diversi criteri diagnostici seguiti dai diversi AA. Un valore indicativo per l'incidenza nella popolazione di età superiore ai 65 anni è intorno all'1%.

Per quanto riguarda la distribuzione fra i due sessi, sia i tassi di prevalenza che quelli di incidenza risultano leggermente più elevati

nel sesso femminile; tale differenza è più evidente per alcune forme di d., per es. la malattia di Alzheimer, mentre altre cause di d. risultano più frequenti fra i maschi, per es. la d. multinfartuale (Jorm, 1987).

Per quanto riguarda le frequenze relative delle varie cause di d., anche gli studi epidemiologici, come, già in precedenza, studi clinici e anatomopatologici, hanno confermato la maggiore frequenza della malattia di Alzheimer (circa il 50% dei casi) rispetto alle altre forme di d. Alla d. su base vascolare sono attribuibili circa il 20% dei casi, mentre in un ulteriore 20% si tratterebbe di forme miste in cui le alterazioni tipiche della malattia di Alzheimer coesistono con alterazioni vascolari; infine, tutte le altre cause di d. rappresenterebbero circa il 10% dei casi. Tali dati sono tuttavia stati rilevati con studi su popolazioni nord-europee o nord-americane, mentre esistono indicazioni di possibili differenze in altre aree geografiche.

Classificazione

Numerose patologie possono clinicamente manifestarsi con d. Talvolta questa sindrome riassume in sé tutto il quadro clinico; altre volte, invece, essa è soltanto uno dei sintomi con cui si manifesta la malattia. Classicamente, le d. vengono classificate, seguendo il criterio etiologico, in forme primitive e secondarie (tab. I). Si definiscono *primitive* quelle forme la cui etiologia non è conosciuta, mentre si indicano come *secondarie* tutte le altre, siano esse provocate da una patologia primitivamente cerebrale oppure da patologia extracerebrale.

Le d. primitive comprendono così la d. senile e presenile, oggi globalmente indicate come malattia di Alzheimer, per l'univocità anatomopatologica delle due forme, e la malattia di Pick. Entrambe queste malattie sono patologie degenerative del S.N.C., che clinicamente si manifestano con d. in assenza di altri segni e sintomi. La loro etiologia non è conosciuta, sebbene recentemente, per quanto riguarda la malattia di Alzheimer siano stati acquisiti dati di rilevante interesse (v. ALZHEIMER, MALATTIA DI*).

Nelle forme secondarie, il quadro demenziale si accompagna frequentemente ad altri sintomi neurologici e/o a carico di altri organi; anche in questi casi, però, la d. può rappresentare, almeno per un certo periodo di tempo, l'unico segno della malattia neurologica sottostante: per es., in alcuni casi di neoplasia o di ematoma sottodurale cronico o di idrocefalo normoteso. Le cause di d. secondaria comprendono: malattie degenerative del S.N.C., cause vascolari, malattie infettive e/o infiammatorie, alterazioni metaboliche e disendocrine, carenze alimentari e vitaminiche, assunzione di determinati farmaci o sostanze tossiche, tumori endocranici, sequele di traumi cranici, idrocefalo normoteso, etc.

Questa classificazione delle d. è stata recentemente rivista da un gruppo di ricercatori dei National Institutes of Health (NIH) nell'ambito di una Consensus Conference per la diagnosi differenziale delle d. (1988), con lo scopo di fornire un'impostazione più utile per le esigenze cliniche.

È stato così proposto di distinguere le cause di d. in malattie che interessano primitivamente il sistema nervoso e malattie primitivamente di altri organi e/o cause esogene che comportano secondariamente un danno per il S.N.C. In quest'ultimo gruppo, particolare rilevanza viene riconosciuta agli effetti tossici e indesiderati dei farmaci e/o di altre sostanze esogene, che, soprattutto nei soggetti anziani, possono facilmente determinare la comparsa di stati confusionali e di d., e alle cause funzionali come l'ansia o la depressione, che, a rigore, non dovrebbero essere incluse fra le cause di d. È necessario tener presenti tali forme per la loro elevata frequenza e per la possibilità di ottenere una completa regressione con un trattamento specifico.

Un concetto che si è venuto affermando negli ultimi anni e che ha ricevuto conferma nella Consensus Conference dei

TAB. I. CLASSIFICAZIONE ETIOLOGICA DELLE DEMENZE

(da Wells, 1977, modificata)

Demenze primitive

Malattia di Alzheimer
- esordio precoce
- esordio tardivo

Malattia di Pick

Demenze secondarie

Altre malattie degenerative del S.N.C.:
- Corea di Huntington
- Malattia di Parkinson
- Paralisi sopranucleare progressiva
- Epilessia mioclonica progressiva
- Degenerazione spinocerebellare
- Malattia di Hallervorden-Spatz

Demenza vascolare
- Arteriosclerosi con infarti multipli
- Malattie infiammatorie dei vasi
- Ipossia e anossia
- Malformazioni arterovenose

Malattie infettive e/o infiammatorie
- Complesso AIDS-demenza
- Ascesso cerebrale
- Meningite batterica
- Meningite fungina
- Encefalite
- Panencefalite sclerosante subacuta
- Leucoencefalopatia multifocale progressiva
- Malattia di Creutzfeldt-Jakob
- Kuru
- Neurolue
- Sclerosi multipla

Malattie metaboliche e disendocrine
- Mixedema
- Alterazioni delle paratiroidi
- Morbo di Wilson
- Epatopatie
- Ipoglicemia cronica
- Sindromi paraneoplastiche
- Sindrome di Cushing
- Ipopituitarismo
- Uremia
- Demenza da dialisi
- Leucodistrofia metacromatica

Carenze alimentari e vitaminiche
- Sindrome di Wernicke-Korsakoff
- Pellagra
- Deficienza di Vit. B_{12} e folati

Tossici e farmaci
- Metalli pesanti
- Composti organici
- Monossido di carbonio
- Farmaci

Tumori endocranici

Traumi
- Traumi cranici aperti e chiusi
- Traumatismi cranici dei pugili (*punch-drunk syndrome*)
- Ematoma sottodurale cronico
- Colpo di calore

Idrocefalo normoteso

Altre malattie
- Distrofia muscolare
- Malattia di Whipple
- Calcificazione familiare dei nuclei della base

TAB. II. CAUSE DI DEMENZA POTENZIALMENTE REVERSIBILE
(National Institutes of Health, 1988)

Farmaci
- Neurotropi e psicofarmaci
- Oppiacei
- Corticosteroidi
- Anticolinergici
- Anti-ipertensivi
- Digitalici
- Farmaci multipli in combinazione

Tossici
- Ossido di carbonio
- Solfuro di carbonio
- Piombo
- Mercurio
- Manganese

Infezioni
- Meningiti ed encefaliti
  - batteriche
  - virali
  - fungine
  - protozoarie

Alterazioni del metabolismo
- Ipossia, ipercapnia
- Insufficienza epatica
- Insufficienza renale
- Diabete

Disendocrinie
- Tiroide
- Paratiroidi
- Surrene
- Ipofisi

Deficit nutrizionali
- Vit. B_1
- Vit. B_{12}
- Folati
- Vit. PP

Disturbi cardiovascolari
- Ipertensione
- Arteriosclerosi senza ipertensione
- Vasculiti
- Embolie cardiogene e/o aterogene
- Cardiopatie

Processi espansivi endocranici
- Ematoma sottodurale cronico
- Neoplasie
- Idrocefalo ostruttivo

Idrocefalo normoteso

Disturbi affettivi

NIH è quello di «d. reversibile» (o potenzialmente reversibile). La concezione classica, infatti, considerava la d. come un processo a carattere progressivo e non reversibile. Il miglioramento delle tecniche diagnostiche ha consentito di mettere in evidenza in un numero crescente di casi (fino al 15% in alcune casistiche) cause specifiche del deterioramento mentale, suscettibili di essere trattate con terapie specifiche, con conseguente miglioramento o arresto della d. Le cause di d. potenzialmente reversibile sono riportate nella tab. II.

Nell'ambito delle forme irreversibili, non suscettibili di adeguato trattamento terapeutico, sarà utile distinguere le forme a carattere inevitabilmente progressivo, per es. la malattia di Alzheimer, e le forme non ulteriormente evolutive, per es. la d. conseguente a trauma cranico con esteso danno cerebrale.

Infine, una distinzione talvolta proposta negli ultimi anni è quella fra d. corticale e sottocorticale. Esempi del primo gruppo sono la malattia di Alzheimer e la malattia di Creutzfeldt-Jakob; esempi del secondo gruppo sono la d. nel morbo di Parkinson, nella corea di Huntington e alcune forme di d. su base vascolare. La distinzione è fondata sulla sede delle lesioni anatomopatologiche, corticali nel primo gruppo, a livello dei nuclei grigi e della sostanza bianca nel secondo. Dal punto di vista clinico sarebbero caratteristici delle prime, accanto ai disturbi di memoria, i segni corticali, come l'afasia, l'aprassia e l'agnosia, mentre le seconde sarebbero caratterizzate soprattutto da dismnesia, apatia e rallentamento psicomotorio. In realtà, indagini neuropsicologiche accurate hanno fino a oggi fornito risultati contrastanti, per cui la distinzione fra d. corticali e d. sottocorticali non può ancora essere proposta per l'uso clinico di routine.

Caratteristiche cliniche e diagnosi

La diagnosi di d. è, all'inizio, esclusivamente clinica, basata sulla storia di un deterioramento delle funzioni cognitive rispetto a un precedente livello di funzionamento intellettivo, sulla dimostrazione dei deficit cognitivi mediante l'esame neuropsicologico e sull'osservazione del comportamento del paziente.

Nella maggior parte dei casi, il primo sintomo è rappresentato dal deficit della memoria, soprattutto di quella a breve termine; frequenti sintomi iniziali sono anche la depressione, l'apatia, la riduzione degli interessi. La sintomatologia iniziale è spesso sottovalutata a causa del carattere estremamente subdolo con cui si evidenzia e, qualora insorga in età avanzata, viene frequentemente attribuita alla normale involuzione cerebrale senile. Quando il soggetto è in età lavorativa, l'esistenza di un deterioramento può essere svelata da errori in compiti abituali per il soggetto o nell'amministrazione del proprio patrimonio. Talvolta sono le modificazioni del carattere che più allarmano i familiari.

Successivamente, il quadro clinico si renderà più evidente: costanti saranno i disturbi a carico della memoria, sia a breve che a lungo termine, i deficit nell'attenzione e l'incapacità a concentrarsi. Si evidenzieranno, inoltre, disorientamento rispetto al tempo e allo spazio e disturbi più o meno marcati di tutte le funzioni simboliche, come aprassia ideatoria e ideomotoria (incapacità di utilizzare oggetti o di compiere gesti con contenuto simbolico nonostante l'integrità delle vie motorie), aprassia costruttiva (incapacità a riprodurre figure geometriche o altri semplici disegni), afasia (incapacità di utilizzare il linguaggio come modalità di comunicazione), agnosia (incapacità di riconoscere cose o persone nonostante l'integrità della vista e delle vie ottiche), acalculia (incapacità di eseguire calcoli mentalmente o per iscritto), etc. Può essere presente delirio, frequentemente paranoideo, talvolta anche in fase relativamente iniziale. La presenza di tali deficit comporterà una progressiva incapacità del soggetto di provvedere a se stesso, fino alla completa dipendenza dai familiari per tutti gli atti della vita quotidiana, come lavarsi, vestirsi e il controllo sfinterico. Nelle fasi più avanzate sono di frequente osservazione l'incontinenza sfinterica e segni neurologici, quali modificazioni del tono muscolare, mioclonie e fenomeni comiziali.

La diagnosi differenziale nei casi iniziali dovrà essere posta nei confronti dello stato confusionale e della pseudodemenza. Sarà abbastanza facile escludere il primo per il carattere acuto, in esso, dell'insorgenza dei sintomi e per la compromissione della vigilanza, tipicamente integra nel demente. Più difficile potrà essere la diagnosi differenziale nei confronti della pseudodemenza su base depressiva. Per

questo problema sarà fondamentale l'esame neuropsicologico, che evidenzierà, nel caso della d., una significativa differenza di *performance* fra test facili e difficili, mentre, in caso di pseudodemenza, il paziente mostrerà uno scarso rendimento a qualunque prova, sia essa facile o difficile. Talvolta, comunque, soltanto l'osservazione della successiva evoluzione della sintomatologia e l'eventuale efficacia di trattamenti specifici potranno chiarire la diagnosi differenziale.

Di fronte a una sindrome demenziale si porrà quindi il problema della diagnosi differenziale fra le varie cause di d. Il problema diagnostico è piuttosto complesso e di competenza specialistica. Deve essere tenuto presente che le cause di d. sono molteplici e che molte di esse possono essere diagnosticate mediante specifiche metodiche d'indagine. Alcune di queste cause sono potenzialmente reversibili qualora sia attuato uno specifico programma terapeutico.

La più frequente causa di d. è la malattia di Alzheimer, per la quale attualmente non sono disponibili strumenti diagnostici specifici a eccezione dell'esame istopatologico del tessuto cerebrale; la diagnosi clinica potrà quindi essere formulata soltanto dopo l'esclusione di tutte le altre forme di d.

Alcune rare forme di d. (per es., la gliosi sottocorticale diffusa) non possono in alcun modo essere distinte clinicamente dalla malattia di Alzheimer.

Per la diagnosi differenziale delle d. sono stati quindi proposti alcuni protocolli standardizzati, strutturati secondo un albero decisionale, che, attraverso le varie fasi dell'esame clinico e delle indagini di laboratorio e strumentali, consentono di evidenziare tutte le varie cause di d., mentre i casi che non risulteranno attribuibili a nessuna causa specifica potranno essere inquadrati come «probabile malattia di Alzheimer», diagnosi che dovrà poi trovare conferma all'esame autoptico del cervello.

Particolare attenzione dovrà essere rivolta alla diagnosi differenziale fra malattia di Alzheimer e d. multinfartuale (MID): questa, infatti, rappresenta la seconda causa per frequenza di d., e lesioni vascolari possono frequentemente associarsi alla malattia di Alzheimer. A tale scopo dovranno essere utilizzati elementi, sia dell'anamnesi, sia dell'esame obiettivo, che strumentali. Sul piano clinico Hachinski *et al.* (1975) hanno valorizzato alcuni elementi, successivamente organizzati in una «scala» che si è rivelata un utile mezzo per l'identificazione dei casi di d. multinfartuale (tab. III).

I principali elementi riportati nella scala comprendono: *a)* il tipo di esordio del decadimento mentale, subdolo nella malattia di Alzheimer, acuto nella MID; *b)* il tipo di progressione del decadimento mentale, lenta e graduale nella malattia di Alzheimer, a gradini e con fluttuazioni dei sintomi nella MID; *c)* la presenza o meno di deficit neurologici focali, assenti nella malattia di Alzheimer, presenti nella MID.

Sul piano strumentale, la tomografia computerizzata (TC) del cranio potrà evidenziare la presenza di lesioni ischemiche nei casi di MID. Sebbene non sia ancora ben definito il ruolo della tomografia a risonanza magnetica nucleare, questa indagine diagnostica sembra dotata di una maggiore specificità rispetto alla TC nell'evidenziare piccole lesioni ischemiche dell'encefalo.

TAB. III. SCALA DI HACHINSKI
(Hachinski *et al.*, 1975)

	punti
1. Esordio improvviso	2
2. Deterioramento a gradini	1
3. Decorso fluttuante	2
4. Confusione notturna	1
5. Conservazione relativa della personalità	1
6. Depressione	1
7. Sintomi somatici	1
8. Labilità emotiva	1
9. Ipertensione	1
10. Storia di *ictus*	2
11. Sintomi focali	2
12. Segni focali	2
13. Altri segni di arteriosclerosi	1

Un punteggio totale uguale o inferiore a 4 depone per una demenza di tipo Alzheimer, un punteggio totale uguale o superiore a 7 depone per una demenza multinfartuale.

Problemi terapeutici

Il problema della terapia della d. non può naturalmente prescindere da quello diagnostico, dato che, come abbiamo visto nei capitoli precedenti, una d. può essere provocata da cause assai diverse, molte delle quali trattabili in maniera specifica. Alcune di esse possono richiedere un trattamento chirurgico, per es. l'ematoma sottodurale cronico, l'idrocefalo normoteso o una neoplasia. Altre volte, il trattamento sarà essenzialmente farmacologico, per es. in caso di mixedema. Altre cause di d. sono attualmente difficilmente trattabili. Particolare attenzione dovrà essere rivolta, comunque, all'individuazione di tutti quei fattori, che, aggiungendosi alla specifica causa della d., possono contribuire a peggiorarne la sintomatologia, per es. l'uso di farmaci neurolettici per controllare lo stato di agitazione psicomotoria. In caso di d. multinfartuale sarà particolarmente utile la ricerca e la correzione dei fattori di rischio in senso cerebrovascolare.

Infine, limitatamente ai casi meno deteriorati, sono utilizzabili anche tecniche di riabilitazione cognitiva, tra le quali la più diffusa è la *Reality Orientation Therapy* (ROT).

Bibliografia

Bracco L., Amaducci L., *A Clinical Protocol for the Assessment of Senile Dementia of the Alzheimer Type: a Progress Report*, in Gispen W. H., Traber G. eds., *Aging of the Brain*, 1983, Elsevier, Amsterdam.

Hachinski V. C., Illif L. D. *et al.*, *Cerebral Blood Flow in Dementia*, in *Arch. Neurol.*, 1975, **32**, 632.

Jorm A. F., Korten A. E., Henderson A. S., *The Prevalence of Dementia: a Quantitative Integration of the Literature. Acta Psychiatr. Scand.*, 1987, **76**, 465.

Katzman R., Terry R. D., *The Neurology of Aging*, 1983, Davis, Philadelphia.

Katzman R., Terry R. D., Bick K. L., *Alzheimer's Disease: Senile Dementia and Related Disorders*, in *Aging Series*, vol. 7, 1978, Raven, New York.

National Institutes of Health. Consensus Development Conference Statement. *Differential Diagnosis of Dementing Diseases*, in *Alz. Dis. Assoc. Disorders*, 1988, **2**, 4.

Strong R., Wood W. G., Burke W., *Central Nervous System Disorders of Aging: Clinical Intervention and Research*, in *Aging Series*, vol. 33, 1988, Raven, New York.

Terry R. D., *Aging and the Brain*, in *Aging Series*, vol. 32, 1988, Raven, New York.

Wells C. E., *Dementia*, 1977, Davis, Philadelphia.

Wells C. E., *Phychosomatics*, 1979, **20**, 517.

LUIGI AMADUCCI E ANDREA LIPPI

DEMIELINIZZANTI MALATTIE [v. vol. IV, col. 2083]

Da lungo tempo vengono raggruppate sotto questa espressione le malattie del S.N.C. il cui carattere fondamentale è rappresentato dalla demielinizzazione *primaria*, cioè non quella *secondaria* a un danno assonale. Occorre sottoli-

neare che il concetto di malattia demielinizzante è un'astrazione utile a sottolineare l'aspetto più evidente e distintivo, anche se non esclusivo, di malattie ancora di etiologia sconosciuta, che presentano quadri clinici, anatomopatologici e aspetti epidemiologici diversi. Tutte queste malattie hanno come carattere anatomopatologico principale la *demielinizzazione periassiale*, ovverosia la distruzione della mielina con relativo risparmio assonale; da ciò nasce il concetto unificatore di m. d.

Al contrario, non rientrano tra le m. d. tutte quelle affezioni nelle quali è individuabile un errore metabolico ereditario della mielina, indicate attualmente come *dismielinizzanti*, né quelle in cui il danno alla mielina è secondario a distruzione assonale, come avviene, per es. nella degenerazione walleriana, o, infine, tutte le altre di cui è stata individuata la causa. Di conseguenza, malattie come la *sclerosi combinata subacuta del midollo*, la *malattia di Marchiafava-Bignami* e la *mielinolisi centrale pontina* vengono attualmente trattate nelle sindromi carenziali e nutrizionali e la *leucoencefalopatia progressiva multifocale* nelle infezioni virali.

Attualmente, i criteri anatomopatologici correntemente accettati per le m. d. sono i seguenti: 1) distruzione delle guaine mieliniche delle fibre nervose intrassiali; 2) relativo risparmio degli altri elementi cellulari come cilindrassi, cellule nervose e strutture di supporto; 3) infiltrati infiammatori perivascolari; 4) particolare distribuzione delle lesioni, spesso perivenose, essenzialmente nella sostanza bianca, sia in piccoli focolai multipli e disseminati, sia in focolai più estesi distribuiti in uno o più centri; 5) relativa assenza di degenerazione walleriana, o secondaria, fenomeno questo che indica il relativo risparmio assonale.

Seguendo questi criteri, le classificazioni più recenti delle m. d. restringono questo gruppo a pochi e ben definiti quadri morbosi: 1) *sclerosi multipla* (o sclerosi disseminata) in tutte le sue varianti, *classica* (tipo Charcot), *acuta* (tipo Marburg), *sclerosi cerebrale diffusa* (tipo Schilder), *sclerosi concentrica* (tipo Balò) e *neuromielite ottica* (tipo Devic); 2) *encefalomielite acuta disseminata* (idiopatica, parainfettiva e postvaccinica); 3) *encefalite emorragica necrotizzante* (acuta e subacuta).

Anche questa classificazione, proprio perché non basata su criteri etiologici, deve essere considerata in effetti provvisoria e potrà essere modificata quando le diverse ipotesi etiopatogenetiche attualmente più accreditate, la virale e l'immunologica, saranno state definitivamente dimostrate.

La demielinizzazione periassiale può avere diversi meccanismi causali, per es., un danno all'oligodendrocita che ha «generato» l'avvolgimento mielinico, oppure una lesione mirata alla guaina mielinica oppure ancora, entrambi. Nonostante la gran mole di studi condotti in questi ultimi anni volti a chiarire le basi immunologiche della demielinizzazione, non è ancora chiaro se ad avviare questo processo siano i linfociti T, quelli B, o entrambi. È accertato, al contrario, che il processo di demielinizzazione comporta, all'inizio, separazione lamellare, accumulo di liquidi, formazione di vescicole, mielinolisi e, più tardi, man mano che il processo di disintegrazione procede, la distruzione di interi segmenti di mielina con la liberazione dei suoi diversi componenti, lipidici e proteici, per es. la *proteina basica della mielina*.

Negli ultimi anni quest'ultima ha calamitato l'interesse degli studiosi alla ricerca di un modello sperimentale animale utile per chiarire l'etiopatogenesi del processo di demielinizzazione umano. La proteina basica della mielina è provvista di un forte potere antigenico e la sua iniezione negli animali da esperimento determina una risposta immunitaria cellulomediata e il quadro denominato *encefalite allergica sperimentale*, caratterizzata da una demielinizzazione e focolai infiammatori per molti versi simili a quelli descritti in precedenza nelle m. d. Più recentemente, peraltro, è stato proposto un diverso modello, l'*encefalomielite murina da virus* di Theiler, caratterizzata da lesioni ancor più simili a quelle della sclerosi multipla.

Pertanto, sulla base dei dati attualmente a disposizione, è congetturabile che una infezione virale del sistema nervoso possa provocare un danno alla mielina e che ciò avvii il processo di demielinizzazione attraverso l'attivazione di un meccanismo autoimmune.

Bibliografia

Allen I. V., *Demyelinating Diseases*, in *Greenfield's Neuropathology*, 1984, 4 ed., Arnold, London, pp. 338-384.
Kocsis J. D., Waxman S. G., *Demyelinization: Causes and Mechanisms of Clinical Abnormality and Functional Recovery*, in Vinken P. J., Bruyn G. W., Klawans H. L., *Handbook of Clinical Neurology*, 1985, vol. 3, Elsevier, Amsterdam, pp. 29-47.
Waxman S. G., *N. Engl. J. Med.*, 1982, **306**, 1529-1533.

FRANCESCA LORUSSO

DENGUE [v. vol. IV, col. 2112]

Gli agenti etiologici della dengue, un tempo inquadrati tra gli arbovirus (v.), fanno ora parte del genere flavivirus (v.*), appartenente alla famiglia *Togaviridae* (v. TOGAVIRUS).

Negli ultimi 15 anni la d., che come è noto è determinata dai «virus dengue» nei vari tipi 1, 2, 3, 4 ed è trasmessa da zanzare del genere *Aedes* (soprattutto da *A. aegypti*), è andata progressivamente aumentando nel sud-est asiatico, in India e nel Pacifico occidentale.

Il tipo 1 è più frequente in Africa, il tipo 4 è più frequente in Asia e nel Pacifico, mentre nelle zone dei Caraibi, del Centro-America e del Sud-America si riscontrano tutti i tipi di virus, ma i più frequenti sono i tipi 1, 2 e 4.

Nella forma *tipica* o *classica* della d., dopo una incubazione di 5-8 giorni, si ha generalmente solo febbre, brividi, malessere, anoressia, dolori ai muscoli e alle articolazioni, linfoadenopatia, esantema maculopapulare, talvolta petecchie: la durata della malattia è di circa 10 giorni, con guarigione di solito completa.

Nella d. *emorragica*, che colpisce preferenzialmente bambini dai 2 ai 12 anni di età, ma talora anche di 6 mesi, la malattia è invece associata a numerosi sintomi emorragici e può essere fatale. Ad es. nel periodo 1958-1963 in Thailandia circa 10.000 bambini furono ospedalizzati e di questi 694 morirono. Nel 1973, sempre in Thailandia si sono avuti, in 1 solo anno, 8288 casi con 310 decessi. Nel 1981 vi è stata a Cuba una grave epidemia di tipo 2, con più di 10.000 pazienti ospedalizzati di cui 159 morirono per emorragia e shock. Anche nei Caraibi e nel Centro-America si assiste a un costante aumento della d.

È sempre discusso il motivo per cui da una malattia benigna si passi alla forma emorragica talora gravissima. Una prima ipotesi ritiene che la forma emorragica sia dovuta a una doppia infezione da virus della d., con un intervallo di circa 6 mesi l'una dall'altra, durante il quale il paziente si sensibilizza per cui, nel caso di una seconda infezione, si ha una reattività immunologica particolare, mediata da immunocomplessi. L'altra ipotesi sostiene la possibilità di un aumento della virulenza del virus.

Le manifestazioni cliniche della d. emorragica sono dominate dalle emorragie (epistassi, petecchie, emorragie gastrointestinali, ematuria, etc.), dall'emoconcentrazione con aumento dell'ematocrito, dalla trombocitopenia, dall'ipotensione e dallo stato di shock. I componenti del complemento e il fibrinogeno risultano ridotti.

La diagnosi, oltre che dei dati clinici, si avvale delle tecniche di isolamento del virus, delle sierodiagnosi (deviazione del complemento, inibizione dell'emoagglutinazione).

La terapia delle forme emorragiche si basa essenzialmente sul trattamento dello shock mediante fluidoterapia e anche sulle trasfusioni di sangue.

Sono ancora in fase di studio vaccini contro la d.

Bibliografia

Haltstead S. B., *W. H. O. Bulletin*, 1980, **58**, 1.
Zuckermann A. J., Banatvala J. E., Pattison J. [illegible]., *Virologia clinica*, 1988, Centro Scientifico Torinese, Torino.

RED.

DENTI [v. vol. IV, col. 2120]

DIAGNOSTICA PER IMMAGINI IN ODONTOSTOMATOLOGIA

SOMMARIO

Premesse

Oggi, nel quadro di una visione complessiva della clinica del distretto masticatorio, il termine *radiologia odontostomatologica* necessita dell'estensione *maxillofacciale*, dal momento che numerosi capitoli di patologia sono comuni ai due livelli anatomici, rendendo imprescindibile il loro simultaneo studio strumentale.

TAB. I. MALATTIE DEI DENTI E DEL PARADENZIO IN RAPPORTO ALLA MEDICINA INTERNA

Malattie del tegumento cutaneo e mucoso
- paradenziopatie
- degenerazione ialino-colloide della polpa

Malattie del sistema nervoso
- ipoplasia dello smalto
- microdonzia
- abrasione dei denti
- paradenziopatie

Malattie infettive
- affezioni periodontiche
- carie
- antagonismo tbc/paradenziopatie
- denti di Hutchinson

Malattie del ricambio; avitaminosi A, C, D
- alterazioni smalto e dentina

Malattie renali
- decalcificazioni dentinali
- aplasia della polpa dentaria

Affezioni ginecologico-ostetriche; gravidanza
- paradenziopatie gravidiche
- emorragie endopulpari
- nevralgie dentarie gravidiche
- periodontite mestruale (edema albuminoso)

Emopatie
- malattie del paradenzio
- paradentite agranulocitica
- emorragie dentarie e buccali

TAB. II. INTERRELAZIONI TRA MALATTIE DEI DENTI E DEL PARADENZIO E MALATTIE ENDOCRINE

Tiroide
- *Ipotiroidismo*
  - eruzione tardiva
  - cambio tardivo dei decidui
  - logorio dello smalto
- *Morbo di Basedow*
  - carie precoci
  - eruzione precoce
- *Cretinismo*
  - assenza dei decidui
  - ineguale assorbimento radicolare
  - prognatismo superiore
  - stomatogengivite
  - carie umida

Paratiroidi
- *Ipoparatiroidismo; tetania*
  - ipocalcemia con diffuse lesioni stomatodentarie

Ipofisi
- *Ipopituitarismo*
  - eruzione tardiva
  - precoce atrofia
  - microdonzia
  - calcificazioni pulpari
  - ipercementosi
- *Acromegalia*
  - precoce caduta dei denti

Pancreas
- *Diabete*
  - atrofia dentaria
  - gengivite

Timo
- *Scomparsa precoce della ghiandola; timectomia sperimentale*
  - perdita di tutti i denti
  - decalcificazioni, fragilità, ipoplasia dello smalto
  - alterazioni alveolari

La radiologia odontostomatologica, d'altra parte, non può più essere applicata solo in funzione dell'odontologia, ma con più ampio respiro, specie in relazione all'aumentata penetranza diagnostica delle nuove metodiche d'*imaging*, e alle molteplici interconnessioni della clinica del settore con le specialità di confine, la medicina interna e le malattie endocrine (tabb. I e II).

Nella presente voce faremo riferimento, sinteticamente ed esclusivamente, alle più moderne evoluzioni applicative della diagnostica per immagini in ambito dentario, tralasciando sia la diagnostica di strutture connesse, quali le ghiandole salivari, che il vasto e complesso settore della radioterapia.

Radiodiagnostica tradizionale

Radiografia endorale

L'esame radiografico diretto con pellicole endorali, malgrado rappresenti una delle più antiche metodiche d'indagine in odontologia, costituisce tutt'ora il più comune e spesso sufficiente approccio alla patologia dentaria. L'esistenza di intensi contrasti naturali, legati alla radiopacità differenziata delle diverse strutture anatomiche costituenti gli elementi dentari e i tessuti contigui (figg. 1 e 2), crea in questo distretto condizioni idonee al rilievo di modificazioni morfostrutturali anche di modesta entità.

I più comuni metodi applicativi di questo tipo d'esame sono sintetizzati in tab. III.

TAB. III. METODI DI RADIOGRAFIA ENDORALE: INCIDENZE INTRABUCCALI (O «PUNTUALI»)

1) Incidenza retrocoronale o sistema *bite-wing*
2) Incidenza retroalveolare (metodo di Cieszynski - Dick o della bisettrice)
3) Tecnica «long-cone» o del parallelismo (tecnica di Le Master)
4) Incidenza occlusale
   superiore o di Simpson
   inferiore
5) Incidenza disocclusale
   metodo di Belot (disoc. superiore) e variante laterale
   metodo di Bonneau (disoc. inferiore posteroanteriore)
   inferiore mediana
6) Sistema Parma-Richow

I radiogrammi endorali possono venire effettuati con tecnica parallela o con tecnica della bisettrice.

La *tecnica parallela* è indicata nello studio delle paradenziopatie, nella valutazione della lunghezza delle radici e dei denti multiradicolati, negli studi di tipo endodontico.

Le indicazioni della *tecnica della bisettrice* sono invece costituite dalle analisi dei terzi molari inclusi, dallo studio dei pazienti traumatizzati e di quelli edentuli, dagli esami di bambini con dentatura decidua o mista (figg. 3-5).

La diffusione della tecnica parallela ha inoltre portato all'utilizzazione generalizzata di apparecchi a «cono lungo» (fig. 6). Lo studio completo delle arcate dentarie con tecnica endorale richiede non meno di 10 radiogrammi con conseguente assorbimento di una dose di radiazioni non trascurabile anche in relazione alla bassa sensibilità complessiva del sistema, che, malgrado utilizzi oggi pellicole a elevata sensibilità, non prevede l'impiego di schermi di rinforzo.

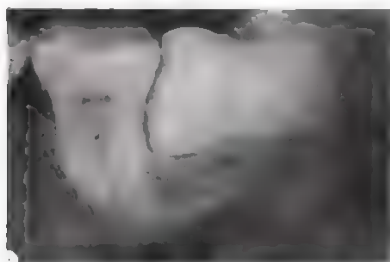



Fig. 1. Radiografia endorale: disodontiasi del 3° molare.

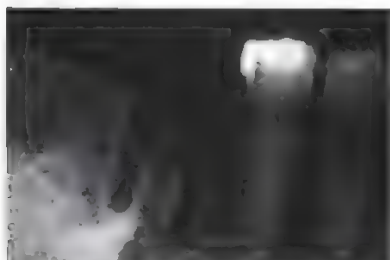



Fig. 2. Radiografia endorale post-estrattiva. Sclerosi strutturale limitrofa alla zona alveolare periapicale distale.

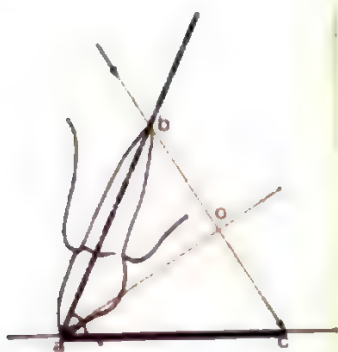



Fig. 3. Radiografia endorale: tecnica della bisettrice dell'angolo di Cieszynski-Dick. Esecuzione corretta (*schema*).

Fig. 4. Radiografia endorale con tecnica della bisettrice. Deformazione ipometrica (*schema*).

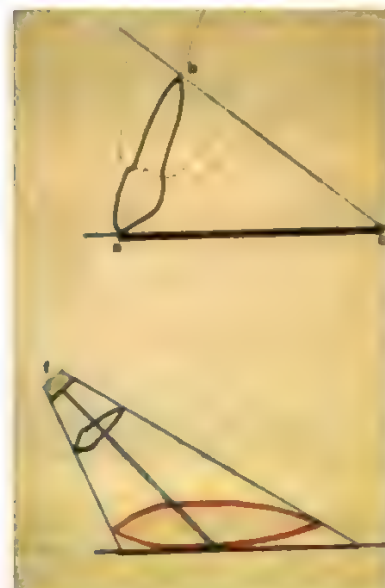
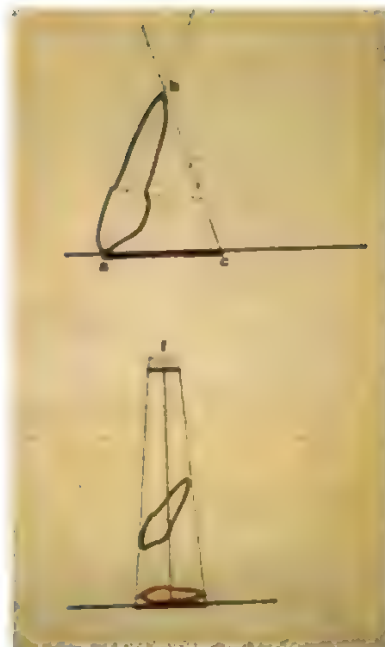



Fig. 5. Radiografia endorale con tecnica della bisettrice. Deformazione ipermetrica (*schema*).

Radiografie panoramiche

Esistono 2 tipi di indagini panoramiche delle arcate dentarie:

la radiografia panoramica con sorgente radiogena endoorale (RPE);

la radiografia panoramica con sorgente radiogena extraorale od *ortopantomografia* (OPT).

La RPE (tab. IV) consente la visualizzazione di una singola arcata, o di parte di essa, mediante impiego di una

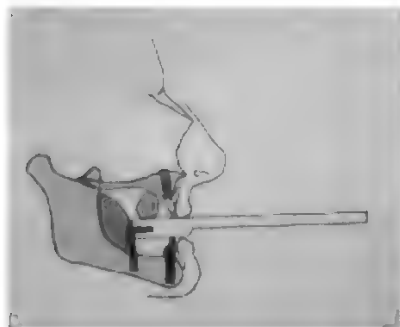



Fig. 6. Radiografia endorale con cono lungo: studio dei d. dell'arcata inferiore (*schema*).

Fig. 8. OPT: ampie lesioni rarefacenti lacunari nella branca montante destra della mandibola con aspetto «a bolle di sapone» (ameloblastoma).

TAB. IV. RADIOGRAFIA PANORAMICA CON TUBO ENDORALE (RPE)

Vantaggi

definizione e dettaglio eccellenti
eccellente visibilità di tutte le strutture dentarie e ossee rappresentate (regione frontale e premolare)
risparmio di tempo e riduzione della dose in confronto all'esame convenzionale (endorale completo)
possibilità di eseguire esami su pazienti supini e in sala operatoria

Limiti

necessità di eseguire almeno 2 proiezioni
impossibilità di studiare contemporaneamente le strutture centrali e laterali della mandibola e dei mascellari
ingrandimento e deformazione incostante dei denti, sovrapposizione delle corone, accorciamento delle radici dei molari
tecnica non sempre ben accetta dal paziente

Fig. 9. OPT: tumore a cellule giganti della branca montante della mandibola.

sorgente radiogena di dimensioni particolarmente ridotte, che emette un fascio di radiazioni iscritto in un angolo solido di 270°, opportunamente collimabile, sul piano assiale, e di 150° sul piano sagittale.

Con questa metodica si realizzano radiogrammi di buona definizione, con deformazioni dell'immagine non uniformi e ingrandimento diseguale.

La RPE, secondo molti AA., non può essere considerata una tecnica panoramica, come, invece, è comunemente definita: dal punto di vista semantico appare pertanto preferibile la dizione di «studio radiografico settoriale ampliato», o meglio «radiografia endorale settoriale ampliata» (RESA).

L'OPT ha avuto una diffusione maggiore perché permette di ottenere, su una sola pellicola extraorale, una radiografia panoramica di entrambe le arcate dentarie e di altre strutture maxillofacciali limitrofe (figg. 7-9).

Fig. 7. OPT (ortopantomografia): lesione traumatica della branca montante destra della mandibola, con presenza di numerosi frammenti metallici (ferita da arma da fuoco).

L'OPT perviene a questo risultato mediante una combinazione della tomografia a strato curvo con la radiografia a fessura o *scannografia*. La metodica, proposta inizialmente nel 1934 dal giapponese Hisatugu Numata, fu sviluppata concettualmente nel 1939 da Heckmann con il nome di «radiografia pseudofocale», e infine realizzata e perfezionata, a partire dal 1948, dal finlandese Yriö Veli Paatero: questa tecnica panoramica può considerarsi espressione della tomografia a strato spesso o *zonografia* (fig. 10; v. anche: TOMOGRAFIA, XIV, 2391).

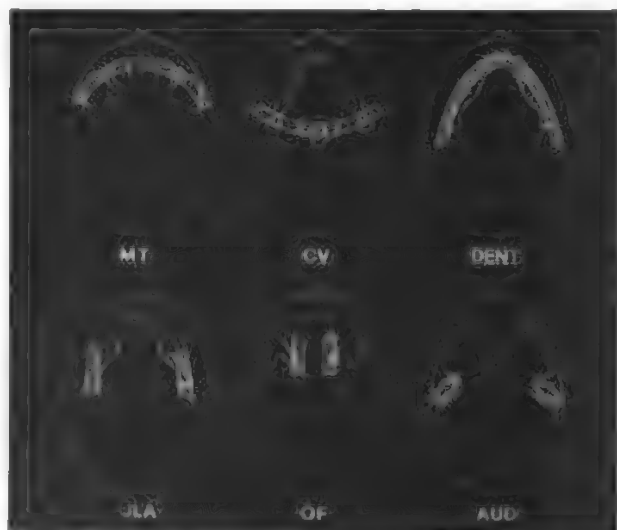



Fig. 10. Zonografia: possibili piani di studio cranio-maxillo-facciali predeterminati e computerizzati.

TAB. V. ORTOPANTOMOGRAFIA (OPT)

Vantaggi

visione contemporanea di entrambe le arcate
traiettoria adatta alla configurazione della mandibola
fascio di radiazioni ortogonale rispetto alle strutture con opportuni artifizi

Limiti

immagine spesso insoddisfacente degli incisivi e a volte dei canini
modesta definizione delle strutture esaminate
utilizzabile solo per pazienti in piedi o seduti

Indicazioni diagnostiche

Indicazioni elettive:

ortodonzia (in associazione con la teleradiografia)
valutazione dell'età dentaria
malformazioni dentarie, anomalie di numero
traumi maxillofacciali
studio di pazienti con trisma
scialografia

Indicazioni generali:

tumori benigni e maligni dei mascellari e della mandibola
osteiti localizzate o diffuse
palatoschisi e altre malformazioni complesse
dépistage delle carie e ricerca di *foci*
implantologia
lesioni delle articolazioni temporomandibolari
ricerca di corpi estranei
paradenziopatie

Indicazioni accessorie (risultati modesti e incostanti):

studio dei seni mascellari e frontali, delle mastoidi, delle rocche petrose, delle prime vertebre cervicali, dell'articolazione temporomandibolare

TAB. VI. ORTOPANTOMOGRAFIA: PRINCIPALI FORMAZIONI ANATOMICHE APPREZZABILI (cfr. fig. 11)

1-8: Elementi dentari superiori e inferiori	18: Branca ascendente
9: Orbita	19: Canale mandibolare
10: Parete laterale della fossa nasale	20: Linea obliqua esterna
11: Turbinati	21: Foro mentoniero
12: Setto nasale	22: Sinfisi mentoniera
13: Seno mascellare	23: Angolo mandibolare
14: Osso zigomatico	24: Incisura sigmoide
16: Cavità glenoidea	25: Apofisi coronoide
17: Condilo mandibolare	26: Osso zigomatico
	27: Apofisi stiloide
	28: Osso ioide

Nell'OPT si realizzano contestualmente 3 condizioni: orientamento ortogonale dei fotoni incidenti rispetto all'asse di ciascun elemento dentario in esame (*orto-*); rappresentazione totale di entrambe le arcate su unica pellicola radiografica (*-pan-*); infine visualizzazione di ciascun elemento dentario, dissociato da strutture circostanti, mediante cancellazione delle ombre di disturbo (*-tomografia*).

Nella tab. V sono indicati vantaggi, limiti e indicazioni diagnostiche della metodica; nella tab. VI sono elencate le strutture apprezzabili e nello schema della fig. 11 sono sintetizzate le strutture anatomiche visualizzabili.

L'OPT può essere associata, per lo studio delle ghiandole salivari, alla *scialografia* (XIII, 2185) (scialografia panoramica o pantomoscialografia), col vantaggio di una migliore definizione del sistema duttale, di un effetto di rettilineizzazione del dotto principale, di una più agevole valutazione morfovolumetrica, e con la possibilità di una simultanea visualizzazione delle ghiandole dei due lati (figg. 12 e 13).

Fig. 11. OPT e schema delle strutture ossee evidenziabili craniomaxillo-facciali. Per la legenda dei numeri cfr. tab. VI.

Fig. 12. Scialografia panoramica: variante anatomica (duplicazione) del dotto di Warthon.

Fig. 13. Malattia di Sjögren. Dotti irregolari con ristagno del mezzo di contrasto: scialografia panoramica.

La più recente evoluzione dell'OPT si realizza in apparecchi perfezionati, basati sugli stessi principi fisico-geometrici, ma che consentono di esaminare i pazienti anche in clinostatismo e che, utilizzando un generatore trifase, permettono di sfruttare tubi radiogeni di elevata potenza e quindi, con programmazione computerizzata, lo studio selettivo, eventualmente simultaneo, di strutture poste in sede endocranica profonda (forami ottici e cavità orbitarie, orecchio medio e interno, passaggio craniovertebrale, articolazioni temporomandibolari).

V. anche: RADIODIAGNOSTICA, *la ortopantomografia*, XII, 2363.

Teleradiografia

Si tratta di una metodica finalizzata all'analisi cefalometrica, indispensabile in ortodonzia: dopo la prima proposta

di Spencer Atkinson, nel 1922, furono Broadbent negli U.S.A. e Hofrath in Germania che introdussero sistematicamente la teleradiografia nella pratica ortognatodontica.

Con il termine *cefalometria* si definisce, in ortodonzia, un'analisi quantitativa di misure lineari e angolari, ricavabili da immagini radiografiche, che permette di valutare la precisa conformazione delle strutture anatomiche, scheletriche e muscolari del cranio e del complesso dei mascellari, nonché il loro orientamento spaziale e le connesse funzioni fisiologiche, estrapolando elementi diagnostici e prognostici. La cefalometria si fonda essenzialmente sull'assunzione di due radiogrammi (mediante impiego di *teleradiografo* e *cefalostato*) nelle proiezioni ortogonali (frontale e laterolaterale), con distanza fuoco-pellicola di 1,50 m. Questo intervallo spaziale, definito convenzionalmente «distanza ortodontica», che determina un ingrandimento del 4% circa, è stato accettato per ragioni di praticità da oltre 10.000 ortodontisti americani ed europei.

Per una più completa formulazione della diagnosi ortodontica e per la conseguente programmazione terapeutica, ai due suddetti radiogrammi possono aggiungersi: teleradiografia assiale; radiogramma occlusale; ortopantomografia; radiografia della mano sinistra per la valutazione dell'età ossea.

È necessario che sui teleradiogrammi, che devono essere effettuati in posizione di massima intercuspidazione e di occlusione fisiologica, si ottenga la rappresentazione contemporanea delle strutture scheletriche e dei tessuti molli con i relativi punti anatomici di riferimento. Collegando tra loro questi punti, si ottengono degli angoli che consentono di determinare i rapporti che le componenti craniofacciali contraggono, anche in relazione alla crescita (figg. 14 e 15).

I metodi di analisi cefalometrica sono decine e quasi tutti validi: oggi sono largamente diffusi quelli computerizzati, che consentono, avendo a disposizione più programmi, di calibrare la scelta sul caso in esame.

V. anche: ORTOGNATODONZIA, X, 1987.

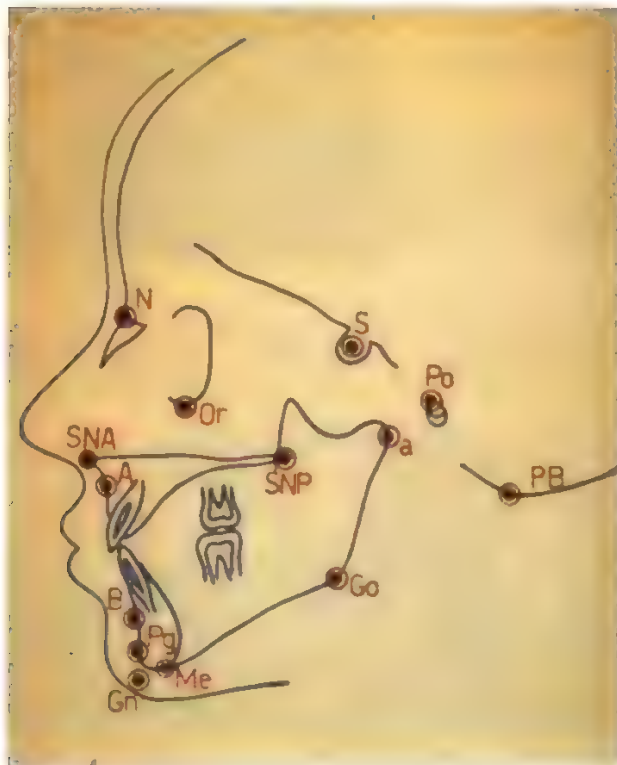



Fig. 14. Schema di teleradiografia in laterale per cefalometria. Sono indicati i punti di repere craniometrici.

Fig. 15. Teleradiografia in laterale con misurazioni lineari e angolari per cefalometria.

Tomografia

La principale indicazione dell'indagine tomografica in odontostomatologia è costituita dallo studio dell'articolazione temporomandibolare e delle lesioni focali o diffuse della mandibola (fig. 16): essa viene in genere eseguita nella

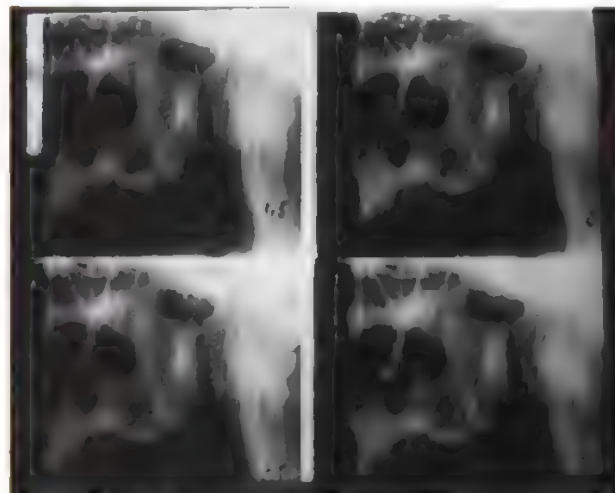



Fig. 16. Tomografia della mandibola con tecnica extraorale: ampia alterazione destruente di tipo misto addensante e rarefacente (osteosarcoma).

proiezione laterolaterale che consente la valutazione della motilità articolare e dell'escursione del condilo mandibolare.

Per lo studio radiografico dell'articolazione temporomandibolare può inoltre essere utilizzato il *craniostato* di Mongini e Preti, mediante il quale si effettua una proiezione transcraniale laterale obliqua al fine di ovviare alle sovrapposizioni ossee, in specie della piramide del temporale (v. TEMPORO-MANDIBOLARE ARTICOLAZIONE*).

V. anche: TOMOGRAFIA, XIV, 2391.

Xeroradiografia

La xeroradiografia è un procedimento che permette di registrare immagini su una piastra al selenio caricata elettrostaticamente, utilizzando una sorgente di raggi X, basata sul principio della fotoconduttività (v. anche: RADIODIAGNOSTICA, XII, 2353-2355; XERORADIOGRAFIA, XV, 2354).

Le caratteristiche dell'immagine xeroradiografica (fig. 17) consistono in: alto potere di risoluzione; ampia latitudine di registrazione; accentuazione dei margini (cosiddetto «effetto bordo»). La metodica presenta però degli svantaggi, rappresentati dall'elevata dose a cui il paziente viene esposto, dalla necessità di utilizzare alte tensioni, dagli elevati costi di gestione.

La specifica applicazione del metodo in odontologia si avvale di un'apparecchiatura di recente realizzazione per l'esame endorale, denominata «sistema xero 110»: essa fornisce immagini di eccellente qualità, talora superiori a quelle su film, con dosi inferiori di 1/3 e, soprattutto, mediante trattamento automatico.

I miglioramenti iconografici ottenibili riguardano la regione apicale, la camera pulpare, la trabecolatura alveolare, la lamina dura, le creste ossee intersettali; si ottiene, inoltre, un'evidenziazione assai nitida della linea di congiunzione tra smalto e dentina, nonché degli spazi ligamentosi periodontali.

È comunque ormai accertato, in base alla vasta esperienza di utilizzazione della xeroradiografia in diagnostica maxillofacciale, che la metodica non amplia lo spettro diagnostico in maniera significativa; in altre parole, la metodica fa «vedere meglio» ma non fa «vedere di più».

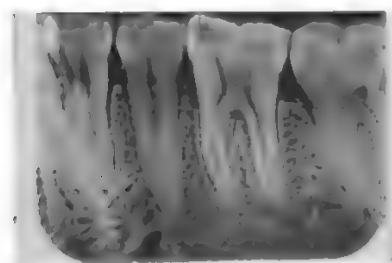



Fig. 17. Xeroradiografia endorale.

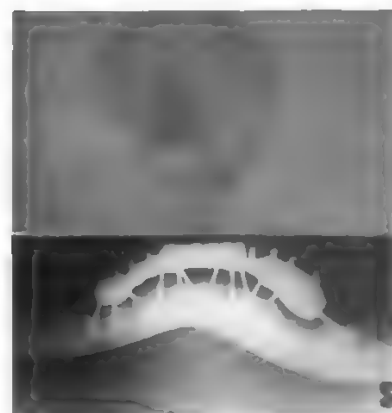



Fig. 18. Implantologia: studio scintigrafico (*in alto*) e con RESA (*in basso*) di un'area di riassorbimento a livello mandibolare sinistro. Evoluzione infausta dell'impianto.

Scintigrafia

La sempre più larga diffusione della tomografia computerizzata (v. sopra) ha sensibilmente ridotto le indicazioni delle indagini radionuclidiche anche a livello odontostomatologico e maxillofacciale. Questo tipo di diagnosi non viene infatti più utilizzato in patologia traumatica e neoplastica, mentre rimane di qualche interesse in alcune condizioni particolari.

Nel quadro del controllo di innesti ossei e di protesi metalliche, ove è indispensabile verificare l'attività metabolica dell'osso trapiantato o la rigenerazione ossea sulla guida della protesi, la scintigrafia consente il corretto *follow-up* delle lesioni e costituisce una metodica non invasiva di valutazione dell'attività osteoformativa e dell'insorgenza di eventuali complicanze infettive (fig. 18).

Le tecniche scintigrafiche risultano inoltre utili nello studio delle alterazioni patologiche delle articolazioni temporomandibolari ove possono rilevare in tempi sensibilmente più precoci della radiografia, la presenza di alterazioni degenerative delle componenti ossee dell'articolazione. V. anche: SCINTIGRAFIA, XIII, 2199.

Termografia

Interessanti prospettive offre la termografia (v.: XIV, 2029) in tema di ortognatodonzia al fine di studiare la funzionalità dei muscoli masticatori più superficiali (massetere, fascio anteriore del temporale, orbicolare della bocca). Evidenziando anche le più piccole variazioni termiche delle suddette masse muscolari nel corso di un esercizio masticatorio standardizzato, il metodo consente interessanti rilievi, sia nelle condizioni patologiche proprie dell'apparato masticatorio, sia nel coinvolgimento del suddetto distretto in corso di affezioni insorgenti in altre regioni (ad es. la sindrome disfunzionale cranio-cervico-mandibolare, in cui è compromesso l'equilibrio neuromuscolare del paziente).

Ecografia

L'ecografia del distretto odontomaxillofacciale non ha trovato, allo stato attuale, larga diffusione, ove se ne eccettuino le applicazioni allo studio delle ghiandole salivari maggiori.

Recentemente sono stati esperiti tentativi di rappresentazione ecografica bidimensionale del limbo alveolare, dei tessuti molli extraorali, e del profilo radicolare.

L'applicazione della ultrasuonodiagnostica alla patologia sinusale, con particolare riguardo ai seni mascellari, è stata sperimentata con tecnica *A-mode*, che consente di discriminare la natura liquida o solida di un eventuale contenuto endosinusale.

Le applicazioni cliniche dell'ecografia odontostomatologica, con trasduttori *A-mode* da 10 MHz, sono state essenzialmente rivolte alla valutazione della base d'appoggio del materiale protesico, in specie per l'individuazione di aree di mucosa troppo sottile e per l'accertamento di difetti ossei.

Per quanto riguarda la dimostrazione bidimensionale di strutture odontologiche, interessanti risultati provengono dagli studi finalizzati alla rappresentazione del limbo osseo alveolare. È inoltre possibile riconoscere igromi e cisti in prossimità del platisma, entità patologiche dei tessuti molli paradentali difficilmente osservabili con la radiologia convenzionale.

Del tutto recentemente, grazie all'adozione di trasduttori

Fig. 19. Ecografia con sonda *small-parts* da 7,5 MHz: è possibile valutare lo spessore della gengiva aderente al profilo radicolare (*freccia tra reperi*). Posteriormente si apprezza l'ipoecogenicità della regione alveolodentale e il profilo radicolare anteriore del d. (stria iperecogena).

small-parts da 7,5 MHz, è stato possibile acquisire scansioni multiplanari delle componenti alveolodentarie e gengivali (fig. 19).

V. anche: ECOGRAFIA*; ULTRASUONI.

Tomografia computerizzata

Uno dei principali campi d'applicazione della tomografia computerizzata (TC) (v. anche: TOMOGRAFIA ASSIALE COMPUTERIZZATA, XIV, 2469) in ambito odonto-stomato-maxillofacciale è il bilancio spaziale delle neoplasie dell'oro- e mesofaringe e dei seni paranasali (in particolare, in odontologia, dei seni mascellari).

Tra le neoplasie dell'orofaringe, i tumori dell'osso alveolare (figg. 20-22) stanno, come frequenza, al secondo posto dopo quelli della lingua: il ruolo della TC consiste nel definirne l'estensione e le relazioni con i vasi. L'aspetto è quello di una formazione di densità parenchimatosa che sostituisce l'osso: la somministrazione di mezzo di contrasto iodato «a bolo» aumenta l'accuratezza diagnostica nella definizione del coinvolgimento vascolare.

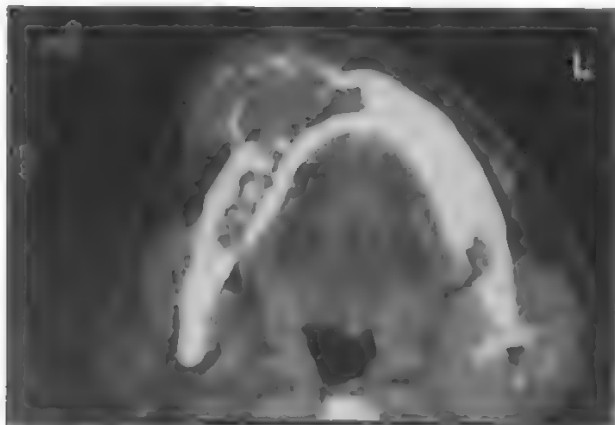



Fig. 20. Tomografia computerizzata (TC). Neoplasia odontogena dell'emiarcata inferiore destra. La massa erode la corticale esterna dell'osso e invade i tessuti molli circostanti.

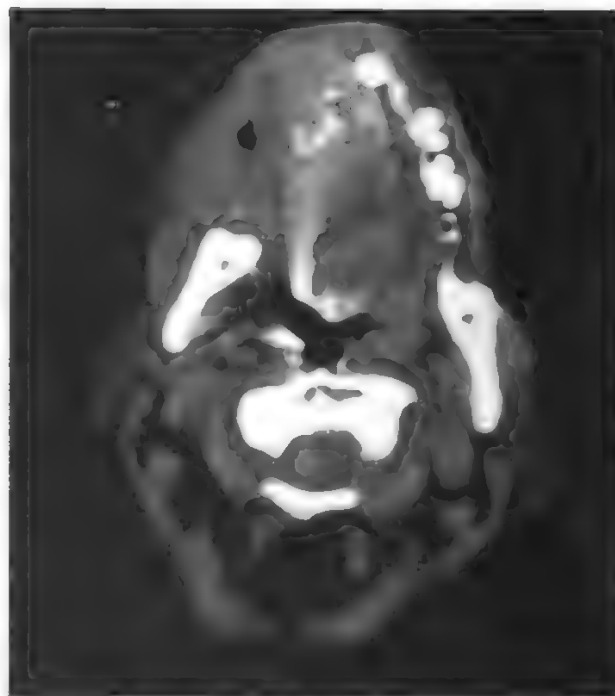



Fig. 21. TC. Osteosarcoma. Estesa infiltrazione delle parti molli.

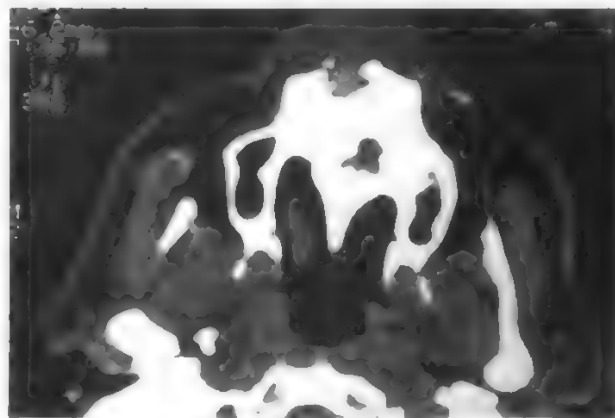



Fig. 22. TC. Piccolo fibroma: neoformazione mascellare di densità parenchimatosa con minute deposizioni calcaree.

Le neoplasie dei seni mascellari, pur riconoscendo quale principale via di propagazione quella verso l'orbita, mostrano, in una discreta percentuale di casi, tendenza a infiltrare lo spazio retromascellare con invasione dei muscoli pterigoidei. Anche in questi casi l'aspetto TC è quello di masse di densità parenchimale, vascolarizzate, che occupano il seno mascellare e, provocandone erosione della parete inferiore e posteriore, invadono l'osso sottostante e determinano perdita dei contorni dei muscoli pterigoidei.

La metodica trova inoltre un campo di applicazione nello studio delle ghiandole salivari, ove, specialmente se associata alla scialografia (scialo-TC; fig. 23), consente di defi-

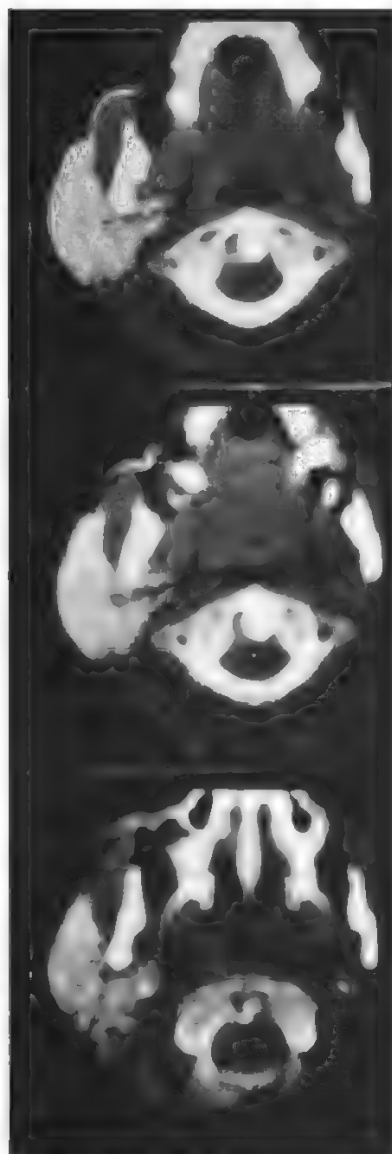



Fig. 23. TC. Scialo-TC della parotide: nelle tre scansioni viene rappresentata l'intera ghiandola in proiezione assiale.

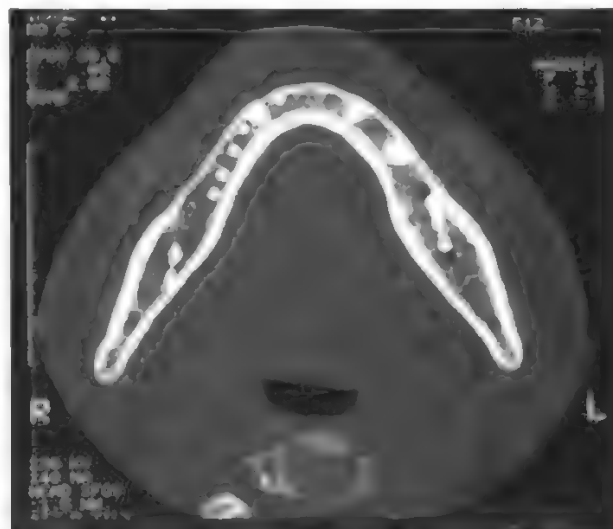



Fig. 24. TC: studio implantologico.

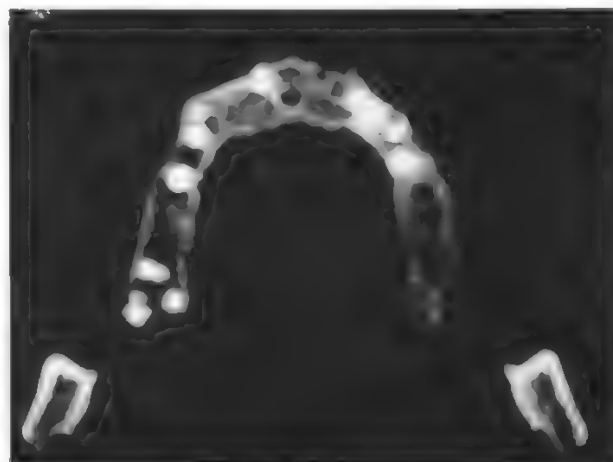



Fig. 25. TC: studio implantologico.

TAB. VII. POTENZIALITÀ E FINALITÀ DELL'INDAGINE RADIOLOGICA IN IMPLANTOLOGIA

Controindicazioni all'impianto ritenzioni radicolari cisti tumori anomalie anatomiche **Parametri da valutare a fini d'impianto** condizioni e quantità di osso spessore della compatta trabecolatura della spongiosa posizione dei seni mascellari anatomia e decorso del canale mandibolare direzione dell'impianto e massima profondità **Determinazione radiografica d'impianto** mandibola sottile con spongiosa limitata → *lama* mandibola grande con trabecolatura sottile → *vite* poco osso con corticale robusta → *impianto iuxta osseo*	**Evoluzione della terapia implantare e valutazione radiografica** 1) *Periodo di guarigione* 6-9 mesi con perdita di osso di 1-2 mm. La perdita dell'osso dipende soprattutto dal trauma chirurgico 2) *Periodo di rimodellamento* ulteriore perdita di 0,2/0,4 mm di osso 3) *Fase di equilibrio* Se la retrazione ossea supera i 2,5 mm, ovvero continua oltre la sede di rimodellamento, la situazione è patologica (flogosi, traumi) - evoluzione non fausta. Accurato controllo radiografico ogni 2-3 mesi

nire i rapporti tra le tumefazioni salivari e l'apparato escretore.

La TC si è poi dimostrata di grande utilità nello studio delle articolazioni temporomandibolari. L'elevata risoluzione di contrasto della metodica consente, infatti, l'identificazione del menisco e dei muscoli masticatori, nonché di effettuare misurazioni biometriche concernenti i rapporti tra il condilo e la cavità glenoidea.

L'indagine è stata infine proposta anche in implantologia, al fine di analizzare, nel tempo, i possibili cambiamenti nelle strutture ossee limitrofe agli impianti.

La diagnostica per immagini assume un ruolo molto importante nella valutazione della terapia implantare (figg. 24 e 25) per la verifica preliminare, il controllo e l'evoluzione dell'impianto osso-integrato, come sintetizzato in tab. VII. In quest'ambito la TC è in grado di offrire un rilevante contributo nella valutazione delle componenti anatomiche mascellari e mandibolari, della posizione del manufatto e dell'evoluzione dei tessuti perimplantari, confermando la presenza o meno della reazione della spongiosa iuxtaimplantare in senso osteosclerotico (v. IMPLANTOLOGIA DENTALE*).

Tomografia a risonanza magnetica nucleare

La tomografia a risonanza magnetica nucleare (TRMN) (v.; XIV, 2417) solo da poco tempo ha trovato impiego nella diagnostica della patologia maxillofacciale, dimostrando per altro grandi potenzialità in vari settori, quali quelli neoplastico, degenerativo, traumatico.

Per lo studio di questo distretto anatomofunzionale alcune delle caratteristiche della TRMN appaiono particolarmente vantaggiose: possibilità di eseguire scansioni in tutti i piani; acquisizione di immagini secondo diversi parametri; alta risoluzione di contrasto nei tessuti molli; non invasività della metodica (fig. 26).

La penetranza diagnostica della TRMN, nel settore maxillofacciale, appare talora superiore alla stessa TC, non solo nel dettaglio anatomico, ma soprattutto nel riconoscimento e nell'analisi spaziale dell'accrescimento neoplastico (figg. 27 e 28).

Il massiccio facciale è regione anatomica assai complessa, sia in relazione all'architettura delle strutture scheletriche, sia per quanto riguarda i tessuti molli.

In tema di patologia traumatica, la TRMN permette una buona rappresentazione della spongiosa ossea e della midollare, per la ricchezza, in queste sedi, di protoni di idrogeno, in particolare legati alle molecole lipidiche. L'indagine, in specie, appare congrua nei casi in cui è necessario uno studio accurato delle alterazioni dei tessuti molli (diffusione degli ematomi, lacerazioni e disinserzioni muscolotendinee, presenza di lesioni encefaliche associate, etc.).

In ogni caso, in questo settore di patologia, così come in quello malformativo, appare necessaria l'associazione TC-TRMN, al fine di ottenere ottimali informazioni nei riguardi della componente ossea.

I limiti attuali della TRMN risultano essere: risoluzione spaziale inferiore alla TC; tempi lunghi di acquisizione delle immagini; mancato riconoscimento di microcalcificazioni e di lesioni ossee di modesta entità; impossibilità dell'esame per pazienti portatori di protesi ferromagnetiche.

In conclusione l'impiego complementare e sinergico di TC e TRMN consente di ottenere tutte le nozioni diagnostiche necessarie per un preciso e valido approccio terapeutico alle patologie del distretto maxillofacciale.

Fig. 27. TRMN. Neoplasia del seno mascellare sinistro (immagine pesata in T_1). (*Per cortese concessione del Prof. Passariello*).

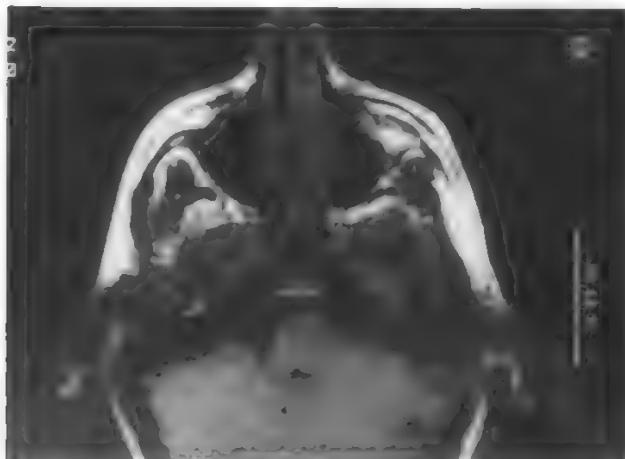



Fig. 26. TRMN. *A sinistra*: scansione assiale passante per i seni mascellari. *A destra*: scansione sagittale mediana (immagini pesate in T_1). (*Per cortese concessione del Prof. Passariello*).

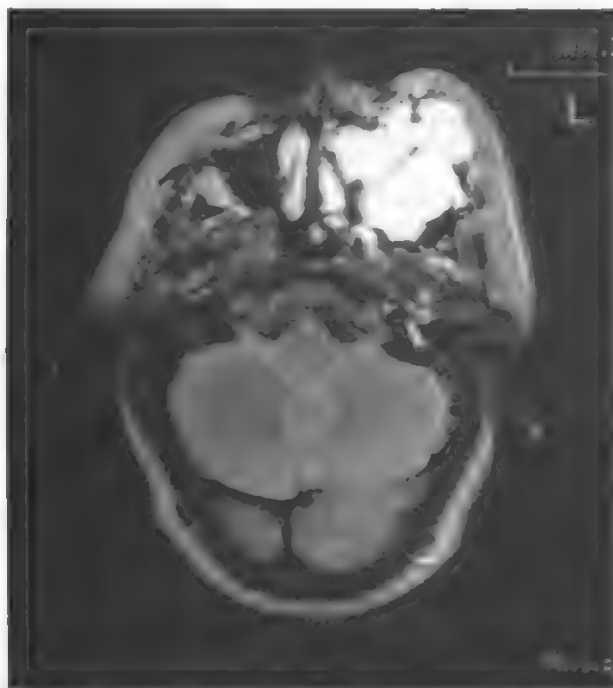



Fig. 28. TRMN. Neoplasia del seno mascellare sinistro (immagine pesata in T_1). Lesione marcatamente iperintensa. (*Per cortese concessione del Prof. Villari*).

Invero, appare prevedibile che i perfezionamenti nella tecnologia e nelle apparecchiature renderanno, in un prossimo futuro, la TRMN metodica diagnostica di elezione — rispetto ad altre indagini, inclusa la TC — nello studio del distretto maxillofacciale.

V. anche: TOMOGRAFIA A RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE.

Bibliografia

Bergeron R. T., Osborn A. G., Som P. M., *Head and Neck Imaging*, 1984, Mosby, St. Louis.
Cardinale A., *IORAM*, 1986, **23**, 8.
Cardinale A., De Maria M., Lagalla R., *I radioisotopi in odontostomatologia e patologia maxillo-facciale*, 1984, Clemenza, Palermo.
Cardinale A., Lagalla R., *IORAM*, 1987, **1**, 14.
Cardinale A., Lagalla R., Laconi A., *La moderna radiologia odontostomatologica*, in *Atti 32° Congr. Naz. S.I.R.M.N.*, Milano, 1986.
De Dominicis R., Bartolozzi C., Dal Pozzo G., *La diagnostica per immagini con risonanza magnetica*, 1987, USES, Firenze.
Del Vecchio E., Palermo M., *Elementi di radiografia odontostomatologica e maxillo-facciale*, 1984, Idelson, Napoli.
Di Guglielmo L., Cherubini M. *et al.*, *La xeroradiografia in otorinolaringoiatria*, in *Atti 32° Raduno Gruppo Alta Italia Soc. Otorinol. Patol. Cerv. Facc.*, Pavia, 1975.
Goaz P. W., White S. C., *Oral Radiology. Principles and Interpretation*, 1982, Mosby, St. Louis.
Juliani G., *Radiologia generale e speciale odontostomatologica*, 1984, UTET, Torino.
Kasle M. J., *Atlas Radiographique d'Anatomie Dentaire*, 1979, Masson, Paris.
Langland O. E., Langlais R. P., Morris C. R., *Principi e pratica di radiologia panoramica*, 1983, Verduci, Roma.
Laudenbach P., Bonneau E., Korach G., *Radiographie panoramique dentaire et maxillofaciale*, 1982, Masson, Paris.
Mancuso A. A., Hanaffee W. N., *CT and RM Imaging of the Head and Neck*, 1985, Williams & Wilkins, Baltimore.
Neumaier F., *Radiol. Prat.*, 1952, **11-12**, 178.
Romagnoli R., Salvolini U. *et al.*, *Radiologia odontostomatologica*, 1988, Monduzzi, Bologna
Villari N., Fanfani F., Emanuelli M., *Radiol. Med.*, 1986, **72**, 637.
Wuehrmann A. A., Manson-Hing L. R., *Dental Radiology*, 1981, Mosby, St. Louis.

MARCELLO DE MARIA E ADELFIO CARDINALE

DENTIZIONE

F. *dentition.* - I. *dentition.* - T. *Zahndurchbruch.* - S. *dentición.*

Premessa

Termine usato per indicare sia il complesso dei processi di formazione, sviluppo ed emergenza dei denti a livello delle arcate alveolari; sia, più frequentemente e in senso più limitato, le varie fasi attraverso cui, con il completarsi dello sviluppo e della differenziazione degli abbozzi dentari, si svolge il processo della eruzione dei denti; sia infine, più semplicemente e assai spesso nella trattatistica anglosassone, l'insieme dei denti naturali, la loro collocazione, il loro numero e tipo, così come si trovano disposti nell'individuo a diverse età, con un significato, tuttavia, per il quale appare invero più appropriato il termine *dentatura*.

Si tratterà qui della dentizione intesa come il processo per il quale i denti erompono attraverso i tessuti di rivestimento delle arcate alveolari e vanno ad assumere la loro posizione funzionale nella cavità orale. Si rinvia il lettore alla voce DENTI (IV, 2120) sia per l'origine, lo sviluppo e la differenziazione degli abbozzi dentari, sia per la descrizione dettagliata della dentatura umana nei suoi vari caratteri.

Dentizione decidua e dentizione permanente. Tempi e aspetti anatomofunzionali del processo eruttivo

Nell'uomo, come in altri mammiferi, l'evolversi del processo della d. in due stadi successivi (difiodontia), per cui la comparsa di una dentatura definitiva (*d. permanente*) è preceduta da una *d. decidua* o *da latte*, risponde all'esigenza di munire l'organismo, già a tempi brevi dalla nascita, di un apparato masticatorio funzionalmente adeguato, anche se meno dotato, che possa far fronte alle richieste dell'età, in attesa che si instauri in tempi più lunghi con il progredire dello sviluppo dei mascellari la serie dei denti definitivi, più numerosi, di maggior volume, più potenti ed efficienti.

I primi denti decidui cominciano a comparire nel bambino intorno alla fine del 1° semestre di vita: gli incisivi centrali inferiori. In tempi successivi e secondo un determinato ordine, pur con variazioni individuali, erompono gli altri denti (fig. 1), fino al completamento della dentatura decidua di 20 elementi (8 incisivi, 4 canini, 8 molari): a 8-10 mesi gli incisivi centrali superiori e a 10-12 mesi quelli laterali superiori; a 12-14 mesi gli incisivi laterali inferiori; intorno ai 16 mesi i primi molari, ai 18 mesi i canini e a circa 2 anni i secondi molari. La dentatura decidua si mantiene fino all'incirca al 6° anno di vita allorché, con la comparsa dietro ai molari caduchi dei primi molari definitivi, comincia ad evidenziarsi la d. permanente (fig. 1): dopo i primi molari, compaiono a 6-7 anni gli incisivi centrali inferiori, a 7-8 anni quelli centrali superiori, a 8-9 anni gli incisivi laterali, a 9-10 anni i primi premolari; a 10-11 anni i canini; a 11-12 anni i secondi premolari; a 12 anni i secondi molari e a 18-21 anni i terzi molari, con l'eruzione dei quali si completa la dentatura permanente di 32 elementi (8 incisivi, 4 canini, 8 premolari, 12 molari). I terzi molari, come è ben noto, possono anche mancare e la loro epoca di eruzione è suscettibile di ampie variazioni individuali (v. anche: DENTI, IV, 2120).

Nel movimento del dente attraverso i tessuti dei mascellari, per cui la corona, dalla sua collocazione nella cripta alveolare durante lo sviluppo, si porta nella cavità orale ad assumere la sua posizione funzionale, la principale componente è in direzione assiale. La fase principale del movimento assiale prende avvio poco dopo che si è cominciata a sviluppare la radice. In un primo periodo il movimento

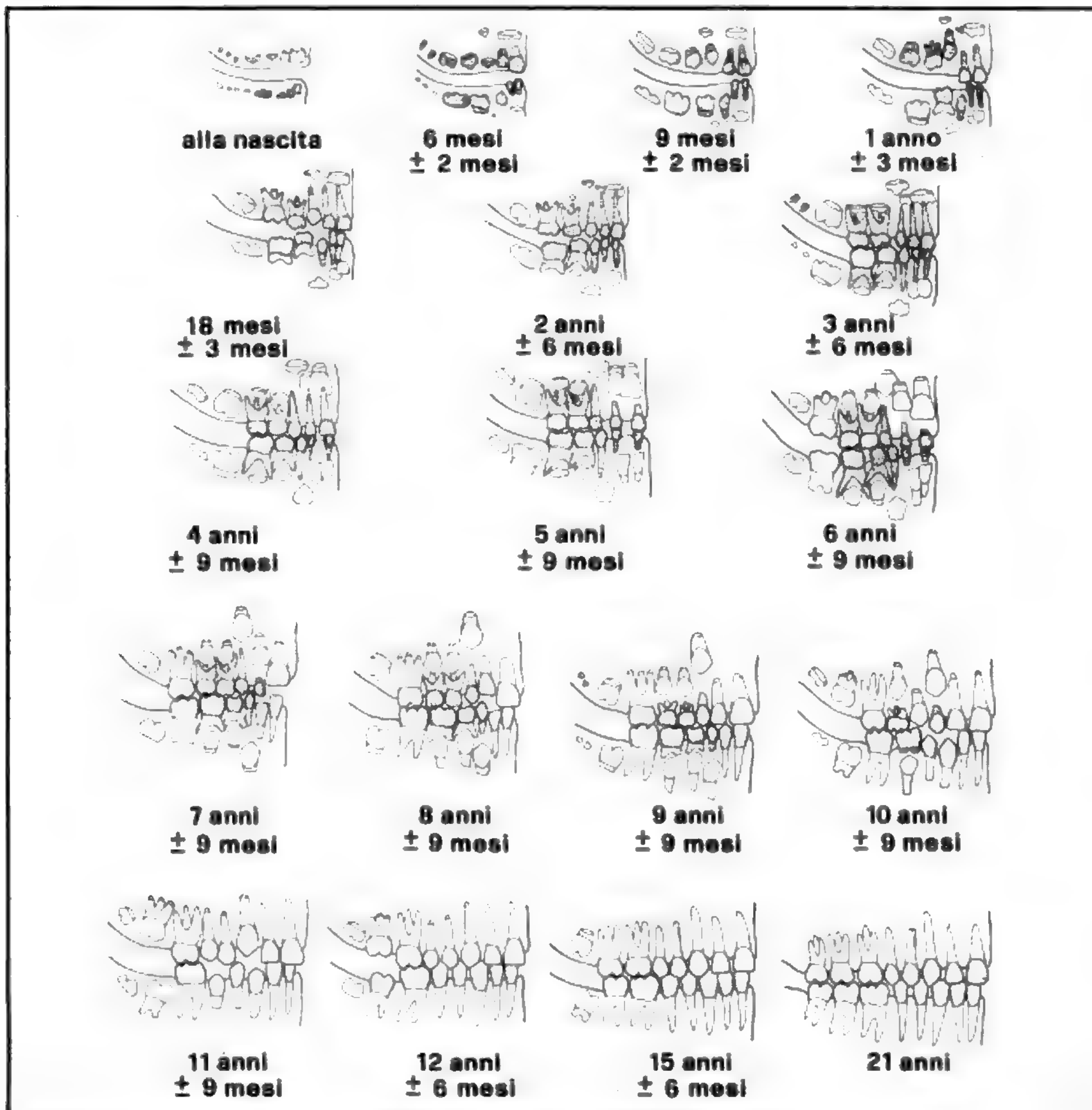



Fig. 1. La d. umana. In *grigio* la d. decidua, in *bianco* quella permanente. (*Da Schour e Massler*).

eruttivo è lento, fino a quando la corona è impegnata nell'attraversamento dei tessuti che la separano dalla cavità orale, ciò che può richiedere per i denti permanenti da 2 a 4 anni, a seconda del tipo di dente. Il processo eruttivo si fa più rapido con l'affioramento della corona nella cavita orale. La massima velocità di eruzione per gli incisivi superiori umani si raggiunge in questo periodo ed è all'incirca di 1 mm/mese; per i terzi molari superiori si registrano valori di meno della metà. La radice al tempo della emergenza della corona risulta sviluppata circa per 2/3 della sua lunghezza. La velocità del movimento eruttivo si riduce fortemente con l'avvicinarsi della corona al piano occlusale, per raggiungere il quale possono essere richiesti 1-2 anni.

Osservazioni sul movimento eruttivo di premolari permanenti di cane, una specie in cui la morfologia e la sequenza dell'eruzione dentaria presentano molte analogie con quelle dell'uomo, hanno messo in rilievo alcuni interessanti aspetti del comportamento della velocità del processo eruttivo. Questa presenta chiaramente un andamento trifasico: in un primo tempo è piuttosto lenta, si fa nettamente più elevata in una seconda fase e subisce infine una forte caduta quando il dente si avvicina al piano occlusale e lo raggiunge. A circa metà della fase di eruzione rapida si osserva l'emergenza della corona. Nelle prime due fasi l'andamento della velocità di eruzione ha un carattere esponenziale e la curva che lo esprime (fig. 2) ha una forma simile a quella di una normale curva di crescita. Si è prospettato che la fase esponenziale rapida possa essere correlata a un corrispondente aumento esponenziale di elementi tessutali (osteoblasti, cementoblasti, fibre collagene [?]) coin-

volti nel determinare il movimento eruttivo, ma tale ipotesi non ha ricevuto tuttora conferma.

Che la velocità di eruzione raggiunga i massimi valori con la emergenza della corona nella cavità orale risulta nuovamente confermato da osservazioni assai recenti (Moxham e Berkovitz, 1988) su denti a crescita limitata (canini mandibolari di furetto), condotte effettuando il monitoraggio continuo dei movimenti del dente mediante trasduttore di spostamento a capacitanza variabile. Sembra attualmente più plausibile che la fase di eruzione rapida sia da mettere in relazione con modificazioni di resistenza al movimento del dente piuttosto che con variazioni di entità delle forze eruttive.

L'ordine con cui avviene l'eruzione dei denti decidui corrisponde a quello della loro mineralizzazione. Gli incisivi, in cui questo processo è più precoce, emergono prima dei molari e dei canini. Nel movimento del dente verso la cavità buccale le strutture connettivali, tra cui la parete del sacco follicolare, interposte tra l'epitelio orale soprastante e l'epitelio ridotto dello smalto che ricopre la sottostante corona vanno gradualmente atrofizzandosi fino a scomparire, sicché i due epiteli si uniscono venendo a costituire una sorta di capsula epiteliale attraverso cui il dente continua a progredire fino ad erompere (fig. 3). Con l'affiorare della corona nel cavo orale l'epitelio con essa a contatto va disponendosi intorno al dente a guisa di collare che, mano a mano che la corona emerge, lentamente si sposta verso la zona del colletto. La parte di questo epitelio aderente allo smalto (*epitelio giunzionale*) si continua fino alla giunzione smalto-cemento costituendo l'*attacco epiteliale* (v. anche: GENGIVE, VII, 1; PARADENZIO, XI, 945). Le sue cellule nelle prime fasi di emergenza della corona sono costituite da elementi dell'epitelio ridotto dello smalto, che vengono poi gradualmente sostituiti da cellule provenienti dall'epitelio della mucosa orale. Nei mesi successivi all'emergenza del dente si va completando il 3° apicale della radice, in un tempo tanto più lungo quanto maggiori sono le sue dimensioni e che varia all'incirca da 12 a 18 mesi.

L'avvento della d. permanente si annuncia intorno al 6° anno di vita con l'emergenza dei primi molari definitivi e/o la caduta degli incisivi centrali inferiori decidui seguita dalla comparsa dei corrispondenti incisivi permanenti. Nelle loro linee generali gli aspetti istologici del processo eruttivo sono simili a quelli della d. decidua e con uguali modalità si costituisce l'attacco epiteliale alla superficie del dente. Anche nella d. permanente la radice non è integralmente sviluppata al momento dell'eruzione e in genere si completa nella sua porzione apicale solo dopo circa 2 anni.

L'apertura del tragitto eruttivo dei denti permanenti destinati a sostituire i predecessori decidui comporta il riassorbimento delle loro radici, cui seguono la mobilizzazione e la caduta delle rispettive corone oramai prive di sostegno. Man mano che l'abbozzo del dente definitivo si accresce nella cripta che lo contiene, le pareti di questa subiscono un processo di riassorbimento che coinvolge, fino

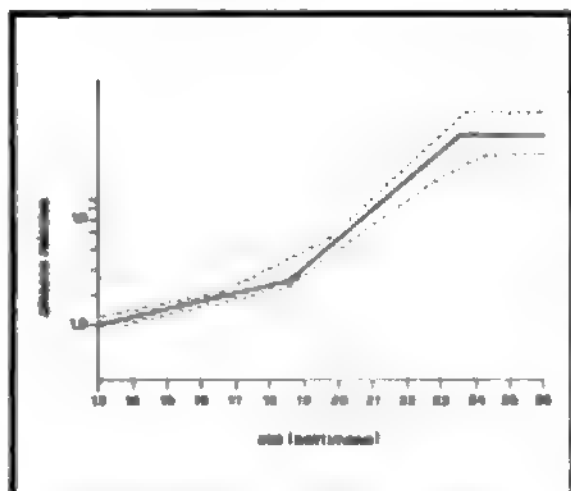



Fig. 2. Velocità della eruzione nel cane. Il movimento del dente è stato misurato settimanalmente, mediante radiografie, dalla distanza tra l'apice della corona e la base della mandibola. La posizione del dente all'inizio delle misurazioni è stata fatta uguale a 1. (*Da Cahill, 1970*).

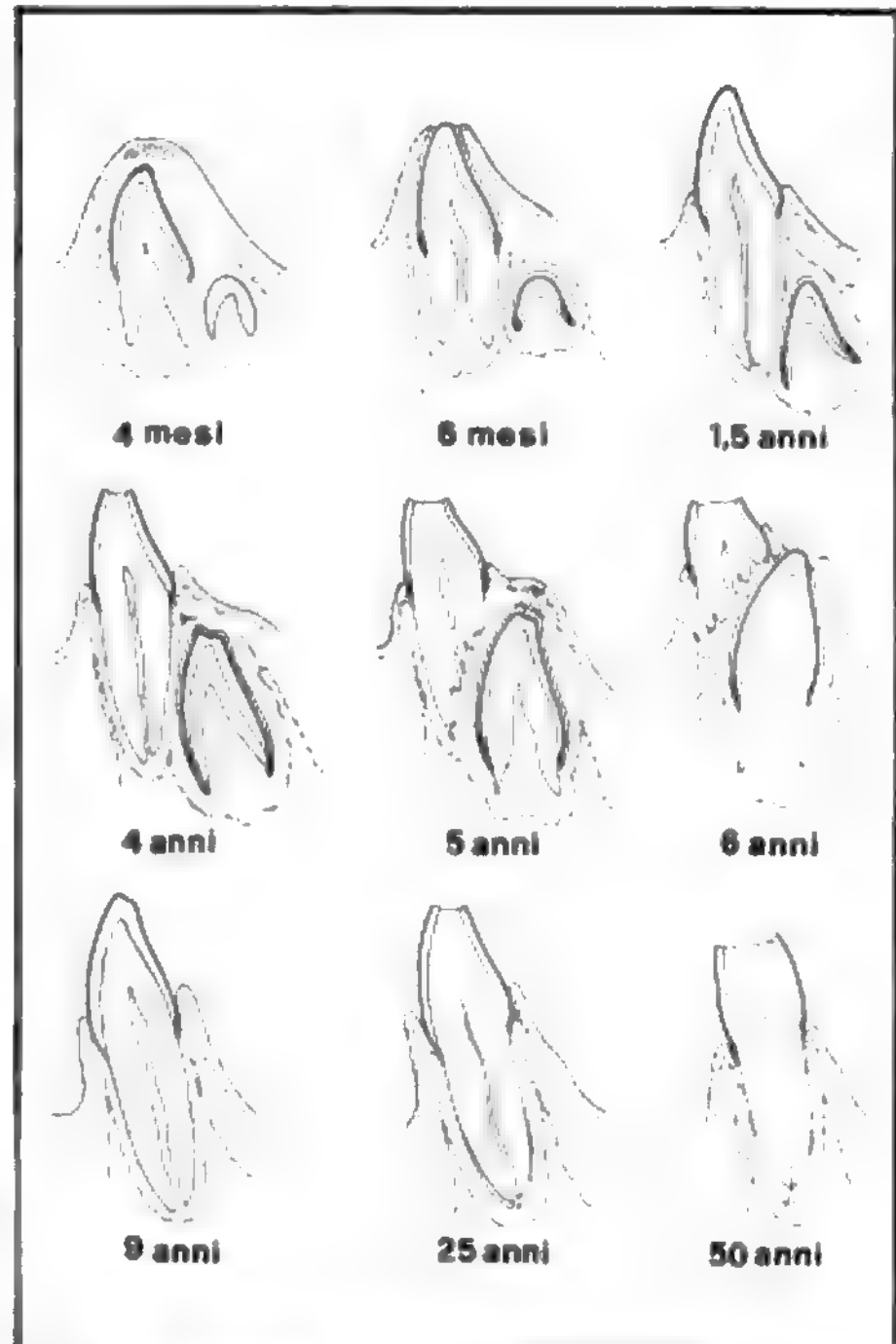



Fig. 3. Rappresentazione schematica dell'evoluzione del processo eruttivo nella regione degli incisivi inferiori. Nell'eruzione del dente deciduo è visibile la capsula epiteliale che si forma dalla unione dell'epitelio ridotto dello smalto, che riveste la corona, con l'epitelio orale soprastante; quest'ultimo gradualmente sostituisce il primo all'attacco epiteliale al dente (4-18 mesi). Il continuo accrescimento e il movimento eruttivo del dente permanente in corrispondenza della superficie linguale dell'incisivo deciduo provocano il riassorbimento della parete alveolare e della radice caduca: il dente permanente affiora nel cavo orale (1,5-6 anni). Nella parte inferiore della figura sono schematizzati l'usura occlusale del dente permanente, la formazione di cemento apicale e la migrazione dell'epitelio giunzionale in senso radicale. (*Da Cahill, 1970*).

a distruggerla, la lamina ossea che separa l'abbozzo dalla radice del dente deciduo, la quale viene così a trovarsi direttamente esposta allo stesso processo (fig. 3). Il riassorbimento del cemento e della dentina della radice decidua inizia piuttosto precocemente (si ritiene all'incirca entro 1 anno dal completamento della sua crescita) ma non procede con continuità. Esso si alterna a fasi in cui nuovo cemento viene deposto, ciò che migliora periodicamente anche se transitoriamente le condizioni di stabilità del dente permettendone ancora una buona prestazione funzionale fino a poco tempo prima della sua caduta.

Il riassorbimento avviene ad opera di osteoclasti (*odontoclasti*), di cui tuttora non è chiara l'origine: si discute se migrino dalle pareti della cripta o derivino da cellule della polpa del dente deciduo oppure, come recenti osservazioni inducono a prospettare (Marks, Cahill e Wise, 1983), provengano almeno in parte dalle pareti del sacco follicolare del dente in eruzione. In numero piuttosto scarso nel periodo pre-eruttivo, essi appaiono fortemente aumentati immediatamente prima e durante l'eruzione distribuendosi prevalentemente a livello della parte coronale dell'abbozzo del dente definitivo e in corrispondenza della radice del dente de-

ciduo. Anche sui fattori responsabili del processo di differenziazione degli osteoclasti le conoscenze sono piuttosto incomplete. È opinione diffusa che la risposta osteoclastica sia promossa dalla pressione esercitata dal dente in eruzione, in analogia al comportamento generale delle strutture ossee nei confronti dello stimolo pressorio, e non mancano evidenze sperimentali che indicano l'importanza di questo fattore, tra le quali l'osservazione che la rimozione dell'abbozzo del dente definitivo nell'animale da esperimento ritarda sensibilmente il riassorbimento del predecessore caduco. Ma già questa stessa osservazione sta a dimostrare che oltre alla pressione sono in gioco altri fattori, altrimenti nelle suddette condizioni il riassorbimento dovrebbe mancare del tutto anziché risultare semplicemente ritardato. Nello stesso senso si esprimono le ripetute osservazioni cliniche che anche in assenza dell'abbozzo del dente permanente si verifica in molti casi, sia pure spesso in ritardo, la caduta del corrispondente deciduo.

Anche dopo che, a seguito del processo eruttivo, la corona ha raggiunto il piano occlusale, il movimento assiale del dente continua sia pure in misura estremamente ridotta. Per i denti permanenti questo processo molto lento si protrae nel corso della vita adulta. Esso si associa ad apposizione di nuovi strati di cemento nella regione apicale della radice e a formazione di nuove lamelle ossee sul fondo dell'alveolo. Va a compensare la perdita di sostanza che i denti subiscono per usura sulla superficie occlusale e può rendersi ben evidente in assenza dei loro antagonisti.

A questo processo si accompagna uno spostamento in senso radicolare dell'attacco epiteliale al dente, a seguito del quale con il progredire dell'età l'intero smalto e parte considerevole della superficie del cemento possono risultare esposti all'ambiente orale (cosiddetta eruzione *passiva*).

Il continuo movimento in direzione occlusale si associa nell'uomo allo spostamento dei denti in direzione mesiale, che compensa la continua perdita di sostanza subita per usura a livello delle loro facce prossimali (*scivolamento mesiocclusale dei denti* [v. DENTI, IV, 2128]).

Rapporti reciproci assai stretti si stabiliscono tra d. e processi osteoformativi dello scheletro della faccia, in particolare della mascella e della mandibola. Il normale accrescimento degli abbozzi dentari e la regolare evoluzione delle diverse fasi dei processi eruttivi, dalla d. decidua a quella permanente, hanno effetti determinanti sull'armonico sviluppo e sui processi di rimodellamento delle basi ossee portanti. A sua volta, d'altra parte, il normale accrescimento delle ossa facciali è condizione essenziale per una regolare sistemazione dei denti nelle arcate alveolari. Maggiori notizie sui rapporti tra questi due ordini di processi e sulle conseguenze patologiche derivanti da una loro rottura figurano nelle voci: DENTI, IV, 2120; MALOCCLUSIONE, IX, 220; ORTOGNATODONZIA, X, 1987.

Meccanismi dell'eruzione

Assai poco si conosce sui meccanismi responsabili dell'eruzione dei denti. Perché questa possa avvenire è necessario l'intervento di forze che facciano muovere il dente fino alla sua appropriata collocazione nella bocca, superando vari impedimenti (resistenza opposta dai tessuti che esso deve attraversare, forze occlusali). La velocità del processo di eruzione dipende in ogni momento dalla risultante di questi due ordini di forze antagoniste, quelle di resistenza e quelle eruttive. Se sono abbastanza note le prime, si discute tuttora sulla natura delle seconde, sulla loro origine e sulle modalità della loro azione, e con quali meccanismi esse vengano controllate e rese operanti a tempi ben definiti. Le teorie proposte denunciano, in genere, con la loro scarsa validità l'insufficienza delle informazioni raccolte su questi punti. Sono informazioni che in parte sono state tratte da rilievi radiologici e istologici delle strutture interessate effettuati su soggetti normali a vari stadi della d.; in parte sono state ottenute da osservazioni cliniche condotte su soggetti con diverse patologie del processo eruttivo, con risultati che non sempre è legittimo considerare validi anche per il soggetto normale; in parte, infine, sono state fornite da indagini sperimentali che sono state eseguite per lo più sugli incisivi a crescita continua di roditori e, quindi, in condizioni non molto comparabili con quelle della d. umana.

All'origine delle forze responsabili del movimento eruttivo del dente sono stati di volta in volta considerati: *a*) la crescita delle radici, che premendo contro l'osso alveolare forzerebbero la corona attraverso i tessuti soprastanti facendola emergere nella cavità buccale; *b*) l'accrescimento di osso alveolare, osservabile nel corso dell'eruzione in corrispondenza di varie zone dell'alveolo, tra cui la regione del fondo e il setto inter-radicolare di denti pluriradicolati; *c*) l'intensa attività mitotica nel legamento periodontale ma soprattutto nella polpa, che accompagna la crescita delle radici e che darebbe origine alla base del dente ad una pressione capace di sollecitarne il movimento eruttivo; *d*) la pressione del liquido interstiziale immediatamente al disotto e intorno alle radici del dente destinato ad erompere, pressione che per la ricca vascolarizzazione di questo distretto risulterebbe nettamente più elevata che nei tessuti al disopra del dente stesso, instaurandosi così un gradiente pressorio che sarebbe in grado di promuovere l'eruzione; *e*) un effetto di trazione che verrebbe esercitato sul dente dal legamento periodontale, effetto che secondo alcuni sarebbe dovuto ad accorciamento delle fibre collagene del periodonto per modificazioni della loro struttura (formazione di legami trasversali e aggregazione) nel corso dello sviluppo e della maturazione del collageno, mentre secondo altri andrebbe riferito a contrazione dei fibroblasti dello stesso legamento, che sarebbero dotati di particolari caratteristiche di motilità. Ma per nessuno di questi fattori prospettati dalle varie teorie è stato mai sicuramente accertato uno stretto rapporto di causa ed effetto con il processo eruttivo. È stato anzi in molti casi osservato che l'eruzione può ancora compiersi anche dopo che si siano prodotte condizioni atte a rimuovere il presunto effetto dell'uno o dell'altro dei fattori suddetti. Inoltre, la maggioranza dei rilievi sperimentali alla base delle diverse teorie si riferiscono, come si è detto, agli incisivi a crescita continua di roditori ed appare dubbia la legittimità di extrapolarne le conclusioni, seppur valide per questo tipo di denti, ai processi eruttivi dei denti a crescita limitata.

In effetti, nel caso degli incisivi dei roditori sembra che l'origine della forza eruttiva sia da identificare nel legamento periodontale, la cui integrità appare condizione essenziale perché si abbia l'eruzione. Non così nei denti a crescita limitata dell'uomo e di altri mammiferi, nei quali si osserva che l'eruzione può compiersi anche dopo compromissione o in assenza del legamento periodontale, come ad es. in denti resi privi di radice con mezzi (irradiazione roentgen, manipolazioni chirurgiche idonee) che comportano anche la lesione o la completa distruzione del legamento stesso. Indagini recenti sulla d. permanente di cani attribuiscono importanza determinante al follicolo dentale. Questo eserciterebbe una qualche influenza sulle strutture ossee alveolari, promuovendo e opportunamente coordinando e indirizzando l'attività di osteoclasti e di osteoblasti sì da produrre neoformazione di osso nella regione basale della cripta e riassorbimento a livello della corona del dente erompente. Secondo queste osservazioni, la formazione del tragitto eruttivo è strettamente dipendente dalla presenza del follicolo dentale e si verifica anche in assenza del dente, cui si assegna nel processo eruttivo un ruolo del tutto passivo.

La difficoltà di individuare un fattore cui poter attribuire con sufficiente fondamento il ruolo di *primum movens* nel meccanismo dell'eruzione rende ragione dell'attuale tendenza a considerarla un processo multifattoriale, in cui non è facile distinguere cause da effetti e che si ritiene non possa essere adeguatamente interpretato in tutti i suoi aspetti da una singola teoria.

Cenni sul controllo della dentizione

Fasi e tempi della normale evoluzione del processo della d. dipendono da vari fattori. Sono note differenze nei tempi di sviluppo e di eruzione dei denti riferibili alla costituzione genetica individuale e alla razza. È superfluo sottolineare il ruolo dei fattori nutrizionali. Un grave decadimento delle condizioni generali di nutrizione (per ipoalimentazione, malassorbimento, malattie croniche debilitanti, etc.) può avere come conseguenza alterazioni di sviluppo degli abbozzi dentari e ritardi nel processo eruttivo. Assai studiati in particolare gli effetti di un'alterata disponibilità di determinate vitamine e sostanze minerali. Ritardi della d., irregolarità nell'eruzione dei denti e difetti dello smalto si possono osservare per deficienza di Vit. D (v. VITAMINE, XV, 2158; RACHITISMO, XII, 2215), impegnata insieme con il paratormone nel sistema che controlla l'omeostasi del Ca e del P e regola lo sviluppo e la mineralizzazione delle strutture ossee. Anche per carenza di Vit. A sono state descritte ipoplasia dello smalto ed eruzione ritardata. Turbe della d. sono state, inoltre, rilevate in corso di avitaminosi C. Per quanto riguarda le sostanze minerali, oltre al ruolo del Ca e del P, direttamente coinvolti nei processi di mineralizzazione del dente, va segnalata l'importanza del magnesio, in carenza del quale è stato osservato ritardo dei processi eruttivi, e quella del F, la cui funzione nei tessuti dentari è riferita in altra sede (v. FLUORO, VI, 1775).

Tra i fattori ormonali, si è già fatto cenno al paratormone (v.): una condizione di ipoparatiroidismo nel periodo della d. può causare difetti di mineralizzazione dello smalto e della dentina con ritardi dell'eruzione o addirittura fenomeni di ipoplasia o aplasia dei denti. Particolare influenza sui processi della d. hanno, infine, l'ormone tiroideo e quello somatotropo dell'ipofisi. Una loro deficienza ha gravi conseguenze sulla d. provocando turbe della formazione dei tessuti dentari e ritardo dell'eruzione.

Per la *patologia* della d. si rimanda alle voci: DENTI, IV, 2120; DISODONTIASI, V, 347; MALOCCLUSIONE, IX, 220; ORTOGNATODONZIA, X, 1987.

Bibliografia

Berkovitz B. K. B., *Mechanisms of Tooth Eruption*, in Lavelle C. L B. ed., *Applied Physiology of the Mouth*, 1975, Wright & Sons, Bristol.
Cahill D. R., *Anat. Rec.*, 1970, **166**, 225.
Jenkins G. N., *The Physiology and Biochemistry of the Mouth*, 1978, Blackwell, Oxford.
Marks S. C. jr., Cahill D. R., Wise G. E., *Am. J. Anat.*, 1983, **168**, 277.
Marks S. C. jr., Cahill D. R., *Archs. Oral Biol.*, 1984, **29**, 311.
Moxham B. J., Berkovitz B. K. B., *Archs. Oral Biol.*, 1988, **33**, 919.
Osborn J. W., *Dental Anatomy and Embriology*, 1981, Blackwell, Oxford.
Schour I., Massler M., *J. Am. Dent. Assoc.*, 1941, **28**, 1153.

PIETRO D'ARCANGELO

DERMATOGLIFI: v. MANO (IX, 421); DOWN, SINDROME DI (V, 610).

DERMATOMIOSITE: v. POLIMIOSITE-DERMATOMIOSITE*.

DERMOABRASIONE

F. *dermoabrasion.* - I. *dermabrasion.* - T. *Dermoabrasion.* - S. *dermatoabrasión.*

Definizione e generalità

Con il termine *dermoabrasione* viene indicata quella particolare tecnica terapeutica mirante, mediante l'impiego di mezzi meccanici, a ottenere a seconda delle indicazioni, un'esfoliazione più o meno profonda degli strati superficiali della pelle. In realtà, il termine appare alquanto inesatto, in quanto, con tale tecnica, dovrebbero essere allontanati quasi esclusivamente gli strati componenti l'epidermide. Il limite massimo di profondità di intervento è, infatti, rappresentato dall'apice delle papille, livello oltre il quale è sconsigliabile procedere per i motivi che verranno più avanti esposti.

Pur essendo una tecnica antichissima (la troviamo infatti menzionata in un papiro del 3500 a. C.) è in particolare negli ultimi 20 anni che la d. ha raggiunto risultati affidabili per livelli di efficacia e sicurezza. La tecnologia ha infatti recentemente messo a disposizione del dermatologo e del chirurgo plastico strumenti di elevata precisione e sensibilità, i quali, pur richiedendo un elevato grado di esperienza da parte dell'operatore, riducono al minimo la percentuale di rischio che un intervento di questo tipo può comportare.

Indicazioni

L'attuale tecnica di d. permette di trattare particolari patologie o inestetismi cutanei con un vero e proprio *peeling* meccanico, in eventuale sinergismo col *peeling* enzimatico o col *peeling* chimico.

Rispondono bene a questo trattamento tutte le cosiddette dermatosi precancerose, come la cheratosi senile, lo xeroderma pigmentoso, la malattia di Bowen e gli epiteliomi cutanei, purché ancora superficiali.

La d. può essere utile anche nelle cheratosi seborroiche, nei casi di esiti cicatriziali da acne o da varicella, nei cheloidi, nel rinofima, nei tatuaggi superficiali e in alcune forme di displasie neviche di derivazione epiteliale.

Tecnica d'esecuzione

La strumentazione necessaria consiste in una fresa rotante, dotata di un cavo flessibile che termina con un mandrino cui possono essere fissati o dei dischetti abrasivi o una testa (cosiddetta *spazzola abrasiva*) realizzata in acciaio o diamante. La velocità di rotazione, comandata dall'operatore mediante l'uso di un pedale reostatico, può arrivare fino a 20.000 giri al minuto.

L'intervento può essere svolto in anestesia totale o locale. Tra gli anestetici locali, la xilocaina, pur diffondendo un po' troppo rapidamente, dà buoni risultati, ma ancora meglio risponde il cloruro di etile e, come è recentemente emerso, il freon 114 (diclorofluoroetano). Entrambi questi due ultimi preparati, oltre a garantire una anestesia rapida ed esangue, congelano la pelle (effetto criogeno) e ne aumentano la consistenza, facilitando l'azione della fresa. Inoltre il freon 114 non è infiammabile né esplosivo ed è poco tossico.

Un'ora prima dell'intervento può essere utile preparare il paziente con qualche sedativo. L'area su cui si dovrà intervenire viene suddivisa, a seconda della sua estensione, in vari campi di applicazione (15-20 per l'intero viso). Si lava la cute con acqua e sapone e la si deterge con alcol o soluzioni affini; si procede quindi con pennellature di una soluzione acquosa di violetto di genziana sulla zona da trattare. Tale accorgimento, oltre ad accentuare il rilievo delle componenti profonde delle lesioni, costituisce per l'operatore una guida tale che nessuna parte dell'area interessata

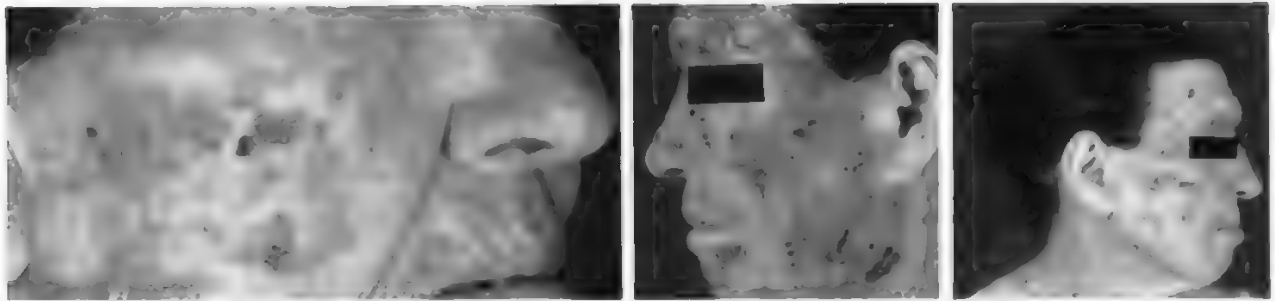



Fig. 1. D. in una donna di 78 anni con melanosi e cheratosi senile precancerosa. *A sinistra*: prima dell'intervento. *Al centro*: dopo 10 giorni dall'intervento. *A destra*: dopo 60 giorni dall'intervento.

possa essere inavvertitamente tralasciata durante l'intervento. Gli occhi del paziente vengono protetti con garze o con occhialetti da mare, le narici e le orecchie vengono tamponate e insieme ai capelli sono accuratamente coperte con teli ben fermati. È bene che anche l'operatore si protegga gli occhi con occhiali per evitare di essere colpito da eventuali frammenti rimossi dalla fresa.

La cute dell'area da trattare, di solito 2-3 cm^2 per volta, viene tenuta tesa e sottoposta a getti di anestetico criogeno fino alla consistenza desiderata. Si procede allora immediatamente con la d. L'intero processo viene ripetuto in maniera sistematica finché l'operazione non è completa.

Il grado di indurimento della cute, così come la profondità di intervento, devono essere valutati dalla competenza e dall'esperienza dell'operatore. Comunque, la comparsa di emorragie puntiformi papillari indicherà il livello massimo di profondità consigliabile. Insistere con la fresa fino al derma reticolare può comportare il rischio di inconvenienti, quali cicatrici postoperatorie ipertrofiche o atrofiche e alterazioni permanenti della pigmentazione. Preservare l'integrità degli annessi è fondamentale, in quanto è proprio da essi che inizia il processo di riepitelizzazione.

Terminata la fase abrasiva vera e propria, si procede allontanando l'eccesso di sangue. L'emorragia può durare fino a 15-30 min dopo l'intervento. Si applica sulla zona abrasa dell'unguento antibiotico e il viso viene fasciato con bendaggio e garze soffici. Il bendaggio può essere tolto 1-24 h dopo l'intervento e, a domicilio, il paziente svolge uno specifico programma di lavaggi locali e applicazione di unguento. La crosta di fibrina si stacca in 7ª-10ª giornata scoprendo una epidermide ancora arrossata, sottile e liscia.

Esiti e complicanze

Rare sono le complicazioni infettive, più facile l'eventuale comparsa di teleangettasie e grani di miglio che, in ogni caso, potranno esse eliminati in un secondo tempo.

Generalmente, in corrispondenza del viso (fig. 1) il processo riparativo non soffre di particolari difficoltà, grazie all'abbondanza di strutture pilosebacee. In aree al di fuori del viso, vi sono invece maggiori possibilità di cicatrici ipertrofiche o cheloidi la cui gravità è comunque sempre strettamente correlata al grado di profondità raggiunto con la d.

Bibliografia

Encyclopédie Medico-Chirurgicale, Editions Techniques, 1980, vol. 2, 920A/10 4B.
Farrior R. T., *Laryngoscope*, 1985, **95**, 534.
Moschella S. L., Hurley H. J., *Dermatology*, 1985, 2 ed., Saunders, Philadelphia, p. 2037.
Rook A., Wilkinson D. S., Ebling F. J. G. *et al.*, *Textbook of Dermatology*, 1986, 4 ed., Blackwell, Oxford, p. 2595.
Stegman S. J., *Aesthet. Plast. Surg.*, 1982, 6, 123.

PIETRO CURATOLO

DERMOIPODERMITI: v. DERMOIPODERMITI (IV, 2263); LIPOSUZIONE*; PANNICULOPATIA EDEMATO-FIBROSCLEROTICA*.

DESTRANO [v. vol. IV, col. 2271]

Il destrano nella profilassi della trombosi venosa

Il destrano, introdotto in terapia come *plasma-expander*, solo successivamente è stato utilizzato anche come agente antitrombotico. Il farmaco deve essere somministrato per infusione endovenosa lenta.

Le proprietà antitrombotiche del d. sono legate ad alcune sue azioni farmacologiche, quali quella di ridurre la viscosità ematica, di ridurre l'adesione delle piastrine alle superfici di endotelio danneggiato, di ridurre l'aggressione piastrinica e di rendere il coagulo fibrinico formatosi in sua presenza più sensibile alla fibrinolisi plasmatica spontanea.

I risultati degli studi clinici programmati per valutare l'efficacia del d. nella profilassi della trombosi venosa e del tromboembolismo in pazienti sottoposti a chirurgia generale o ginecologica o a interventi di artroprotesi dell'anca non hanno fornito risultati univoci, anche se, nella maggior parte degli studi clinici condotti, il d. si è dimostrato efficace.

Il più importante effetto collaterale del d. è rappresentato dalle reazioni allergiche. La frequenza di tali reazioni allergiche è minore impiegando il *destrano 40*. Un ulteriore effetto collaterale del d. è rappresentato dal sovraccarico del circolo, date le sue caratteristiche di *plasma-expander*. Una facilità alla formazione di petecchie ed ecchimosi si può osservare con relativa frequenza dopo l'uso del d. ma episodi emorragici clinicamente rilevanti costituiscono una complicazione estremamente rara. Sovraccarico del circolo e manifestazioni emorragiche sono meno frequenti impiegando il *destrano 40*.

Sulla base dei dati clinici presenti in letteratura la modalità di somministrazione raccomandata prevede l'infusione di 500 ml di *destrano 40* in un periodo di 4-6 h iniziando prima dell'intervento e ripetendola una volta al giorno per 5 giorni.

Bibliografia

Agnelli G., Hirst J., *Medicina-Riv. EMI*, 1985, **5**, 143.
Data J. L., Nies A. S., *Ann. Intern. Med.*, 1974, **81**, 5.

RED.

DESTROPROPOSSIFENE

F. *dextropropoxyphène*. - I. *dextro propoxyphene*. - T. *Dextropropoxiphene*. - S. *dextropropoxifén*.

L'1,2-difenil-2-propionossi-3-metil-4-dimetilaminobutano è un analogo strutturale del metadone che può esistere in 4

forme stereoisomere. Di queste ha interesse farmacologico solo l'alfaracemato, che prende il nome di *propossifene* (v.). Il suo isomero destrogiro, il destropropossifene, appunto, è infatti dotato di attività analgesica.

Al pari del metadone, il d. (Liberen®) deve l'azione analgesica a un meccanismo oppiaceo: infatti esso è capace di legarsi ai recettori degli oppiacei e di causare effetti centrali e periferici, quali miosi, sedazione, nausea e costipazione, non distinguibili da quelli provocati da altri farmaci morfinosimili. A ulteriore conferma di un meccanismo oppiaceo, l'azione analgesica del d. non si accompagna a effetti antinfiammatori o antipiretici.

Se, qualitativamente, il d. non è distinguibile da altri farmaci morfinosimili, la sua potenza d'azione è tuttavia molto modesta. In particolare, è più debole della morfina di circa 30 volte come analgesico e di circa 15 volte come miotico. In termini di posologia, l'analgesia prodotta da 90-120 mg di d. equivale a quella causata da 60 mg di codeina o da 600 mg di ac. acetilsalicilico. L'azione analgesica del d. è esaltata dalla somministrazione in combinazione con analgesici antipiretici, quali il paracetamolo e l'aspirina. A questo proposito, una specialità farmaceutica cosiddetta da banco, dotata di una certa efficacia analgesica, associa al d. l'ac. acetilsalicilico, il paracetamolo, la clorfenamina e la caffeina (Femidol®).

Il d. è ben assorbito per via orale, ma un'elevata estrazione epatica di primo passaggio riduce la quota biodisponibile del 30-70%. Il suo principale metabolita è il norpropossifene, anch'esso farmacologicamente attivo ed escreto principalmente per via renale. Sia il d. che il suo metabolita permangono a lungo nell'organismo, avendo un'emivita di, rispettivamente, 14,6 e 22,9 h. Assunto cronicamente, il d. tende a dare accumulo.

Considerato un blando analgesico a bassa tossicità, il d. ha goduto e gode di una buona popolarità, particolarmente se somministrato in associazione con gli analgesici-antipiretici. Tuttavia, numerosi studi epidemiologici hanno posto in evidenza come il d. non possa essere considerato un farmaco del tutto sicuro, condividendo, ad alte dosi, molti degli effetti collaterali degli oppiacei. Particolarmente temibile è la depressione respiratoria che compare con devastante rapidità, soprattutto quando il d. sia assunto in associazione con alcol, benzodiazepine o altri sedativi. La tendenza del farmaco a dare accumulo aggrava ovviamente il rischio delle sue manifestazioni tossiche, tenendo conto che l'indice terapeutico del farmaco è di per sé piuttosto basso. In particolare, in presenza di alcol, la concentrazione ematica analgesica del d. è solo 4 o 5 volte più piccola di quella tossica. La depressione respiratoria e il coma a essa associato sono dovuti alle proprietà oppiacee del d. e infatti regrediscono qualora venga somministrato naloxone.

Sebbene studi controllati abbiano dimostrato una bassa capacità di indurre abuso da parte del d., ancor minore di quella della codeina, vi sono sufficienti prove per affermare che tale abuso è più frequente di quanto non si creda. I numerosi casi descritti concordano nel definire di natura oppiacea la dipendenza da d., e del resto la sua somministrazione e.v. causa effetti soggettivi non discriminabili da quelli prodotti dalla morfina. In definitiva, la bassa potenzialità d'abuso del d. può essere bilanciata dalla sua facile disponibilità, reclutando, sia soggetti non abbastanza proni all'abuso da procacciarsi oppiacei a maggior potere tossicomanigeno, ma illegali, sia soggetti in astinenza da quest'ultime sostanze, ma impossibilitati a procurarsene.

Bibliografia

AMA Drug Evaluations, American Medical Association, 1986, 6 ed., Chicago.

Dukes M. N. G., *Meyler's Side Effects of Drugs*, 1984, 10 ed., Elsevier, Amsterdam.

Goodman and Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics, 1985, Macmillan, New York.

PAOLO NENCINI

DIABETE INSIPIDO [v. vol. IV, col. 2296]

Etiopatogenesi

Diabete insipido ipofisario o neurogenico

Sono presenti due forme dell'affezione: il diabete insipido familiare e il d. i. secondario a lesioni organiche della regione ipotalamoipofisaria.

Il d. i. familiare è un disordine trasmesso come difetto autosomico dominante, con uguale incidenza nei due sessi, ma con espressione variabile nei soggetti colpiti. La sintomatologia clinica non è di solito presente alla nascita, ma può manifestarsi precocemente, fin dall'infanzia; la secrezione di ADH (ormone antidiuretico) è del tutto assente o nettamente insufficiente e non vi è risposta ai test di stimolo (iperosmolarità indotta dalla disidratazione o dall'infusione salina ipertonica); la somministrazione di vasopressina esogena determina invece la concentrazione del volume e dell'osmolarità urinaria. La ridotta o assente secrezione di ADH ha il corrispettivo istologico nella degenerazione neuronale con gliosi dei nuclei sopraottico e paraventricolare.

Le forme di d. i. secondarie a patologia organica sono correlate a tumori e granulomi intra- e soprasellari, craniofaringiomi, tumori metastatici, sindrome della sella vuota, encefaliti, meningiti, emorragie intraventricolari. Il d. i. può instaurarsi dopo intervento chirurgico di rimozione di un tumore soprasellare o dopo ipofisectomia. Il d. i. costituisce, infine, uno dei sintomi della sindrome di Wolfram (DIDMOAD), caratterizzata da d. i., diabete mellito, atrofia ottica e sordità.

Il d. i. viene invece definito come idiopatico, quando non è riconducibile a uno dei meccanismi patogenetici suddetti.

Diabete insipido nefrogenico

In questa forma i livelli di vasopressina sono normali o addirittura elevati, il difetto è nell'incapacità dei dotti collettori renali ad aumentare la permeabilità all'acqua come risposta all'ormone; ne consegue l'escrezione di urine ipotoniche. Anche la somministrazione esogena di vasopressina non è in grado di evocare una risposta. Nel d. i. nefrogenico congenito, la patologia molecolare responsabile del difetto è a carico dell'adenilciclasi della midollare renale. L'alterazione sembra specifica, legata solo all'azione della vasopressina, perché i livelli basali di AMPc sono normali ed è evocabile una risposta incretoria con il paratormone. Questa condizione morbosa, abbastanza rara, colpisce il sesso maschile, ma viene trasmessa dalla donna, apparentemente normale.

Più comune è la forma di d. i. nefrogenico secondario a malattie renali croniche (pielonefriti croniche).

Una forma di d. i. nefrogenico transitorio è stato osservata in soggetti trattati con demeclociclina o come complicanza di un'anestesia condotta con metossiflurano.

Studi *in vitro* sull'attività della demeclociclina su frammenti di midollare renale umana hanno dimostrato che la sostanza inibisce in maniera competitiva l'attività basale dell'adenilciclasi e l'attività della proteinchinasi AMPc-dipendente; ne consegue che il d. i. provocato dal farmaco è dovuto sia all'inibizione delle riserve, sia alla riduzione dell'attività dell'AMPc a livello di membrana nei tubuli renali. La tossicità renale dell'anestetico methoxiflurano è dovuta ai prodotti del suo metabolismo: ac. fluoridrico e ac. ossalico. Anche il litio, a concentrazioni sieriche di 0,5-1,5 mEq/l, che

rappresentano il *range* terapeutico per i disordini dell'affettività, determina d. i. resistente alla vasopressina.

Per l'anatomia patologica, la sintomatologia e la prognosi v. la stesura della voce di base.

Diagnosi

Nelle forme di d. i. secondario, sia neurogenico che nefrogenico, la diagnosi è facilitata dal riconoscimento della malattia o della *noxa* principale. L'indagine anamnestica è ugualmente determinante per le forme di d. i. neurogenico familiare e nefrogenico ereditario.

In ogni caso, di fronte alla sintomatologia costituita da poliuria con ipostenuria, sete e polidipsia, l'impostazione diagnostica verte a distinguere le due forme di d. i. dalla polidipsia psicogena e dalla poliuria secondaria a disordini elettrolitici. Le tappe da seguire sono le seguenti:

a) valutazione contemporanea dell'osmolarità urinaria e plasmatica, ripetuta più volte;
b) test dell'assetamento;
c) test alla vasopressina;
d) dosaggio radioimmunologico della vasopressina.

Le prime due valutazioni diagnostiche sono sufficienti per porre la diagnosi differenziale tra d. i. e polidipsia psicogena. Nel d. i. l'osmolarità urinaria è ridotta e quella plasmatica è aumentata; il test dell'assetamento non apporta alcun cambiamento. Nella polidipsia psicogena sia l'osmolarità plasmatica che quella urinaria sono ridotte e la privazione di acqua determina la concentrazione di entrambi i parametri. Altri test, quali l'infusione ipertonica salina e il test alla nicotina sono indaginosi, potenzialmente pericolosi e non aggiungono ulteriori informazioni diagnostiche; per tale motivo non vengono correntemente usati. La valutazione della risposta della diuresi alla somministrazione di vasopressina, nonché il dosaggio della vasopressina in condizioni basali e durante il test dell'assetamento sono i due parametri che permettono di distinguere fra d. i. neurogenico e nefrogenico.

Terapia

La terapia del d. i. neurogenico o ipofisario, nei casi in cui sia possibile individuare il fattore etiologico, deve essere indirizzata a correggere questo fattore; quindi, in caso di tumori, potrà essere indicato l'intervento chirurgico o la terapia radiante; in caso di processi infettivi cronici si ricorrerà alle opportune terapie specifiche.

Nella maggior parte dei casi, sia nelle forme secondarie quanto, soprattutto, nelle forme di d. i. neurogenico familiare, la terapia è sostitutiva, consistente, quindi, nella somministrazione di vasopressina, con le modalità e le dosi più opportune per ogni singolo caso.

Attualmente il preparato di scelta è un analogo di sintesi della vasopressina, la desmopressina o dDAVP (= 1 deamino, 8-D-arginina vasopressina), in soluzione acquosa, che viene somministrata per insufflazioni nasali, attraverso un cateterino già tarato, da 0,5 a 20 µg. La desmopressina ha durata di azione dalle 8 alle 20 h, non aumenta la pressione arteriosa in maniera significativa e difficilmente provoca cefalea.

Le prime preparazioni di estratti di ipofisi, sotto forma di polvere secca che veniva aspirata, avevano breve durata di azione, provocavano riniti croniche e reazioni di ipersensibilità. I preparati ritardo (soluzione oleosa di tannato di pitressina) somministrati i. m. forniscono una copertura di 24-48 h, ma con effetti collaterali relativi all'assorbimento non uniforme del farmaco; con questa preparazione farmacologica sono frequenti i dolori addominali, per l'azione della vasopressina sulla motilità intestinale.

Nelle forme in cui il deficit di ADH è parziale, può essere utile la terapia aggiuntiva con clorpropamide, clofibrate, carbamazepina e diuretici tiazidici. La clorpropamide agisce a livello dei tubuli renali determinando aumento della capacità di concentrazione tubulare; probabilmente l'azione si esplica attraverso l'aumento dell'AMPc della midollare renale o attraverso l'inibizione della sintesi della PGE_2. Il clofibrate e la carbamazepina stimolano, invece, la liberazione di ADH dall'ipotalamo. I diuretici tiazidici, infine, agiscono provocando deplezione salina, secondario incremento dell'assorbimento del filtrato tubulare prossimale e quindi diminuzione di volume dei liquidi liberati dai tubuli collettori.

Per il d. i. nefrogenico, non vi è una terapia specifica. Nessun preparato di vasopressina, né i farmaci che ne potenziano l'azione o ne aumentano la secrezione, sono efficaci. L'unica attenzione è volta a evitare la disidratazione e a ridurre la nicturia attraverso l'uso dei diuretici tiazidici.

Nei pazienti con d. i., di qualsiasi forma, va assicurato il mantenimento dell'equilibrio idrico: evitare quindi la disidratazione o la ritenzione idrica, per un eccesso farmacologico.

Bibliografia

Greenspan F. S., Forsham P. H., *Basic and Clinical Endocrinology*, 1986, Lange, Los Altos.
Harrison's Principles of Internal Medicine, 1987, 11 ed., McGraw-Hill, New York.
Wilson & Foster Textbook of Endocrinology, 1985, 7 ed., Saunders, Philadelphia.

GABRIELLA ANGELETTI

DIABETE MELLITO [v. vol. IV, col. 2301]

SOMMARIO

CLASSIFICAZIONE

Nonostante i ripetuti tentativi di uniformare i criteri diagnostici e nosografici del diabete [d.] mellito e degli stati di

intolleranza al glicoso, fino al 1978 una vasta pluralità di criteri di giudizio impediva un corretto inquadramento clinico del singolo paziente, un confronto di dati provenienti da fonti differenti e di quantificare la reale diffusione del d. Prendendo atto di questo stato di confusione sull'argomento, fin dal 1979 il National Diabetes Data Group e successivamente il Gruppo di Studio sul Diabete dell'WHO hanno stilato una serie di proposte riunite in documenti, con lo scopo di uniformare i criteri di classificazione, i criteri diagnostici e la terminologia. Secondo la più recente edizione di tali documenti (1985), la classificazione risponde ai seguenti requisiti:

a) nella maggior parte dei casi, il paziente deve poter essere, a un dato momento, assegnato ad una classe ben definita, anche se nel tempo la sua posizione nosografica può cambiare;

b) semplicità e riproducibilità dei rilievi clinici e dei dati di laboratorio di riferimento;

c) la classificazione, pur essendo schematica, non è rigidamente chiusa, ma si presta a eventuali aggiunte e ulteriori modifiche.

La classificazione raccomandata è quella riportata in tab. I. A un primo esame emerge immediatamente che i termini di d. di tipo I e di tipo II con implicazioni etiopatogenetiche sono stati sostituiti da quelli di «d. insulinodipendente» (IDDM) e «non insulinodipendente» (NIDDM), semplicemente descrittivi sul piano clinico. La base per la distinzione tra le due sottoclassi risiede quindi nell'insulinodipendenza, che deve intendersi per la sopravvivenza del paziente e non per il suo compenso metabolico. Tale dipendenza è identificata sulla base dei classici sintomi del d. (polidipsia, poliuria, calo ponderale, e infine stato confusionale e coma) associati a una concentrazione molto elevata di glicoso e corpi chetonici nel sangue e nell'urina. Tutti gli altri pazienti, i cui valori glicemici siano «diagnostici» per d. (v. sotto) rientrano nella sottoclasse del NIDDM, a meno che non siano affetti da d. della malnutrizione, da d. gestazionale o ricadano nel piccolo numero di casi inquadrato in altre categorie speciali. Nei pazienti diabetici di origine europea, la distinzione clinica in IDDM e NIDDM è spesso agevole al momento della diagnosi, ma può presentare delle difficoltà in senso retrospettivo quando i dati dell'anamnesi remota e/o i documenti clinici disponibili non siano sufficientemente informativi. La classificazione del soggetto è particolarmente difficile nel caso di pazienti non obesi, di età media, che siano trattati con insulina dopo una risposta insoddisfacente ad altri trattamenti (dieta e ipoglicemizzanti orali), ma che non siano dipendenti dall'ormone per la sopravvivenza. Alcuni di questi pazienti hanno la tendenza a sviluppare chetosi in condizioni di stress (traumi, infezioni, episodi cardiovascolari acuti), ma possono essere trattati per lunghi periodi di tempo senza insulina, seppure con risultati non soddisfacenti. Infine, una piccola minoranza di casi di NIDDM può sfociare in uno stato di vera insulinodipendenza.

TAB. I. CLASSIFICAZIONE DEL DIABETE MELLITO E DELLE CATEGORIE DI INTOLLERANZA AL GLICOSO (WHO, 1985)

A. **Classi cliniche**

1. *Diabete mellito* (DM)
   insulinodipendente (IDDM)
   non insulinodipendente (NIDDM):
   a) senza obesità
   b) con obesità
   diabete legato alla malnutrizione
   altri tipi di diabete associati a particolari condizioni o sindromi:
   pancreatopatie (pancreatectomia, pancreatite cronica, emocromatosi, etc.)
   endocrinopatie (sindrome di Cushing, acromegalia, nanismo di Laron, etc.)
   farmaci o sostanze chimiche (tiazidici, difenilidantoina, etc.)
   anomalie della molecola insulinica (mutanti insulinici) o dei suoi recettori (*acanthosis nigricans*), alcune sindromi genetiche (atassia-teleangectasia, distrofia miotonica, diabete lipoatrofico, distrofia muscolare, progeria, mongolismo, sindrome di Turner, sindrome di Klinefelter, etc.)
   altri tipi
2. *Ridotta tolleranza al glicoso* (IGT)
   a) senza obesità
   b) con obesità
   c) associata ad alcune condizioni e sindromi
3. *Diabete gestazionale* (GDM)

B. **Classi a rischio statistico** (soggetti con normale tolleranza al glicoso, ma con aumentato rischio di sviluppare diabete)
   a) pregressa anomalia della tolleranza al glicoso
   b) potenziale anomalia della tolleranza al glicoso

Nei paesi tropicali in via di sviluppo, i giovani diabetici in condizioni passate e presenti di carenza nutrizionale presentano un quadro clinico-metabolico che non rientra nei criteri utilizzati per classificare le due maggiori sottoclassi cliniche del d. (IDDM e NIDDM). Il grande numero di casi in alcune regioni giustifica l'introduzione di una nuova classe di d. denominata «d. legato alla malnutrizione», che comprende e sostituisce precedenti denominazioni, quali *d. tropicale*, *d. del giovane resistente alla chetosi*, etc. Con «altri tipi di d. associati a particolari condizioni o sindromi» vengono classificate forme in precedenza indicate, in alcuni casi impropriamente, come secondarie. Si tratta di forme in cui l'iperglicemia costituisce un aspetto più o meno rilevante di malattie o sindromi la cui etiopatogenesi è del tutto diversa da quella del NIDDM o del IDDM. Sebbene in alcuni casi l'iperglicemia sia sostenuta da un meccanismo patogenetico noto (d. secondario a pancreatectomia), in altri l'iperglicemia rappresenta solo un elemento di associazione con la malattia di base senza che il rapporto causale sia completamente chiarito (alcune sindromi genetiche).

La categoria della «ridotta tolleranza al glicoso» (IGT: *Impaired Glucose Tolerance*) è definita da criteri diagnostici precisi basati esclusivamente sulla curva da carico di glicoso orale (v. sotto) ed è, al suo interno, molto eterogenea. L'intolleranza al glicoso può infatti essere associata a obesità, all'uso di alcuni farmaci, all'età avanzata, all'inattività fisica, etc. È importante notare che solo l'1-5% all'anno dei soggetti con IGT evolve verso il d. e che, complessivamente, nel 30% dei soggetti con IGT la tolleranza al glicoso si normalizza spontaneamente. Per queste ragioni, sono state abbandonate le dizioni precedenti di *d. chimico* o *d. borderline* per evitare di etichettare con questo termine una popolazione di soggetti esente dalle complicanze peculiari del d. (retinopatia e nefropatia) e che solo in piccola parte svilupperà nel tempo la malattia. Il grado di intolleranza al glicoso e, in minor misura, la glicemia a digiuno, sono i più validi fattori predittivi della progressione dell'IGT verso il d., mentre l'obesità e una ridotta risposta insulinica precoce durante la curva da carico di glicoso orale sono stati identificati in alcuni studi come ulteriori fattori predittivi indipendenti. L'utilità di questi e altri marcatori predittivi utili a identificare il piccolo sottogruppo di soggetti che svilupperà il d. è ancora dibattuta, in attesa che siano completati gli studi longitudinali in corso. La categoria dell'IGT riveste tuttavia notevole importanza per il fatto che a essa si associa un'aumentata suscettibilità all'arteriosclerosi (coronaropatia, arteriopatia periferica, trombosi cerebrale). L'importanza di

segnalare in questa categoria la presenza o meno di obesità deriva dal fatto che essa aumenta il rischio aterogeno dell'IGT e che la correzione del sovrappeso corporeo si può accompagnare a normalizzazione della tolleranza al glicoso.

Il termine di *d. gestazionale* deve essere attribuito solo a donne in cui l'intolleranza al glicoso sia rilevata per la prima volta durante la gravidanza ed è necessaria una riclassificazione di tali casi 6 mesi dopo il parto in «pregressa anomalia della tolleranza al glicoso», «d. mellito» o «IGT». Per quanto riguarda la diagnosi di d. gestazionale (v. sotto), la WHO raccomanda gli stessi procedimenti e criteri proposti per tutti gli adulti, mentre il National Diabetes Data Group propone di utilizzare quelli di O'Sullivan. Il d. gestazionale è associato a un'alta evoluzione verso il d. permanente e, se non correttamente trattato, a un aumentato rischio di complicanze maternofetali.

Le «classi a rischio statistico» si riferiscono a una categoria di soggetti che in passato venivano etichettati con il termine di d. latente o prediabete, ma per i quali tali diciture sono oggi sconsigliate per ragioni di ordine psicologico ed economico-sociale. Questa categoria, distinta nei 2 sottogruppi di «pregressa anomalia della tolleranza al glicoso» e «potenziale anomalia della tolleranza al glicoso», non consente una diagnosi clinica da applicare a un soggetto, ma fornisce soltanto un sistema di identificazione di gruppi di individui per i quali il rischio di malattia è più elevato rispetto a quello della popolazione generale. Il sottogruppo della pregressa anomalia della tolleranza al glicoso comprende soggetti obesi o donne precedentemente gravide, che, però, con la perdita di peso o dopo la gravidanza, hanno ottenuto una normalizzazione dell'iperglicemia o della tolleranza al glicoso. Anche varie condizioni di stress, quali traumi, ustioni, infezioni, interventi chirurgici e accidenti cardiovascolari acuti possono fornire l'occasione di rilievo di una transitoria iperglicemia. Il sottogruppo della potenziale anomalia della tolleranza al glicoso si riferisce a soggetti con normale tolleranza al glicoso attuale e con alto rischio, in ordine decrescente, di sviluppare IDDM (soggetti con anticorpi anti-insula, gemelli monozigoti di pazienti con IDDM, HLA-identici o aploidentici, figli di un genitore con IDDM) o di sviluppare NIDDM (gemelli monozigoti di pazienti con NIDDM, fratelli, genitori o figli di pazienti con NIDDM, soggetti obesi, madri di neonati con peso superiore a 4500 g, membri di particolari etnie).

Dopo questi commenti e precisazioni sulle varie classi e sottogruppi della classificazione fornita dalla WHO, è importante sottolineare che tale classificazione non è da adottarsi perché la più esauriente o soddisfacente da tutti i punti di vista, poiché nessuna può esserlo complessivamente a causa dell'eterogeneità dell'etiopatogenesi, dell'epidemiologia e della clinica del d. e dell'intolleranza al glicoso. Per la stessa ragione, nessuna delle numerose classificazioni proposte in passato può essere considerata del tutto errata o del tutto esatta. Si può inoltre affermare con sicurezza che la classificazione proposta dalla WHO è tutt'altro che definitiva, ma suscettibile di variazioni legate al progredire delle conoscenze nel tempo.

Anche con l'attuale classificazione della WHO può accadere che in alcuni casi risulti difficile assegnare un paziente a una classe piuttosto che a un'altra. Ciò può derivare da insufficienti informazioni sul passato prossimo o remoto dell'individuo in esame, come nel caso di una terapia insulinica *ab initio* apparentemente ingiustificata sulla base della dose attuale quantitativamente irrilevante o nel caso di una diagnosi di pancreatopatia misconosciuta o dubbia.

Nonostante questi limiti, la classificazione della WHO possiede tuttavia il grande pregio di essere unica, e pertanto il suo impiego corrente è raccomandato a tutti coloro che, per i motivi più svariati, debbano ricorrere a termini di pertinenza diabetologica: ricercatori, medici, infermieri, legislatori, compagnie assicurative, etc.

DIAGNOSI

Anche per la diagnosi di d. o intolleranza al glicoso, l'OMS ha fornito criteri internazionali di riferimento. La diagnosi di d. è spesso rivelata da sintomi o segni, quali polidipsia, poliuria, inspiegato calo ponderale e, nei casi più gravi, stato confusionale o coma. In questi casi la presenza di glicosuria è la regola. Una singola determinazione glicemica (non standardizzata, casuale, in qualsiasi ora del giorno) può, pur in assenza di sintomi, fornire il giudizio di d. «molto probabile», di d. «incerto» e di d. «improbabile» (cfr. tab. II). Solo nei casi in cui i valori glicemici cadano nel *range* dell'incertezza (d. incerto) è necessario ricorrere al test da carico di glicoso orale (oGTT: *oral Glucose Tolerance Test*) secondo le modalità fornite dall'OMS (tab. III). I valori glicemici raccomandati dall'OMS come diagnostici di d. e di intolleranza al glicoso sono riportati in tab. IV.

È importante sottolineare che, in presenza di sintomi clamorosi e di grave iperglicemia, la diagnosi può essere fondata su un solo rilievo glicemico o su un solo oGTT. Per il paziente asintomatico, invece, è necessaria almeno una seconda occasione in cui la determinazione glicemica casuale o l'oGTT forniscano valori nel *range* diabetico. Nel caso in cui il secondo esame non confermi la diagnosi di d., la sorveglianza del soggetto deve essere protratta nel tempo con periodiche esecuzioni del test finché la diagnosi non sia

TAB. II. SINGOLA DETERMINAZIONE NON STANDARDIZZATA DELLA GLICEMIA

	Plasma venoso	Sangue capillare
Diabete molto probabile	> 200 mg/dl > 11,1 mmol/l	> 200 mg/dl > 11,1 mmol/l
Diabete incerto	100-200 mg/dl 5,5-11,1 mmol/l	80-200 mg/dl 4,4-11,1 mmol/l
Diabete improbabile	< 100 mg/dl < 5,5 mmol/l	< 80 mg/dl < 4,4 mmol/l

TAB. III. MODALITÀ PER L'ESECUZIONE DEL TEST DA CARICO DI GLICOSO ORALE

escludere la presenza di fattori che possono influenzare il risultato del test;
il test deve essere preceduto da 3 giorni con dieta libera (> 150 g di carboidrati/*die*) e attività fisica abituale;
il test deve essere eseguito al mattino dopo un digiuno notturno di 10-16 h (l'assunzione di acqua è libera);
non è permesso fumare durante il test;
dopo il prelievo per la glicemia basale, il soggetto deve bere, nell'arco di 5 min, una soluzione acquosa contenente 75 g di glicoso per l'adulto e 1,75 g/kg di peso fino a un massimo di 75 g per il bambino;
il 2° campione della glicemia deve essere prelevato 120 min dopo l'assunzione di glicoso; se appropriato, campioni intermedi possono essere raccolti ogni 30 min durante questo intervallo (dosaggio glicemico e insulinemico per finalità di ricerca o come probabile indice predittivo di diabete nell'IGT);
se la glicemia non può essere determinata immediatamente, il campione di sangue deve essere raccolto in provetta contenente fluoruro di sodio (6 mg/ml di sangue intero) e centrifugato per separare il plasma; il plasma deve essere congelato fino al momento della determinazione del glicoso.

TAB. IV. VALORI DIAGNOSTICI PER IL TEST DA CARICO DI GLICOSO ORALE

	Plasma venoso	Sangue capillare
Diabete		
valore a digiuno	≥ 140 mg/dl ≥ 7,8 mmol/l	≥ 120 mg/dl ≥ 6,7 mmol/l
120 min dopo carico di glicoso	≥ 200 mg/dl ≥ 11,1 mmol/l	≥ 200 mg/dl ≥ 11,1 mmol/l
Ridotta tolleranza al glicoso		
valore a digiuno	< 140 mg/dl < 7,8 mmol/l	< 120 mg/dl < 6,7 mmol/l
120 min dopo carico di glicoso	140-200 mg/dl 7,8-11,1 mmol/l	140-200 mg/dl 7,8-11,1 mmol/l

N.B.: per finalità epidemiologiche o di *screening* di popolazione, può essere utilizzato solo il valore a 120 min dopo 75 g di glicoso orale, senza il valore a digiuno.

chiarita. L'anamnesi familiare, l'età, il grado di obesità e la presenza di malattie associate devono essere tenuti in giusta considerazione per stabilire le scadenze del programma di sorveglianza.

L'esame delle tabb. III e IV deve richiamare l'attenzione su cinque ordini di considerazioni. *Primo*, il test è stato semplificato rispetto al passato e, ai fini diagnostici, sono sufficienti 2 valori glicemici: a digiuno e a 120 min; pertanto si può ovviare ai valori intermedi riducendo il costo dell'esame e, soprattutto, si deve evitare di protrarre la durata del test fino a 180 min creando disagi ingiustificati per il paziente. *Secondo*, la dose di glicoso racomandata per l'adulto è di 75 g (non di 50 o 100!) e a questa dovrebbero uniformarsi tutti i laboratori al fine di non ingenerare difficoltà interpretative. *Terzo*, il dosaggio dell'insulinemia è inutile per la diagnosi di d. o intolleranza al glicoso; sebbene al valore insulinemico rilevato a 30 min sia stato attribuito un significato predittivo per identificare il piccolo numero di casi di IGT a rischio di sviluppare d. nel tempo, il dosaggio insulinemico durante oGTT appare oggi ingiustificato in sede clinica e dovrebbe essere confinato all'ambito della ricerca. *Quarto*, in tab. III è riportata la dose di glicoso da utilizzare per l'oGTT nel bambino, ma si ricorda che il d., a questa età, si presenta solitamente nella forma IDDM e l'esordio clinico è caratterizzato da sintomi molto evidenti, livelli glicemici e glicosurici elevati e chetonuria. Nella maggioranza dei casi la diagnosi può e deve essere confermata all'istante con una determinazione glicemica e il trattamento insulinico iniziato immediatamente come misura per la sopravvivenza. L'oGTT in questi casi non è appropriato, né necessario. Un ristretto numero di bambini e adolescenti può tuttavia presentarsi al medico con sintomi più sfumati e può richiedere il ricorso all'oGTT per la diagnosi. In tali casi la dose di glicoso per il test è proporzionale al peso corporeo (1,75 g/kg), ma i criteri interpretativi del test sono gli stessi dell'adulto (tab. IV). *Quinto*, non pare oggi opportuno che l'uso dell'oGTT per la diagnosi di d. gestazionale sia esteso indiscriminatamente a tutte le gravidanze, ma, in accordo con quanto proposto dal Gruppo di Studio Diabete e Gravidanza della Società Italiana di Diabetologia, sia applicato solo ai casi in cui vi siano uno o più degli elementi clinici considerati fattori di rischio (tab. V). Il test deve essere eseguito alla prima osservazione (il più precocemente possibile) e, se negativo, va ripetuto tra la XXIV e la XXVIII settimana e, eventualmente, tra la XXX e la XXXIV settimana di gravidanza.

La diagnosi di d. gestazionale merita un ulteriore com-

TAB. V. FATTORI DI RISCHIO DI DIABETE GESTAZIONALE

Dati personali

- Familiarità diabetica (consanguinei di 1° grado)
- Eccedenza ponderale pregravidica > 20% del peso ideale (tabelle della Metropolitan Life Insurance)
- Età > 35 anni

Precedenti ostetrici

- a) Ad alto rischio: megalosomia fetale (> 90° percentile); morte endouterina del feto; malformazioni; polidramnio
- b) a basso rischio: due o più aborti; gestosi; elevata parità (5 o più gravidanze); parti prematuri

Gravidanza attuale

- Eccessivo incremento ponderale
- Polidramnio
- Infezioni recidivanti delle vie urinarie
- Chetonuria e/o glicosuria ricorrenti a digiuno

TAB. VI. CRITERI DIAGNOSTICI PER LA VALUTAZIONE DELL'oGTT (100 g) IN GRAVIDANZA SECONDO O'SULLIVAN

Tempi	Plasma venoso (mg/dl)	Sangue intero, venoso o capillare (mg/dl)
basale	105	90
60 min	190	170
120 min	170	145
180 min	145	125

A. Valori glicemici inferiori a quelli sopra riportati indicano una tolleranza al glicoso normale.

B. Due o più glicemie superiori ai valori sopraelencati sono diagnostiche per diabete gestazionale.

C. In presenza di glicemia basale entro la norma, una glicemia a 120 min compresa tra 120 e 169 mg/dl su plasma venoso o tra 100 e 144 mg/dl su sangue intero è diagnostica per ridotta tolleranza al glicoso in gravidanza (IGGT).

N.B.: Dose di glicoso = 100 g sciolti in 400 ml di acqua.

mento. Secondo le raccomandazioni della WHO (1985), i criteri e le procedure diagnostiche per il d. gestazionale sono identici a quelli proposti per tutti gli adulti; quindi, l'attenersi a questi è non solo corretto, ma auspicabile. Tuttavia, per completezza, si riportano anche i metodi e i criteri diagnostici proposti da O'Sullivan (100 g di glicoso e test di 180 min) (tab. VI), che sono quelli più largamente usati, in armonia con quanto suggerito dal National Diabetes Data Group e dal College of Obstetricians and Gynecologists.

Come nota conclusiva sulla diagnosi del d. e dell'IGT, si può affermare che il modello suggerito dalla WHO tende a semplificare sia i test sia i criteri per la loro interpretazione, basandosi su dati clinici e di laboratorio facilmente rilevabili. È doveroso per il medico, e insieme vantaggioso per la collettività, che egli si uniformi a queste direttive internazionali seguendone gli ulteriori sviluppi in un continuo e proficuo aggiornamento.

INDICI DI COMPENSO METABOLICO

Oltre ai criteri diagnostici, anche le modalità di controllo e gli indici di compenso della malattia hanno subito un'evoluzione.

Il profilo glicemico giornaliero (valore a digiuno, 2 h dopo colazione, prima di pranzo, 2 h dopo pranzo, prima di cena, 2 h dopo cena), un tempo eseguito solo in ambiente ambulatoriale od ospedaliero, è reso possibile anche a livello domiciliare per la disponibilità di reflettometri portatili per la lettura delle strisce reattive alla glicoso-ossidasi. Il paziente, opportunamente istruito, può da solo effettuare su sangue capillare (puntura del polpastrello del dito o del lobo dell'orecchio) la registrazione dei valori glicemici nelle condizioni di vita abituali, fornendo in tal modo un indice più reale del compenso glicemico. Il profilo glicemico deve essere registrato, a seconda dei casi, a scadenza settimanale o mensile, mentre controlli glicemici saltuari (ore notturne, in occasione di sintomi ipoglicemici, malattie infettive) possono essere utilmente informativi nella decisione di variazioni terapeutiche.

I livelli glicemici indicativi di buon compenso non sono rigidamente riconducibili a un valore prefissato: essi sono più o meno restrittivi a seconda delle finalità che ci si propone nel singolo caso (paziente giovane o anziano, gravidanza, d. instabile, d. secondario, etc.). In linea di principio, i valori glicemici devono avvicinarsi il più possibile a quelli fisiologici, in misura tale da render però minimo il rischio di crisi ipoglicemiche. Ciò si traduce in un *range* glicemico di 70-100 mg/dl a digiuno, in valori non superiori a 180 mg/dl 2 h dopo i pasti, e in valori che non siano mai inferiori a 60 mg/dl nel corso della giornata.

La determinazione del profilo glicemico deve essere affiancata dal *dosaggio delle proteine glicate*, a scadenza di 4 settimane (emoglobina glicata o glicosilata) o di 10-15 giorni (fruttosamina). I valori di riferimento dell'emoglobina glicata e della fruttosamina dipendono dal metodo impiegato per il dosaggio e dovrebbero riflettere valori medi glicemici giornalieri inferiori a 150 mg/dl. La glicazione, o glicosilazione non enzimatica, è un legame che si stabilisce tra glicoso e proteine con cinetica molto lenta e tale da essere influenzata dalle variazioni glicemiche che si realizzano in un lungo intervallo di tempo, comunque non superiore all'emivita plasmatica della proteina stessa. Il dosaggio delle proteine glicate circolanti rappresenta quindi un indice integrato dell'andamento glicemico di un periodo più o meno lungo precedente il momento del prelievo di sangue. L'informazione sul compenso che si ricava da tale indice costituisce un valido complemento a quella fornita dal profilo glicemico ed è imprescindibile ai fini dell'impostazione della terapia e dei successivi aggiustamenti nel tempo.

ETIOPATOGENESI

Marcatori genetici

Come è stato affermato in precedenza, il d. non costituisce una singola entità clinica, ma comprende un insieme eterogeneo di forme morbose dovute a cause diverse. Tale gruppo di disordini è accomunato da 2 elementi caratterizzanti: l'iperglicemia e le complicanze a livello dei vari organi ed apparati. I numerosi meccanismi implicati nella etiopatogenesi dell'IDDM sono riconducibili a 3 ordini di fattori: quello genetico, quello immunitario e quello ambientale. Fattori genetici e ambientali contribuiscono altresì allo sviluppo del NIDDM. Si ritiene che un individuo erediti la suscettibilità ad ammalare di IDDM o NIDDM e che uno o più fattori ambientali possano, in particolari situazioni fenotipiche, precipitare l'esordio clinico di malattia in un arco di tempo più o meno lungo. I fattori genetici e ambientali sono inoltre implicati nella comparsa e nell'evoluzione delle complicanze del d. (v. sotto, coll. 2141-2142).

Gli studi effettuati sulle famiglie hanno rivelato l'esistenza e l'importanza dei fattori genetici sia nell'IDDM sia nel NIDDM. La concordanza nei gemelli identici è risultata del 50% per l'IDDM e di circa il 90% per il NIDDM. Il rischio di ammalare di d. per i fratelli e i figli di pazienti con NIDDM non è ancora calcolabile con esattezza, ma è ritenuto sicuramente superiore al rischio di sviluppare IDDM in un consanguineo di primo grado di un soggetto che presenti questa forma di d. Negli ultimi anni è stata individuata come entità a se stante una forma di d. non insulinodipendente a insorgenza giovanile (MODY: *Maturity Onset Diabetes of the Young*) che è ereditata come carattere dominante (v. sotto, col. 2141). Infine, la molteplicità delle sindromi o malattie genetiche in cui è presente il d. suggerisce che svariati *loci* genetici possano determinare alterazioni del metabolismo glicidico e, per contro, non si può concettualmente escludere che alcuni casi di d. possano non avere una base genetica.

Per il continuo evolversi degli studi sull'argomento e data la mancanza di risultati definitivi sul ruolo causale o epifenomenico dei fattori genetici fino a oggi identificati, nel caso della presente trattazione si ricorrerà alla terminologia prudente *marcatori genetici*, individuando tra gli svariati fattori studiati solo quelli caratterizzati da una possibile rilevanza clinica.

La suscettibilità verso l'IDDM è conferita da geni situati nella regione HLA-D del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC: v. HLA*), implicati nella regolazione della risposta immunitaria. La regione HLA-D comprende 3 *loci*: DP, DQ e DR. L'allele HLA-DR4 presenta un'elevata associazione con l'IDDM in tutti i gruppi etnici, mentre l'allele DR3 è fortemente associato con questa forma di d. solo nelle popolazioni caucasiche e in alcune di razza negra.

Il rischio più elevato di sviluppare IDDM è raggiunto dagli individui in cui sono presenti contemporaneamente gli alleli DR3 e DR4 (eterozigoti DR3/4). Circa il 95% dei caucasici con IDDM possiede l'allele DR3, o quello DR4, o entrambi. Tuttavia il 50-60% della popolazione caucasica normale possiede gli alleli DR3 e/o DR4, ma solo lo 0,25-0,35% della popolazione sviluppa IDDM. È quindi possibile che i geni del *locus* DR non siano diabetogeni di per sé, ma siano in stretta associazione con altri geni sconosciuti che conferiscono direttamente suscettibilità alla malattia. In alternativa, si può prospettare che la predisposizione al d. sia determinata dall'associazione dei geni DR con un altro gene contenuto nella regione di istocompatibilità (DQ o DP). Infine, è possibile che i geni DR dei pazienti con IDDM e dei soggetti non diabetici possano essere diversi a livello del DNA.

Il rischio predittivo di sviluppare IDDM a partire dall'età di 20 anni per un bambino con un fratello affetto dalla malattia (probando) è di circa il 15% se è HLA-identico, cioè se presenta ambedue gli aplotipi in comune con il probando. Il rischio si riduce al 4-5% se il bambino presenta un solo aplotipo HLA in comune con il probando ed è inferiore all'1% nel caso in cui non vi sia alcun aplotipo HLA in comune. La concordanza di IDDM tra gemelli monozigoti è solo del 40-50%, percentuale che dimostra l'importanza di altri fattori nell'etiopatogenesi del d. di tipo I.

Il NIDDM non presenta invece nessuna associazione con il sistema HLA. Come marcatore genetico di suscettibilità alla malattia, è stata segnalata la presenza di un ampio frammento della regione di DNA affiancante il gene dell'insulina sul cromosoma 11 in associazione al NIDDM. Tuttavia, tale associazione è ancora dubbia e non rappresenta un marcatore genetico specifico. La risposta insulinemica al glicoso sembrerebbe essere controllata geneticamente, e pertanto possiede i requisiti per poter essere utilizzata in futuro come marcatore di suscettibilità al NIDDM.

Aspetti immunologici

La patogenesi autoimmune dell'IDDM è stata suggerita inizialmente da due elementi: 1) l'associazione clinica tra il NIDDM e alcune affezioni autoimmuni organospecifiche (poliendocrinopatie autoimmuni, soprattutto tiroidee); 2) la dimostrazione autoptica di infiltrati linfocitari nelle insule di pazienti deceduti subito dopo l'esordio dell'IDDM. Di recente è stato documentato un meccanismo autoimmunitario cellulomediato diretto contro componenti antigeniche del pancreas endocrino. I prodotti dei geni del *locus*

DR intervengono nella modulazione della risposta dei linfociti T. Come i linfociti B, questi posseggono recettori di membrana che si legano a specifici antigeni, innescando una catena di eventi che culmina nella risposta immunitaria. A differenza dei recettori dei linfociti B, quelli dei linfociti T possono riconoscere gli antigeni soltanto quando questi siano presentati da cellule vettrici di una specifica proteina codificata dai geni del *locus* DR. Un difetto di uno o più di questi geni, con meccanismo non ancora noto, produrrebbe un'alterata funzione linfocitaria, implicata, a sua volta, nella patogenesi dell'IDDM. La malattia sarebbe quindi espressione di una condizione immunodeficitaria latente: i pazienti con IDDM presentano, infatti, una ridotta produzione linfocitaria di interleuchina-2, un fattore di crescita essenziale per la normale attivazione e funzione dei linfociti T.

Oltre all'autoimmunità cellulomediata, sono stati identificati vari autoanticorpi reagenti con antigeni delle insule pancreatiche: anticorpi anticitoplasmatici reagenti con tutti i tipi cellulari dell'insula (ICA), anticorpi anti-insula di superficie reagenti soprattutto con le cellule β (ICSA), anticorpi citotossici fissanti il complemento e anticorpi in grado di immunoprecipitare una proteina 64 k presente nelle cellule insulari.

Gli ICA sono dimostrabili nel 60-85% dei pazienti all'esordio clinico dell'IDDM e nel 4-5% dei loro consanguinei di primo grado, ma soltanto nell'1% dei pazienti con NIDDM e dei soggetti non diabetici. Inoltre, gli ICA e altri anticorpi possono essere presenti per anni prima dell'esordio clinico dell'IDDM, sono riscontrabili in alcuni pazienti con NIDDM che sviluppano insulinodipendenza e, seppure raramente, anche in soggetti che non presentano alcuna anomalia metabolica.

Sebbene il ruolo patogenetico degli ICA e di altri autoanticorpi non sia ancora del tutto definito, essi possono essere considerati un marcatore della distruzione β-cellulare in soggetti che presentano una riduzione della fase precoce della risposta insulinica al glicoso e. v. e un allele DR associato con l'IDDM.

Si segnala, infine, la documentazione di anticorpi antirecettore insulinico in forme rare di d. associate con insulinoresistenza e *acanthosis nigricans*.

Fattori ambientali

La ricerca dei fattori ambientali responsabili dello scatenamento del meccanismo autoimmune che produce l'IDDM non ha ancora condotto a risultati definitivi. Gli studi epidemiologici e i reperti di alcuni casi isolati suggeriscono un possibile ruolo causale di alcune infezioni virali, come la rosolia, la parotite e le virosi da coxsackie B4. Tuttavia, il ruolo delle infezioni virali nell'etiologia dell'IDDM necessita di ulteriori conferme: è infatti possibile che il virus eserciti un'azione diabetogena, ma soltanto in presenza di una ridotta massa di cellule β, oppure che l'infezione virale acceleri l'esordio clinico di un IDDM esistente in fase preclinica.

L'effetto citotossico diretto sulla cellula β svolto da sostanze quali l'allossana o la streptozotocina e la descrizione di chetoacidosi diabetica dopo ingestione accidentale di un rodenticida (pirinurone) suggeriscono un ipotetico ruolo dei tossici ambientali in individui geneticamente suscettibili per l'IDDM. Anche l'assunzione di nitrosamine contenute nei cibi da parte di donne gravide è stata implicata come fattore diabetogeno nella prole. Tuttavia, a tutt'oggi non disponiamo di prove riguardanti il potenziale effetto teratogeno di tali sostanze sullo sviluppo e la differenziazione delle cellule β.

Del tutto diversi sono invece i fattori ambientali implicati nell'insorgenza del NIDDM. Questi sembrano soprattutto riconducibili a elementi connessi con lo stile di vita: eccesso di nutrizione e obesità, sedentarietà, etc. L'obesità induce insulinoresistenza riducendo il numero dei recettori a livello delle cellule bersaglio e interferendo nelle tappe postrecettoriali dell'azione dell'ormone, quali il trasporto transmembrana di glicoso e/o la sua metabolizzazione intracellulare. I fattori ritenuti responsabili dell'insulinoresistenza nell'obesità sono l'eccessivo accumulo di grassi di deposito, l'esagerato introito calorico, soprattutto lipidico, e l'inattività fisica. La mancata correzione di questi fattori mantiene cronicamente lo stato di insulinoresistenza che, in individui geneticamente predisposti, può indurre NIDDM.

Numerose condizioni di stress, come l'infarto miocardico acuto, gli interventi chirurgici, le infezioni, i traumi e le ustioni sono associate a intolleranza al glicoso, per effetto degli ormoni controinsulari sul metabolismo del glicoso, la secrezione e l'azione dell'insulina. Tuttavia, un ruolo causale di queste condizioni come pure quello degli stress emotivi nello sviluppo del d. permanente non è a tutt'oggi dimostrato.

PREVENZIONE

Il continuo contributo della ricerca al chiarimento delle cause e dei meccanismi delle due maggiori classi cliniche del d. (IDDM e NIDDM) consente di formulare alcune indicazioni sulle possibili modalità di un programma di prevenzione.

Nel caso dell'IDDM, la prevenzione primaria con strategia di popolazione non è oggi realizzabile e, sulla base delle attuali conoscenze, probabilmente non appropriata. La prevenzione secondaria si pone invece l'obiettivo di arrestare il processo di distruzione autoimmune delle cellule β. Sebbene tale meccanismo patogenetico non sia ancora del tutto dimostrato nell'uomo, numerosi sono gli studi in corso concernenti l'effetto dell'immunosoppressione indotta dalla ciclosporina nei casi di IDDM di nuova diagnosi. Si ritiene, tuttavia, che l'estensione dell'uso della ciclosporina debba attendere i risultati degli studi prospettici al fine di valutare la validità del farmaco in termini di rischio-beneficio, visti i pesanti effetti collaterali segnalati.

Nel caso del NIDDM, la prevenzione primaria può essere attuata con programmi di informazione, soprattutto a livello scolastico, sui fattori di rischio della malattia. Si tratta di modificare lo stile di vita dominante della popolazione per ottenere una riduzione del sovrappeso corporeo, un più ridotto consumo di grassi animali alimentari e un aumento dell'attività fisica. Tale programma costituisce un esempio di approccio integrato utile alla prevenzione di più malattie: d., ipertensione arteriosa, cardiopatia coronarica. Lo stesso programma deve essere indirizzato agli individui a rischio, cioè geneticamente suscettibili al NIDDM.

In conclusione, si può affermare che, allo stato attuale delle conoscenze, la prevenzione del NIDDM sembra più promettente di risultati e più praticabile rispetto a quella dell'IDDM.

Per l'anatomia patologica, la sintomatologia clinica, la diagnosi di laboratorio, le complicanze si rinvia alla voce DIABETE MELLITO (vol. IV, rispettivamente alle coll. 2321, 2328, 2330, 2339).

Bibliografia

Calabrese R. *et al.*, *Trans. Assoc. Am. Physicians*, 1987, **99**, 28.
Herold K. C., Rubenstein A. H., *N. Engl. J. Med.*, 1988, **318**, 701.
Jenkins D. J. A. *et al.*, *Br. Med. J.*, 1978, **1**, 1392.
Lacy P. E., Sharp D. W., *Annu. Rev. Med.*, 1986, **37**, 33.
Lebovitz H. E., *Oral Hypoglycemic Agents*, in Alberti K. G. M. M., Krall L. P. eds., *The Diabetes Annual*, vol. 1, 1985, Elsevier, Amsterdam, p. 93.
Mann J. I., *Diabetic Med.*, 1984, **1**, 191.
O'Sullivan J. B., *Diabetes Care*, 1980, **3**, 437.
Shade D. S. *et al.*, *Intensive Insulin Therapy*, 1983, Elsevier, Amsterdam.
Sutherland D. E. R. *et al.*, *Ann. Surg.*, 1984, **200**, 414.
WHO Study Group, *Diabetes Mellitus, Tech. Rep. Ser.* 727, 1985, WHO, Geneva.

GIANFRANCO LENTI E PAOLO CAVALLO-PERIN

TERAPIA

Introduzione

La terapia del d. mellito è in stretta connessione con le conoscenze fisiopatologiche che si hanno attualmente nei riguardi della malattia e delle sue complicanze sia acute che croniche (micro- e macroangiopatiche).

È noto che la classificazione del d. mellito (v. sopra) può essere basata su criteri patogenetici o fisiopatologici.

Nel primo caso si distingue un d. mellito di *tipo I* (immunomediato) da uno di *tipo II* (non immunomediato).

Nel secondo criterio, al contrario, si distingue un d. *insulinodipendente* (IDDM, insulinoprivo e con possibile sviluppo di chetoacidosi, che comprende soggetti con d. di tipo I, ma che può comprendere anche soggetti con d. di tipo II in una fase di esaurimento pressoché completo della funzione betacellulare) da un d. *non insulinodipendente* (NIDDM, resistente alla chetoacidosi essendo conservata una residua secrezione di insulina endogena, pur non sufficiente a soddisfare completamente le necessità metaboliche dell'organismo).

Dal momento che alla base della malattia diabetica è sempre presente un deficit assoluto o relativo di insulina, la terapia insulinica rappresenta il principale presidio nel trattamento del d. mellito. Accanto a essa, la dieta, l'esercizio fisico e gli ipoglicemizzanti orali (sulfoniluree e biguanidi) completano l'elenco degli strumenti attualmente disponibili per ottenere il miglioramento della situazione metabolica alterata dalla presenza del d.

Tratteremo innanzitutto dei princìpi fondamentali che stanno alla base delle prescrizioni riguardanti l'insulina, la dieta e l'attività fisica nei diabetici di tipo I (insulinodipendenti), analizzando successivamente gli schemi terapeutici adottati nei pazienti con d. mellito di tipo II (non insulinodipendenti), in cui, ai presidi già utilizzati nei pazienti con d. di tipo I, si aggiunge la disponibilità dei cosiddetti farmaci ipoglicemizzanti orali.

Un breve cenno verrà quindi riservato al trattamento delle complicanze metaboliche acute della malattia diabetica (chetoacidosi e stato iperosmolare non chetotico) nonché agli sviluppi che si prevede potranno verificarsi nel prossimo futuro nel campo della terapia del d. mellito.

Terapia del diabete mellito di tipo I o insulinodipendente (IDDM)

Obiettivi della terapia

Nei soggetti con d. mellito insulinodipendente, che necessitano quindi di iniezioni quotidiane di insulina, gli scopi che la terapia si prefigge, in ordine crescente di importanza, ma anche di difficoltà di successo, sono:

1) correzione dello stato catabolico proprio del paziente con d. mellito insulinodipendente, della chetosi e dei sintomi collegati;

2) eliminazione della glicosuria;

3) raggiungimento di livelli glicemici quanto più possibile vicini a quelli del soggetto normale, sia a digiuno che dopo i pasti, con normalizzazione dei cosiddetti indici di controllo glicemico a lungo termine, in particolare dell'HbA1c (emoglobina glicosilata).

I primi due obiettivi possono essere raggiunti con una terapia insulinica convenzionale, mentre l'ottenimento del terzo richiede l'attuazione della cosiddetta terapia insulinica intensificata. Questa, unita all'automonitoraggio domiciliare dei valori glicemici, ha avuto un'ampia diffusione nella seconda metà degli anni '70 e rappresenta probabilmente il principale progresso compiuto nella terapia del d. mellito dopo l'introduzione nell'uso clinico dell'insulina negli anni '20.

Per *terapia insulinica convenzionale* si intende la somministrazione sottocutanea giornaliera di 1 o 2 dosi di insulina a durata d'azione intermedia (v. sotto), con l'aggiunta, o meno, di insulina ad azione pronta. La dose totale giornaliera e il suo eventuale frazionamento si basano sul controllo frequente dei valori della glicosuria, che può anche essere eseguito dal paziente al proprio domicilio, con periodiche determinazioni della glicemia a digiuno e/o dopo il pasto eseguite in laboratorio.

La *terapia insulinica intensificata*, al contrario, prefiggendosi lo scopo di avvicinare i valori glicemici del paziente diabetico a quelli del normale, si basa sul rilievo, da parte del paziente stesso, delle glicemie presentate nelle normali condizioni di vita e di lavoro, senza necessità di recarsi al laboratorio (automonitoraggio della glicemia). Le glicemie osservate nei diversi momenti della giornata servono quindi da guida per regolare la dose di insulina che viene somministrata con 3 o più iniezioni sottocutanee o con infusione continua (principalmente sottocutanea, ma anche i. m., e. v. o intraperitoneale).

Tipi di insulina. – Si distinguono, sostanzialmente, insuline ad azione pronta, intermedia e protratta. Di ognuno dei 3 tipi, alla forma estrattiva di origine animale (bovina o suina), da tempo disponibile, si è aggiunta di recente la corrispondente forma umana, caratterizzata da una sequenza aminoacidica del tutto identica a quella dell'ormone umano nativo (tab. VII). Le insuline bovina e porcina, al contrario, si differenziano da quella umana rispettivamente in 3 e in 1 aminoacido dei 51 che costituiscono le catene A e B della molecola nel suo insieme (v. INSULINA; v. INSULINA*).

L'insulina umana può essere «semisintetica» (HM), ottenuta dall'insulina porcina per sostituzione dell'alanina in posizione 30 della catena beta con la treonina, oppure «biosintetica» (BHI), ottenuta con un procedimento di ingegneria genetica (tecnica del DNA ricombinante) inserendo un'idonea sequenza genica in un plasmidio dell'*E. coli* che diviene così capace di produrre la sequenza aminoacidica dell'insulina. L'insulina umana «biosintetica» può essere prodotta, o partendo dalla sintesi separata delle due catene peptidiche A e B che vengono poi unite con ponti disulfuro (metodica attualmente utilizzata), oppure sintetizzando una molecola identica a quella della proinsulina che può venire impiegata come tale, oppure sottoposta a digestione enzimatica con scissione del cosiddetto peptide di connessione (peptide C).

Dal punto di vista dell'attività biologica, l'insulina umana si comporta in maniera praticamente sovrapponibile all'insulina porcina, da cui, peraltro, si differenzia soltanto per l'aminoacido in posizione 30 della catena beta. Tra i vantaggi connessi con l'uso dell'insulina umana, oltre a quello della minore immunogenicità e dell'assenza di contaminanti (proinsulina e glucagone, peraltro presenti già in quantità estremamente basse nelle insuline estrattive cosiddette purificate), va annoverata la fondamentale innovazione apportata dalla possibilità di sintesi *in vitro* della molecola, che la rende disponibile in quantità praticamente illimitate, indipendentemente dalla possibilità di approvvigionamento di pancreas animali.

Indipendentemente dalla natura umana o animale dell'insulina, le principali formulazioni attualmente disponibili si differenziano

TAB. VII. PRINCIPALI PREPARAZIONI DI INSULINA

	Tipo*	Azione (ore)	
		picco	durata
Azione rapida			
regolare	bovina suina HM BHI	1-2	5-7
semilenta	suina	2-4	10-12
Azione intermedia			
lenta	bovina e suina	6-12	18-24
monotard	suina HM	6-12	18-24
NPH	suina BHI HM	6-12	18-24
Azione ritardata			
ultralenta «ultraretard»	bovina HM	18-24	30-36

* BHI: insulina umana biosintetica; HM: insulina umana semisintetica.

tra loro per la velocità di assorbimento dalla sede di iniezione sottocutanea.

Sebbene con la sempre più ampia diffusione dell'insulina umana biosintetica il problema della presenza di sostanze immunogene contaminanti (principalmente proinsulina) nei preparati di insulina sia stato praticamente annullato, va menzionato il fatto che esistono diversi gradi di purezza nell'ambito delle insuline animali tuttora in commercio. All'insulina estrattiva inizialmente disponibile che conteneva fino a 10.000 parti per milione (ppm) di proinsulina si è passati alle insuline «monopicco» che contengono da 300 a 3000 ppm fino alle attuali monocomponenti con un contenuto in proinsulina inferiore alle 10 ppm.

Con la disponibilità di insuline altamente purificate la concentrazione dell'ormone potrebbe essere espressa anche in termini quantitativi. Si preferisce, tuttavia, continuare a titolare i preparati insulinici in termini di attività biologica (unità). Un milligrammo di insulina cristallina corrisponde a 26-30 unità a seconda dei preparati. La tendenza attuale è di utilizzare soluzioni di insulina contenenti 100 unità per millilitro, anche se attualmente in Italia, con qualche rara eccezione, sono disponibili confezioni di insulina in flaconi di 10 ml alla concentrazione di 40 U./ml.

Terapia insulinica convenzionale

Nella maggior parte dei pazienti insulinodipendenti lo schema maggiormente utilizzato, anche se non il più corretto, di somministrazione insulinica prevede l'iniezione sottocutanea giornaliera di 1 o 2 dosi di insulina.

La terapia viene solitamente iniziata con 1 dose di 0,2-0,3 U./kg di peso corporeo di insulina a durata d'azione intermedia (lenta o NPH) iniettata al mattino, 1/2 h prima di colazione controllando l'andamento delle glicemie preprandiali (prima dell'iniezione del mattino, prima di pranzo e prima di cena) nel corso della giornata.

Tale controllo è bene venga eseguito non in regime di ricovero, ma con automonitoraggio domiciliare della glicemia, o ambulatorialmente, per l'influenza che le differenti condizioni di vita (alimentazione, attività fisica) esercitano sui valori glicemici. L'uso del dosaggio della glicosuria dà informazioni meno attendibili per la diversità oramai documentata della soglia renale per il glicoso da un soggetto all'altro e per il fatto che a valori glicemici preprandiali anche bassi può corrispondere una positività della glicosuria, essendosi il glicoso raccolto in vescica insieme alle urine del periodo postprandiale. A quest'ultimo problema si può eventualmente ovviare istruendo il paziente a urinare 1/2 h e 1 h prima del pasto e quindi a considerare la glicosuria delle urine emesse successivamente.

Il controllo glicemico ottenuto con una sola iniezione mattutina di insulina a durata d'azione intermedia può non essere soddisfacente, specie nel corso della mattinata e prima di pranzo, oppure il mattino a digiuno. Al primo caso si può ovviare aumentando la dose di insulina a durata d'azione intermedia, solitamente di 2-4 unità ogni 2-3 giorni, fino ad avere dei valori glicemici accettabili. Se questo aumento determina la comparsa di ipoglicemia pomeridiana può essere utile miscelare dell'insulina ad azione pronta all'insulina ad azione intermedia del mattino, riducendo la dose di quest'ultima. Per far ciò si considerano le unità totali già somministrate iniettandone il 10-30% di pronta e il resto di intermedia, utilizzando preferibilmente siringhe con ago fisso, senza spazio morto tra siringa e ago, che permettono un dosaggio più accurato di entrambi i tipi di insulina. Nel secondo caso (iperglicemia prima della colazione) è consigliabile la somministrazione di una seconda dose di insulina ad azione intermedia 1/2 h prima della cena, incrementandone eventualmente la dose come già indicato sopra. Normalmente la dose del mattino è costituita da circa 2/3 della dose totale e quella della sera dal restante 1/3. Se la dose serale è costituita da sola insulina ad azione intermedia, l'aumento posologico volto a controllare l'iperglicemia mattutina può provocare ipoglicemia nelle ore successive alla mezzanotte. Anche in questo caso può essere utile miscelare insulina pronta e intermedia riducendo, come già indicato, la dose di quest'ultima.

Il controllo glicemico domiciliare, anche se saltuario, nelle prime ore dopo la mezzanotte è di notevole importanza, dato che a volte un'ipoglicemia notturna, anche asintomatica, può determinare, in seguito all'attivazione indotta dalla ipoglicemia degli ormoni controregolatori (specie adrenalina), un'iperglicemia mattutina (*effetto Somogyi*). In tal caso un miglior controllo glicemico potrà essere ottenuto con una riduzione della dose insulinica, e non con un aumento, come si sarebbe indotti a fare basandosi soltanto sulle glicemie del mattino.

Terapia insulinica intensificata

Nei diabetici di tipo I senza riserva insulinica endogena (quindi al di fuori della fase iniziale di «luna di miele» in cui il pancreas riprende, almeno in parte, a secernere l'ormone) soltanto la terapia insulinica intensificata può avvicinare i valori glicemici a quelli del soggetto non diabetico normalizzando i livelli di HbA1c (emoglobina glicosilata).

Le indicazioni principali a perseguire questo scopo si hanno innanzitutto nella *diabetica gravida*, ancor prima del concepimento, nonché nel *diabetico che abbia subito trapianto renale*. Nel primo caso il controllo stretto dei valori glicemici evita la macrosomia e la maggiore incidenza di aborto, di malformazioni fetali e di mortalità perinatale tipica della diabetica gravida non ben controllata. Nel secondo caso l'indicazione deriva dalla necessità di evitare nel rene trapiantato la ricomparsa entro breve tempo di quelle alterazioni secondarie all'iperglicemia che hanno condotto il diabetico all'uremia e al trapianto stesso.

Una terza indicazione viene posta nel *diabetico giovane* (con durata di vita attesa ancora lunga), senza complicanze del d. già in atto e che sia in grado e desideroso di collaborare con il medico per l'ottenimento di valori glicemici entro un *range* assai vicino alla normalità. Se, da un lato, infatti, i dati attualmente disponibili indicano (pur non dimostrandolo in maniera definitiva) che la precocità di comparsa e l'entità delle complicanze a lungo termine del d. (retinopatia, nefropatia, neuropatia, micro- e macroangiopatia) sono provocate dall'iperglicemia, dall'altro ciò comporta un impegno e una capacità notevoli da parte del diabetico, che deve praticare l'automonitoraggio domiciliare della glicemia e, sulla scorta delle indicazioni fornite dal diabetologo, essere in grado di decidere, anche autonomamente, su eventuali modificazioni della posologia insulinica.

La *controindicazione* principale alla terapia insulinica intensificata si ha in quei soggetti in cui si siano già instaurate quelle complicanze che il controllo glicemico stretto dovrebbe prevenire. Non sembra infatti ancora dimostrata (a eccezione di segnalazioni episodiche) la possibilità di una regressione di lesioni microangiopatiche già instaurate in seguito alla normalizzazione dei valori glicemici.

Bisogna considerare, inoltre, che nel diabetico il tentativo di avvicinare i valori glicemici a quelli del soggetto normale avviene con la somministrazione di insulina attraverso una via non fisiologica, qual'è quella sottocutanea. Nel normale, l'immissione dell'insulina prodotta dal pancreas nell'albero venoso portale, determina un'insulinizzazione epatica preferenziale, operata da concentrazioni insuliniche portali superiori di almeno 3 volte a quelle riscontrate in periferia. Quindi la produzione epatica di glicoso, che è la principale responsabile dell'iperglicemia riscontrata nel diabetico, viene soppressa da livelli insulinemici periferici relativamente bassi. Nel diabetico, provenendo l'insulina dalla sede di iniezione sottocutanea, un livello corrispondente di insulinizzazione epatica viene ottenuto con livelli di insulina in periferia almeno 3 volte superiori a quelli osservati nel normale. L'iperinsulinizzazione periferica, oltre ad agire, secondo alcuni AA., direttamente sulla produzione di alcune complicanze a lungo termine (aterogenesi), facilita notevolmente la comparsa di crisi ipoglicemiche. È a volte sufficiente il ritardo di un pasto o un'attività fisica appena più intensa dell'usuale per far agire gli elevati livelli insulinemici presenti nel diabetico su valori glicemici già di per sé ridotti, con conseguenti

possibili gravi ipoglicemie. A ciò si aggiunga il fatto che nel diabetico di lunga data il sistema di controregolazione è compromesso. Infatti lo stimolo dell'ipoglicemia non è in grado di evocare come di norma la secrezione di glucagone e, in presenza di neuropatia autonomica, nemmeno di adrenalina, che potrebbero intervenire mitigando gli effetti dell'ipoglicemia. Questi sono, al contrario, aggravati dalla presenza delle complicanze macroangiopatiche (cerebrali, cardiache) spesso associate, che rendono gli organi già ipossici più sensibili alla glicopenia.

Una volta esaminate, a grandi linee, le principali indicazioni e controindicazioni della terapia insulinica intensificata, consideriamo brevemente le modalità pratiche con cui essa può essere attuata.

Per essere efficace, qualsiasi programma di terapia insulinica intensificata deve prevedere degli schemi di somministrazione che mimino quanto più possibile il modello di secrezione insulinica che si ha nel soggetto normale. In condizioni di normalità il livello insulinemico sale rapidamente al momento dei pasti in risposta all'aumento della disponibilità del glicoso in circolo, mentre, in periodo di digiuno, una minima secrezione insulinica basale evita un'eccessiva immissione in circolo di glicoso da parte del fegato. Con la comparsa del d. viene meno sia la secrezione endogena dell'insulina che il sistema di controllo di tale secrezione basato sui livelli glicemici. Il paziente, quindi, deve supplire l'uno e l'altro eseguendo l'automonitoraggio della glicemia (procedura oggi possibile con l'uso di strisce reattive contenenti glicoso-ossidasi, con o senza l'ausilio di un reflettometro) e modificando la dose di insulina da somministrare sulla base dei valori glicemici in tal modo rilevati. Esistono 2 tipi principali di terapia intensificata: l'uno basato sulla somministrazione di insulina con iniezioni sottocutanee multiple giornaliere, l'altro con infusione sottocutanea continua, anche con la possibilità di utilizzare i due metodi in associazione.

Lo schema più utilizzato di somministrazione di insulina tramite *iniezioni sottocutanee multiple* giornaliere prevede l'uso di insulina regolare 1/2 h prima dei tre pasti principali con l'aggiunta di insulina ad azione intermedia, che assicura una concentrazione basale notturna adeguata, alla dose somministrata 1/2 h prima del pasto serale. Pur potendo esserci variazioni individuali anche notevoli, la maggior parte dei pazienti necessita di 0,5-0,7 U./*die* di insulina per chilogrammo di peso corporeo, 1/4 circa della dose totale essendo costituito da insulina a durata d'azione intermedia e i restanti 3/4 da insulina regolare. La dose di quest'ultima viene di solito suddivisa in parti pressoché uguali, con una lieve prevalenza per quella iniettata prima del pranzo, che, almeno nei paesi mediterranei, resta tuttora il pasto più abbondante.

Modificazioni della quantità di insulina iniettata con le singole dosi possono essere effettuate basandosi principalmente sulle glicemie postprandiali per quanto riguarda l'insulina regolare e su quelle del mattino a digiuno per quanto riguarda l'insulina intermedia. Può verificarsi che l'aumento della dose di insulina intermedia eseguito nel tentativo di ridurre un'iperglicemia mattutina provochi ipoglicemia nelle prime ore dopo la mezzanotte. L'incremento glicemico mattutino è determinato, oltre che dalla riduzione dei livelli insulinemici a distanza di parecchie ore dall'iniezione serale, anche dal cosiddetto *fenomeno dell'alba*, che consiste in un aumento del fabbisogno insulinico nelle prime ore del mattino. In questo caso si può applicare uno schema a 4 iniezioni in cui i due tipi di insulina della dose serale, ad azione pronta e intermedia, vengono iniettati separatamente, la pronta prima di cena e l'intermedia al momento di coricarsi, in modo da assicurare un'azione insulinica adeguata sino al momento della successiva iniezione mattutina. Questi schemi a 3 o a 4 iniezioni giornaliere sono attualmente resi più agevoli dall'uso di strumenti che, come le cosiddette « penne », rendono agevole la somministrazione dell'insulina pronta anche al di fuori dell'ambiente domestico e che, come gli iniettori a spruzzo, permettono l'introduzione di insulina nel sottocutaneo senza bisogno di ago. Qualora il paziente ritenga fastidiosa l'esecuzione di 3 o 4 iniezioni giornaliere può anche essere utilizzato un ago a farfalla (25 *gauge* o più sottile) che si può lasciare per alcuni giorni nel sottocutaneo della parete addominale dove si introducono, attraverso di esso, le singole dosi di insulina. Dopo ogni dose, naturalmente, bisognerà lavare il tubo connesso all'ago iniettandovi dentro della soluzione fisiologica per essere sicuri che tutta l'insulina raggiunga la sede di iniezione.

L'*infusione sottocutanea continua* di insulina richiede l'uso di appositi strumenti, cosiddetti microinfusori, che hanno attualmente raggiunto un accettabile grado di miniaturizzazione e sono dotati di un'elettronica particolarmente sofisticata. Date le dimensioni e il peso particolarmente ridotti, essi vengono facilmente celati sotto gli abiti del paziente essendo connessi attraverso un catetere a un ago a farfalla di piccolo diametro infisso nel sottocutaneo della parete addominale.

Lo scopo principale dell'uso dei microinfusori è quello di indurre nel diabetico livelli insulinemici simili a quelli che si osservano nel normale. Ciò si ottiene attraverso un'infusione di insulina regolare, che avviene in maniera continua nell'arco delle 24 h, con dei boli nei periodi preprandiali. La latenza conseguente all'assorbimento dell'insulina dal sottocutaneo rallenta alquanto la velocità di salita dei livelli insulinemici dopo l'iniezione del bolo. A ciò si è cercato di ovviare iniettando l'insulina in vene periferiche o centrali o attraverso la cavità peritoneale, che consente un drenaggio insulinico direttamente negli affluenti del sistema portale, eventualmente anche con l'uso di infusori completamente impiantabili. I problemi pratici derivanti dall'uso di tali sistemi (flebotrombosi, infezioni, etc.) sono stati tali che attualmente questo tipo di somministrazione insulinica è praticamente riservato solo ad alcuni protocolli sperimentali.

La dose di insulina infusa basalmente è generalmente compresa tra le 0,5 e le 1,2 U./h, mentre i boli preprandiali costituiscono il 50-60% circa della dose totale, che risulta di solito lievemente inferiore a quella somministrata con lo schema delle iniezioni multiple giornaliere. Gli apparecchi più versatili prevedono la possibilità di programmare una seconda velocità di infusione che può subentrare automaticamente nelle prime ore del mattino in cui c'è un aumento del fabbisogno insulinico a causa del fenomeno dell'alba. Gli studi che hanno confrontato l'effetto sul grado di controllo glicemico della tecnica delle iniezioni multiple giornaliere e dell'infusione continua di insulina hanno quasi tutti dimostrato che i risultati ottenibili sono in gran parte sovrapponibili, anche se con l'infusione continua si è osservato un maggior grado di stabilità glicemica. Resta quindi principalmente affidata al diabetico stesso la scelta se adottare l'uno o l'altro sistema di somministrazione insulinica.

Nei diabetici che ritengono fastidioso l'uso del mininfusore durante il giorno, nel corso della normale attività lavorativa, può essere proposto uno schema misto che prevede l'uso di un ago a farfalla infisso nel sottocutaneo della parete addominale attraverso cui iniettare direttamente da una siringa i boli preprandiali di insulina regolare e a cui collegare il mininfusore durante la notte.

Pancreas endocrino artificiale

Certamente fra i sistemi infusionali, il mezzo più idoneo a ristabilire l'omeostasi glicemica dei pazienti con d. di tipo I

è rappresentato dal pancreas endocrino artificiale, o sistema ad ansa chiusa, in cui l'erogazione insulinica a *feed-back*, modulata sulle esigenze dell'organismo momento per momento, presuppone la registrazione continua della glicemia ed un programma operativo computerizzato basato su algoritmi ben definiti. Nella sua versione meglio conosciuta, il pancreas artificiale è una struttura ancora complessa, che può essere applicata all'organismo diabetico solo per brevi periodi di tempo.

L'attenzione è attualmente rivolta alla miniaturizzazione di questo sistema, al fine di renderlo idoneo per un impiego a lungo termine. La difficoltà a raggiungere tale obiettivo rimane ancora la realizzazione di elettrodi (o sensori) biocompatibili e quindi impiantabili stabilmente nell'organismo per la registrazione continua *in vivo* delle concentrazioni di glicoso.

Complicanze della terapia insulinica

1. *Ipoglicemia.* – L'ipoglicemia è una delle più frequenti complicanze della terapia insulinica.

I sintomi dell'ipoglicemia si manifestano solitamente a livelli glicemici di 40-50 mg/dl. In diabetici che presentano usualmente glicemie particolarmente elevate, sintomi analoghi possono manifestarsi anche per valori glicemici superiori a 40-50 mg/dl.

Si distinguono sintomi di attivazione adrenergica e sintomi neuroglicopenici. I primi sono caratterizzati da pallore, sudorazione, tremori, tachicardia e si manifestano precocemente nel corso dell'ipoglicemia. Essi rappresentano una specie di campanello d'allarme per il paziente diabetico che impara presto a riconoscerli e a prendere gli adeguati provvedimenti per evitare un ulteriore aggravamento dell'ipoglicemia. Tali sintomi sono annullati dall'assunzione di farmaci betabloccanti, che, appunto per questo, vanno usati con prudenza nei pazienti diabetici. I sintomi neuroglicopenici derivano dalla riduzione del normale apporto al cervello del glicoso, che rappresenta il substrato energetico fondamentale per quest'organo. Sono caratterizzati da un senso di confusione mentale e di ottundimento del sensorio fino al coma. A volte un'ipoglicemia può manifestarsi con un'alterazione della personalità o con un comportamento insolito, potendo essere scambiata con uno stato di ebbrezza etilica. Può infine manifestarsi con un episodio convulsivo o con deficit neurologici focali in soggetti con vasculopatia arteriosclerotica in cui esistano aree cerebrali ipoperfuse.

La terapia in soggetti coscienti consiste nell'assunzione di zucchero o di altri carboidrati. In pazienti privi di coscienza, o altrimenti non in grado di alimentarsi, può essere praticato del glicoso in soluzione al 20-50% per via venosa.

Una valida alternativa è rappresentata dalla somministrazione di glucagone (1 mg per via i. m. o e. v.) che è in grado, stimolando l'immissione in circolo di glicoso da parte del fegato, di aumentare transitoriamente i livelli glicemici facendo riprendere coscienza al soggetto e consentendogli di alimentarsi.

2. *Lipoatrofia e lipoipertrofia insulinica.* – La *lipoatrofia* insulinica consiste nella riduzione, fino alla scomparsa, del tessuto adiposo sottocutaneo nelle sedi dove venga ripetutamente iniettata l'insulina. È un fenomeno abbastanza frequente specie nei giovani e nel sesso femminile, in grado di provocare problemi soprattutto di tipo estetico e che sembra dipendere dall'azione di qualche contaminante presente nelle insuline meno purificate. Numerosi AA. hanno descritto una sua regressione con l'iniezione di insuline purificate (monopicco o umane) nel centro dell'area lipoatrofica.

La *lipoipertrofia*, al contrario, consiste nello sviluppo di masse di tessuto adiposo, specie nel sesso maschile, in sedi dove vengano praticate molto frequentemente le iniezioni di insulina. Il problema, in questo caso, oltre che estetico, è rappresentato dall'erraticità dell'assorbimento dell'insulina iniettata in queste sedi, con conseguente instabilità dei valori glicemici. Il rimedio consiste principalmente, come del resto si verifica anche per la prevenzione della lipoatrofia, nell'accurata rotazione delle sedi di iniezione evitando le zone di lipoipertrofia.

3. *Allergia insulinica.* – Le manifestazioni dell'allergia all'insulina possono essere locali o generali. Le *prime* consistono nella comparsa di prurito, lesioni orticarioidi o noduli sottocutanei nella sede dell'iniezione, specie nelle prime settimane dopo l'inizio della terapia insulinica. Sarebbero dovute alla produzione di anticorpi di tipo reaginico (IgE) diretti contro l'insulina stessa o contro componenti diversi presenti nel preparato iniettato (protamina, zinco, etc.). A questa forma di allergia si riesce a ovviare, generalmente, con l'uso di un'insulina più purificata o di tipo diverso (ad es., non contenente protamina, oppure zinco) e, eventualmente, con un ciclo di terapia con antistaminici. In rare occasioni può essere necessario ricorrere alla desensibilizzazione, che si può eseguire con ripetute iniezioni (ogni 30 min) di diluizioni scalari di insulina regolare, dapprima per via intradermica e poi, al crescere della quantità iniettata, per via sottocutanea. La desensibilizzazione va eseguita sotto diretto controllo medico e avendo a disposizione il necessario (adrenalina, cortisonici, etc.) per fronteggiare l'evenienza di una possibile reazione di tipo anafilattico.

Le *reazioni di tipo generale* vanno dall'orticaria generalizzata all'anafilassi. Sono più frequenti alla ripresa della terapia insulinica in pazienti in cui tale terapia, specie se eseguita con le insuline più antigeniche e meno purificate, era stata praticata per un periodo limitato di tempo e poi sospesa. Per tale motivo l'indicazione principale all'uso delle insuline umane altamente purificate si ha nei soggetti in cui si prevede che la terapia insulinica dovrà essere eseguita solo per un periodo limitato di tempo, come nel d. in gravidanza o in diabetici di tipo II nel corso di interventi chirurgici impegnativi. La terapia immediata prevede l'uso di antistaminici, adrenalina, corticosteroidi e degli altri presidi utilizzabili in corso di anafilassi. La riassunzione della terapia insulinica, qualora si renda necessaria, deve essere preceduta da un ciclo di desensibilizzazione.

4. *Resistenza insulinica.* – La resistenza all'azione dell'insulina può verificarsi a livello *prerecettoriale*, recettoriale e postrecettoriale.

Nel primo caso è quasi sempre responsabile la presenza di anticorpi antinsulina che si formano soprattutto nei soggetti trattati con insulina eterologa (specie bovina) e in maniera intermittente, pur essendosi osservato che anche l'iniezione di insulina umana può dar luogo alla formazione di anticorpi, probabilmente a motivo della via non fisiologica di somministrazione e dell'aggregazione spontanea in polimeri. In tal caso, tuttavia, gli anticorpi antinsulina sono presenti a basso titolo e non producono la comparsa di una vera e propria resistenza che, per convenzione, si ha quando sono necessarie 200 o più unità di insulina al dì in assenza di infezioni o di complicanze metaboliche acute (chetoacidosi, stato iperosmolare non chetotico). Gli anticorpi antinsulina sono solitamente della classe delle IgG e, oltre che impedirne l'azione, sono a volte responsabili della comparsa di ipoglicemia tardiva essendo in grado di legare le molecole di insulina iniettata liberandola lentamente in seguito. Per tale motivo è necessario, in questi soggetti, iniettare esclusivamente o quasi, insulina pronta, la cui azione viene ritardata dalla presenza degli anticorpi. La terapia della resistenza insulinica consiste nella somministrazione di insulina umana purificata associata, eccezionalmente, a un breve ciclo di steroidi.

Resistenza insulinica a livello prerecettoriale può dipendere anche dalla degradazione dell'ormone a livello della sede di iniezione o da un alterato assorbimento dal sottocutaneo. In questi casi si

osserva che quantità notevoli di insulina somministrate sottocute non influenzano la glicemia, mentre piccole quantità infuse per via venosa normalizzano i valori glicemici. Si è ritenuta responsabile di questo fenomeno la presenza di enzimi degradanti o irregolarità dell'apporto ematico nella sede di iniezione. In realtà si è osservato che l'aprotinina, un inibitore enzimatico dimostratosi a volte utile, mescolato all'insulina, nel superare questo problema, è in grado anche di aumentare il flusso ematico nella zona dove è iniettata.

La resistenza insulinica *a livello recettoriale* è probabilmente la più frequente, dato che in questo gruppo rientra quella riscontrata nei soggetti obesi in cui è probabilmente importante anche un *fattore postrecettoriale*. È noto che in questi soggetti il fabbisogno insulinico si riduce, fino ad annullarsi nei diabetici di tipo II, con un adeguato programma di riduzione ponderale. In rari casi, come nell'*acanthosis nigricans*, possono essere in gioco anticorpi contro il recettore insulinico o un grave difetto recettoriale.

5. *Difetti di rifrazione oculare*. – La rapida correzione dell'iperglicemia determina spesso, per un certo tempo, la comparsa di visione indistinta. Essa è dovuta a modificazioni del grado di curvatura e di imbibizione dei mezzi diottrici dell'occhio in rapporto alla brusca variazione della osmolarità plasmatica. Regredisce solitamente in pochi giorni per cui è importante evitare la prescrizione di nuove lenti al paziente che lamenti tali disturbi.

Dieta

Nel diabetico in terapia insulinica i livelli insulinemici dipendono esclusivamente dalla farmacocinetica dell'ormone iniettato, per cui dev'essere l'assunzione degli alimenti che si adegua quanto più possibile all'andamento previsto della curva insulinemica. Nei pazienti che praticano terapia insulinica intensificata, la somministrazione di insulina pronta 1/2 h circa prima del pasto dovrebbe servire a mimare la situazione che si verifica nel normale. È chiaro, tuttavia, che la quantità di alimenti assunti con un singolo pasto deve essere strettamente regolata nell'ambito di un accurato frazionamento dell'apporto calorico giornaliero.

Il frazionamento dei pasti si configura così come il principio fondamentale della terapia dietetica del d. mellito in terapia insulinica. Nella maggior parte dei soggetti è consigliabile uno schema a 6 pasti, con il 70% circa delle calorie suddivise nei tre principali (20, 30 e 20% rispettivamente per colazione pranzo e cena) e il restante 30% in parti uguali in 3 spuntini da praticare a metà mattinata, a metà pomeriggio e prima del riposo notturno.

L'apporto calorico giornaliero nell'individuo normopeso dovrebbe essere di circa 35 kcal/kg di peso corporeo ideale, con eventuali aggiustamenti in rapporto all'attività fisica svolta dal singolo soggetto. Riduzioni o aumenti delle calorie totali debbono pure essere previsti in soggetti in sovrappeso o, rispettivamente, in sottopeso o in fase di crescita e in gravidanza. Un notevole dibattito è tuttora in corso sulla percentuale delle calorie da attribuire ai singoli nutrienti. La maggior parte dei diabetologi è tuttavia concorde nel consigliare attualmente una percentuale di carboidrati corrispondente al 50-60% delle calorie, mentre le calorie dei grassi non dovrebbero superare il 25-30%. L'apporto giornaliero di colesterolo dovrebbe essere inferiore a 250-300 mg al dì, favorendo i grassi polinsaturi per il loro minore potenziale aterogeno. Il restante 10-15% dell'apporto calorico giornaliero è costituito da proteine in parte di origine animale, per garantire l'apporto di aminoacidi essenziali, in parte di origine vegetale. Una percentuale maggiore va riservata ai soggetti in fase di crescita o in corso di gravidanza, mentre l'apporto proteico va ridotto in presenza di insufficienza renale.

L'apporto di glicidi nel paziente diabetico deve essere soddisfatto quasi esclusivamente da carboidrati complessi, riducendo l'uso di mono- e disaccaridi (glicoso, fruttoso, saccaroso). Questa concezione risalente ai primordi della diabetologia era basata su studi eseguiti in cani resi diabetici tramite pancreasectomia in cui, mancando la secrezione pancreatica esocrina, l'ingestione di carboidrati complessi determinava un picco glicemico molto più attutito rispetto a quello provocato dall'ingestione di zuccheri semplici, che potevano essere assorbiti direttamente senza essere digeriti. Studi eseguiti di recente nell'uomo hanno, tuttavia, dimostrato che l'aumento della glicemia provocato da uno zucchero semplice aggiunto a un pasto contenente anche proteine, fibre, lipidi e carboidrati complessi è del tutto sovrapponibile a quello riscontrato quando lo stesso apporto calorico glicidico è dato da soli carboidrati complessi. Per tale motivo è consentito l'uso di zuccheri semplici per un quantitativo giornaliero pari al 10% circa della quota calorica totale in carboidrati (circa 20-25 g di zucchero), purché ingeriti insieme ad altri nutrienti.

Viene generalmente raccomandato un adeguato apporto di fibre alimentari, specie le idrosolubili, come il guar e le pectine, che abbondano in molti alimenti di origine vegetale come legumi, ortaggi e frutta. Oltre che favorire la normale funzione intestinale, le fibre svolgono nel diabetico l'importante ruolo di rallentare l'assorbimento degli altri nutrienti evitandone il brusco aumento dei livelli in circolo. Un apporto di fibre di 30-50 g al dì può risultare utile per gli effetti metabolici ed essere tollerato dal paziente senza inconvenienti di rilievo. Quantitativi giornalieri di fibre superiori ai 50 g, oltre che essere di difficile palatabilità, provocano generalmente meteorismo marcato e possibili carenze di minerali (calcio e oligoelementi).

Esercizio fisico

L'esercizio fisico svolto con regolarità ha un indubbio ruolo benefico sul sistema cardiovascolare, oltre ad avere effetti sul metabolismo glicidico che sono alquanto diversi nel soggetto normale e nel paziente diabetico. Nel diabetico il comportamento del metabolismo glicidico è diverso a seconda che il soggetto sia scompensato o compensato. Nel primo caso l'esercizio fisico può incrementare ulteriormente i livelli glicemici dato che le piccole quantità di insulina in circolo non consentono un'adeguata utilizzazione del glicoso da parte del muscolo e non inibiscono l'immissione in circolo di glicoso da parte del fegato.

Nel diabetico in buon compenso, al contrario, l'utilizzazione del glicoso da parte del muscolo è incrementata dall'insulina, i cui livelli inibiscono una sufficiente produzione epatica di glicoso. Si osserva quindi spesso ipoglicemia. Il paziente diabetico, quindi, specie se in terapia insulinica intensificata, deve essere istruito a ridurre alquanto la dose di insulina e, soprattutto, a incrementare l'apporto calorico subito prima di eseguire l'attività fisica, che va in ogni caso consigliata, specie se eseguita con regolarità, per i suoi effetti benefici sia metabolici che generali.

Terapia del diabete mellito di tipo II o non insulinodipendente (NIDDM)

Obiettivi della terapia

Gli obiettivi della terapia nei pazienti con d. mellito non insulinodipendente non differiscono sostanzialmente da quelli già osservati nei pazienti con d. insulinodipendente. Il riscontro, tuttavia, in questo gruppo, di soggetti di età avanzata (quindi spesso con altre patologie associate), obesi e con residua riserva insulinica consente di impostare in modo alquanto diverso la terapia antidiabetica.

La distinzione principale che può essere fatta nell'ambito dei pazienti con d. mellito non insulinodipendente è tra il gruppo degli *obesi* (80%) e quello dei *non obesi* (20%).

Nei diabetici *obesi* lo scopo principale della terapia è rappresentato dalla restrizione calorica e dal conseguente raggiungimento (anche attraverso un'adeguata pianificazione dell'attività fisica) del peso corporeo ideale. Ciò è sufficiente nella maggior parte dei casi, senza l'aggiunta di altri farmaci, a normalizzare il disordine metabolico. Sono infatti soggetti che conservano una secrezione insulinica quantitativamente sovrapponibile a quella dei normali. La presenza dell'obesità determina resistenza all'azione dell'insulina e il pancreas, a differenza di quello che si verifica negli obesi non diabetici, non riesce a far fronte per intero all'aumento delle richieste dell'ormone con conseguente carenza relativa dello stesso.

Anche nei diabetici non insulinodipendenti *non obesi* è possibile

ottenere un miglioramento dell'equilibrio glicemico mediante una migliore ripartizione dell'introito calorico, che deve adeguarsi a una maggiore attività fisica, dimostrando che, alla base di questo tipo di d., vi è sempre uno squilibrio tra consumo energetico e introduzione di calorie. Nella maggior parte dei casi di soggetti non in sovrappeso, tuttavia, come anche nei diabetici obesi che non riescano ad aderire in maniera stabile a un regime di dieta ipocalorica rimanendo in eccesso ponderale, si rende necessario il ricorso a farmaci che, oltre che dall'insulina, sono qui rappresentati dagli ipoglicemizzanti orali.

Dieta

Il principio fondamentale che regola le prescrizioni dietetiche nei diabetici non insulinodipendenti è quello del raggiungimento del peso corporeo ideale. Oltre alla correzione dell'iperglicemia, la riduzione del sovrappeso comporta un miglioramento dell'iperlipemia e dell'ipertensione, con conseguente riduzione del rischio cardiovascolare.

I regimi dietetici che hanno come obiettivo la riduzione dell'eccesso ponderale sono senz'altro numerosi, tutti accomunati dal principio di fornire un introito calorico inferiore alle spese energetiche. È in ogni caso essenziale assicurare un apporto bilanciato dei nutrienti fondamentali con una proporzione di glicidi, lipidi e protidi sovrapponibile a quella dei soggetti normali e a quella indicata nei diabetici insulinodipendenti. Anche in questo caso, l'ingestione di zuccheri semplici va limitata, specie nei pazienti ipertrigliceridemici, come va ridotta la percentuale di grassi saturi e di colesterolo. Alla stessa stregua va controindicato l'uso degli edulcoranti calorici (fruttoso, sorbitolo, etc.), a meno che non vengano accuratamente considerati nel computo delle calorie totali.

L'uso di bevande alcoliche può essere consentito a condizione che si tenga conto dell'apporto calorico da esse fornito (1 g di alcol equivale a circa 7 kcal) e che non sia presente ipertrigliceridemia. In ogni caso, come nei soggetti normali, la quantità giornaliera di alcol non deve superare i 50 g.

Un ruolo importante viene svolto dalle fibre alimentari, specie da quelle presenti in alimenti naturali, come legumi, frutta e verdura che, accentuando il senso di sazietà, facilitano l'accettazione di una dieta ipocalorica. Oltre a ciò le fibre idrosolubili (gomme, mucillagini, pectine) presenti in questi alimenti, formando un gel in presenza di acqua e accentuando la peristalsi intestinale, ostacolano l'azione degli enzimi digestivi con conseguente rallentamento e riduzione dell'assorbimento di glicidi e lipidi.

Esercizio fisico

Un'adeguata attività fisica viene consigliata principalmente perché è in grado di ridurre il rischio cardiovascolare, notevolmente aumentato in questi soggetti, riducendo i livelli di colesterolo LDL e aumentando quelli del colesterolo HDL. L'esercizio fisico, inoltre, può essere importante per coadiuvare l'effetto della dieta sulla riduzione ponderale. Per riuscire in questo intento, tuttavia, è necessario che il paziente che esegue esercizio fisico non riduca la normale attività quotidiana e non aumenti l'introito calorico. L'entità dell'esercizio fisico deve essere accuratamente individualizzata per evitare i rischi connessi con la presenza in questi pazienti di complicanze micro- e macroangiopatiche già sviluppate. Una particolare cautela deve essere posta nei pazienti con retinopatia, in cui sforzi isometrici possono produrre distacchi di retina, nei coronaropatici in cui può manifestarsi angina, infarto o morte improvvisa e nei pazienti con arteriopatia periferica in cui è frequente la comparsa di lesioni a livello delle estremità inferiori. È in ogni caso importante che l'esercizio fisico, anche se non intenso, venga eseguito in maniera continuativa.

Sulfoniluree

Le sulfoniluree sono composti che, somministrati per via orale, sono in grado di ridurre i livelli glicemici in pazienti con residua funzione betainsulare.

Dopo essere stati ingeriti, questi farmaci vengono rapidamente assorbiti, passano in circolo, dove si trovano in gran parte legati alle proteine plasmatiche, specie all'albumina, e vengono metabolizzati nel fegato per essere poi escreti a livello renale. Da un punto di vista clinico la principale differenza tra i diversi tipi di sulfoniluree è in rapporto alla durata d'azione e alla potenza relativa.

Sulla base di questi parametri si distinguono composti che possono essere somministrati una sola volta al giorno, da altri che devono essere somministrati in maniera frazionata. Si possono, inoltre, distinguere composti che vengono somministrati alla dose di 0,5-3 g al dì (di I generazione) da altri (di II generazione) la cui dose ottimale oscilla in genere tra i 5 e i 20 mg al dì (tab. VIII).

L'*indicazione* principale alla terapia con sulfoniluree si ha nei pazienti con d. mellito di tipo II che, nonostante la dieta e l'esercizio fisico, non riescano ad avere un miglioramento dei valori glicemici. Si verifica, tuttavia, spesso che questi farmaci vengano utilizzati in maniera inappropriata in soggetti che non seguono adeguatamente le prescrizioni dietetiche rimanendo al di sopra del loro peso ideale.

Il 15-30% dei pazienti che intraprendono il trattamento con sulfoniluree non mostra alcun miglioramento dei valori glicemici (fallimento primario). Ciò è spesso in relazione alla mancata aderenza

TAB. VIII. CARATTERISTICHE FARMACOLOGICHE DELLE SULFONILUREE

Nome	Metabolismo	Durata d'azione (ore)	Dose/*die* (mg)
I generazione			
Tolbutamide	Carbossilazione epatica; escrezione renale di metaboliti attivi	6-10	1000-3000
Acetoesamide	60% riduzione epatica a idrossiesamide (attiva) che è escreta dal rene	12-24	250-1250
Tolazamide	Epatico con escrezione renale dei metaboliti	12-18	100-750
Clorpropamide	Non metabolizzata, escrezione renale	24-72	100-500
Glimidina	Epatico con escrezione renale di metaboliti inattivi	4-8	500-2000
II generazione			
Glibenclamide	Epatico con escrezione renale di metaboliti poco attivi	10-24	2,5-20
Glipizide	Epatico con escrezione renale di metaboliti inattivi	3-8	2,5-20
Glisossepide	Epatico parziale (55%); escrezione renale	6-8	2-20
Glisolamide	Epatico; escrezione renale parziale (30%)	7	2-20
Glibornuride	Epatico con escrezione renale di metaboliti poco attivi	8-10	6-50
Gliclazide	Epatico con escrezione renale di metaboliti forse attivi	6-12	80-240
Gliquidone	Epatico con escrezione renale parziale (5%) di metaboliti inattivi	6-8	30-120

del paziente alla terapia o alle indicazioni riguardanti l'apporto calorico e l'esecuzione di attività fisica. Anche i soggetti che inizialmente hanno risposto alla terapia sulfonilureica possono presentare, dopo un periodo variabile di tempo, uno scarso controllo della glicemia (fallimento secondario). Questo fenomeno che, in soggetti che seguano le prescrizioni dietetiche e in assenza di eventi stressanti (infezioni, interventi chirurgici, etc.), è dovuto a un esaurimento funzionale progressivo della riserva pancreatica, si verifica con una frequenza del 5-10% l'anno, per cui dopo 5-10 anni solo una minoranza dei diabetici resta sensibile a questi farmaci. Il fallimento, sia primario che secondario, viene talvolta trattato sostituendo una sulfonilurea di I generazione con una di II generazione, anche se è alquanto raro che ciò risulti efficace. La terapia insulinica si impone qualora la glicemia non sia adeguatamente controllata con le sulfoniluree in soggetti che seguano scrupolosamente le indicazioni riguardanti la dieta e l'attività fisica. Al contrario, in soggetti che, dopo l'inizio della terapia sulfonilureica, mostrino un miglioramento notevole dei valori glicemici, può essere tentata una riduzione graduale della dose del farmaco fino alla sospensione, continuando la terapia con la sola dieta e l'esercizio fisico.

Le principali *controindicazioni* all'uso delle sulfoniluree sono rappresentate, oltre che dal d. di tipo I, dalla gravidanza e dall'allattamento (per il passaggio di questi farmaci attraverso la barriera fetoplacentare e nel latte), dalla presenza di gravi malattie epatiche e renali (per il ridotto e difficilmente prevedibile metabolismo del farmaco con possibilità di accumulo), nonché dal fallimento primario o secondario di altre sulfoniluree. Nei pazienti in terapia sulfonilureica che presentino uno stato infettivo grave, o debbano essere sottoposti a un intervento chirurgico in anestesia generale o che abbiano subito un trauma importante, è necessario il ricorso, anche temporaneo, alla terapia insulinica. Il trattamento sulfonilureico nei diabetici obesi è da considerare antifisiologico, dato che accentua una condizione già presente di iperinsulinismo.

Gli *effetti collaterali* delle sulfoniluree possono manifestarsi con eruzioni cutanee, disturbi gastrointestinali, alterazioni ematologiche o della funzionalità epatica. Essi sono generalmente rari e recedono con la sospensione della terapia. La clorpropamide e, in minor misura, la tolbutamide sono in grado di stimolare la secrezione di ormone antidiuretico (ADH) potendo aggravare uno stato di ritenzione idrica preesistente in pazienti con insufficienza cardiaca congestizia o con cirrosi epatica. La clorpropamide può avere in alcuni soggetti un effetto antabusesimile, caratterizzato da un brusco arrossamento del volto dopo assunzione di bevande alcoliche. Tuttavia, l'effetto collaterale più importante delle sulfoniluree è probabilmente l'*ipoglicemia* che non di rado, essendo questi farmaci utilizzati in soggetti anziani e con vasculopatia cerebrale, può manifestarsi con uno stato di coma o con segni neurologici focali che rendono difficile la diagnosi, a meno che non si esegua un dosaggio della glicemia o un'accurata anamnesi farmacologica. L'ipoglicemia è più frequente e più grave con le sulfoniluree a maggiore durata d'azione, che possono accumularsi nell'organismo, specie in soggetti con ridotta funzione epatica o renale. A volte può essere indotta dalla somministrazione concomitante di farmaci che, come i salicilati, i sulfamidici e i dicumarolici, competono con le sulfoniluree, specie quelle di I generazione, per il legame con l'albumina. Farmaci che, al contrario, stimolano gli enzimi lisosomali epatici, come i barbiturici e la rifampicina, possono ridurre l'effetto ipoglicemizzante delle sulfoniluree attraverso un aumento del loro catabolismo.

Biguanidi

Le biguanidi sono tuttora utilizzate, per lo più in associazione con le sulfoniluree, nella terapia del d. mellito di tipo II. In molti paesi esse sono state ritirate dal commercio per la relativa frequenza con cui si possono associare alla comparsa di acidosi lattica. I composti attualmente disponibili sono la metformina e la fenformina (tab. IX).

Dopo somministrazione orale le biguanidi sono rapidamente assorbite e passano nel plasma dove circolano libere, non legate alle proteine. L'emivita è di 1,5-4,5 h per la metformina e di 7-15 h per la fenformina. La metformina viene escreta attraverso il rene immodificata, mentre la fenformina subisce la stessa sorte dopo essere stata idrossilata e inattivata dal fegato. Tale idrossilazione

TAB. IX. CARATTERISTICHE FARMACOLOGICHE DELLE BIGUANIDI

Nome	Metabolismo	Durata d'azione (ore)	Dose/*die* (mg)
Metformina	Escrezione renale	1,5-4	1500-2000
Fenformina	Idrossilazione epatica, escrezione renale	7-15	50-100

epatica risulta variabile geneticamente da un soggetto all'altro, per cui, in diabetici con riduzione di tale processo, come anche in pazienti con insufficienza renale, si può avere un accumulo in circolo di questi farmaci con possibili effetti tossici da sovradosaggio.

Le biguanidi esplicano i loro effetti in soggetti con riserva insulinica endogena, anche se il loro meccanismo d'azione non è basato, come accade al contrario con le sulfoniluree, sulla liberazione di insulina. Esse agirebbero legandosi ai fosfolipidi delle membrane cellulari di cui modificano il potenziale alterandone le funzioni di trasporto. Le biguanidi aumentano a livello muscolare la captazione del glicoso e la glicolisi anaerobia, mentre inibiscono la gliconeogenesi epatica e renale. Tali effetti, che sembrano in parte dovuti a un aumento del numero e dell'affinità dei recettori tessutali per l'insulina, si manifestano solo nel diabetico iperglicemico, mentre sono assenti nel normale. Esse provocano anche anoressia e una riduzione dell'assorbimento intestinale dei nutrienti e, probabilmente per questo motivo, hanno effetto ipolipemizzante e di riduzione del peso corporeo.

L'*indicazione* principale all'impiego clinico delle biguanidi si ha nel d. di tipo II, in associazione alle sulfoniluree, in quei pazienti che, pur con un corretto regime dietetico e un'adeguata attività fisica, non mostrano un controllo glicemico soddisfacente. Nei diabetici gravemente obesi, inoltre, le biguanidi usate singolarmente possono facilitare, attraverso il loro effetto anoressizzante e la riduzione dell'assorbimento intestinale degli alimenti, il raggiungimento del peso ideale. Secondo alcuni AA., infine, le biguanidi possono essere impiegate associate all'insulina in caso di marcata insulinoresistenza.

Gli *effetti collaterali* delle biguanidi si manifestano, raramente, a livello cutaneo e gastroenterico. Il più grave è comunque rappresentato dalla possibile comparsa di *acidosi lattica*, favorita dall'uso di dosi elevate di questi farmaci o dalla difficoltà di smaltimento nei soggetti con insufficienza renale. Questa grave complicazione è molto più frequente con l'uso di fenformina che, oltre che diffondere maggiormente a livello delle membrane cellulari, può mostrare differenze individuali nel suo metabolismo epatico con conseguente accumulo nell'organismo. La comparsa di acidosi lattica dipende dall'attivazione, operata dalle biguanidi, della glicolisi anaerobia ed è facilitata dall'ipossia (da cause cardiache, circolatorie o respiratorie), dall'etilismo e dall'insufficienza epatica e renale, condizioni tutte che impediscono la metabolizzazione del lattato. In queste situazioni l'uso delle biguanidi è chiaramente controindicato.

Insulina

La terapia insulinica si impone nei diabetici di tipo II quando, per il progressivo esaurimento della secrezione pancreatica dell'ormone, la dieta, l'esercizio fisico e gli ipoglicemizzanti orali non sono più sufficienti da soli a garantire un buon controllo glicemico. In questi casi gli schemi terapeutici impiegati sono sovrapponibili a quelli già suggeriti per i pazienti con d. di tipo I, essendo generalmente utilizzata una terapia insulinica di tipo convenzionale. A volte, la terapia insulinica viene proposta in diabetici in notevole sovrappeso, in cui gli altri presidi terapeutici non siano riusciti a controllare l'iperglicemia. In questi casi

sono di solito già presenti elevati livelli insulinemici di base, anche se non sufficienti a vincere la resistenza insulinica provocata dall'obesità. Poiché la somministrazione di insulina esogena accentua l'iperinsulinismo favorendo un ulteriore incremento del peso corporeo e, probabilmente, l'aterogenesi, è più utile ribadire la necessità di un'adeguata dieta ipocalorica piuttosto che proporre la terapia insulinica.

Terapia della chetoacidosi

Obiettivi della terapia

La chetoacidosi può rappresentare l'esordio clinico di un d. mellito di tipo I (chetoacidosi inaugurale). In diabetici in terapia insulinica le cause più frequenti sono rappresentate dalla mancata somministrazione di una o più dosi di insulina, da infezioni o traumi intercorrenti, oppure da uno scarso controllo glicemico in rapporto a una non adeguata educazione del paziente.

I principali obiettivi da perseguire nella terapia della chetoacidosi sono, nell'ordine, la correzione dell'ipovolemia e degli squilibri elettrolitici, la correzione del disordine metabolico, e infine l'identificazione e il trattamento delle cause che hanno condotto alla chetoacidosi.

Correzione dell'ipovolemia

L'ipovolemia è la principale causa di morte nel paziente in chetoacidosi e la sua correzione deve iniziare prima possibile, subito dopo che è stata posta la diagnosi. Un'adeguata idratazione del paziente riesce da sola, anche attraverso la riduzione dei livelli degli ormoni controregolatori, a migliorare il livello glicemico, anche se l'insulina resta necessaria per la correzione dell'acidosi. Nell'adulto di taglia media il deficit di liquidi si aggira sui 3-5 l e generalmente nelle prime 1-2 h si somministrano 1-2 l di liquidi sotto forma di soluzione fisiologica (0,9% di NaCl). Il manifestarsi di ipernatriemia può richiedere la somministrazione di NaCl allo 0,45% o, dopo che la glicemia è scesa al di sotto dei 250-300 mg/dl, di soluzione glicosata al 5%.

Correzione delle alterazioni elettrolitiche

Nei pazienti con chetoacidosi il potassio corporeo totale è costantemente ridotto, pur essendo il potassio plasmatico quasi sempre aumentato a motivo della fuoriuscita dello ione dalle cellule provocata dall'acidosi. Quando l'insulina comincia a esercitare il suo effetto, si assiste a una caduta della kaliemia, che va adeguatamente corretta con la somministrazione di potassio insieme ai liquidi infusi. A meno che la potassiemia iniziale non sia normale o bassa, l'infusione di potassio viene iniziata dopo aver somministrato i primi 1-1,5 l di liquidi con la somministrazione di 20-40 mEq/h dello ione. Successivamente, la quantità di potassio infusa va adeguata ai livelli raggiunti dalla potassiemia.

Per quanto concerne la necessità di somministrare bicarbonati, si ritiene generalmente che essi vadano introdotti qualora il pH sia pari o inferiore a 7,1 e/o i bicarbonati siano inferiori a 5 mEq/l. L'acidosi marcata, infatti, è in grado di indurre vasodilatazione periferica e di ridurre l'inotropismo cardiaco determinando l'aggravarsi dell'ipotensione. La dose somministrata corrisponde generalmente a 40-50 mEq/l di liquidi infusi, continuando fino a che il pH non torni al di sopra di 7,2. Un eccesso di bicarbonati può portare ad alcalosi metabolica, dannosa perché può provocare la riduzione della cessione di ossigeno ai tessuti da parte dell'emoglobina nonché aggravamento di una eventuale ipokaliemia.

Insulina

Nei pazienti in chetoacidosi viene utilizzata insulina regolare iniettata o infusa per via e. v. Da alcuni anni, alla terapia con dosi elevate preferita in passato, si è sostituita la cosiddetta terapia con piccole dosi, che si è dimostrata ugualmente in grado di normalizzare la glicemia senza indurre pericolose ipoglicemie. Solitamente, dopo un bolo iniziale di circa 0,1 U./kg si fa seguire un'infusione di 0,1 U./kg/h ottenuta aggiungendo 50 U. di insulina regolare a 500 ml di soluzione fisiologica. Dopo aver fatto passare alcuni millilitri di questa soluzione attraverso il tubo di deflusso per evitare l'adesione delle molecole dell'ormone alle pareti dello stesso, si infondono circa XX gtt/min della soluzione (corrispondenti a 6 U./h di insulina) per un individuo di taglia media. La mancata riduzione dei livelli glicemici con questa dose è indice di resistenza all'azione insulinica, spesso in rapporto al persistere dello stato di disidratazione. In alternativa, possono essere in gioco altre cause di resistenza insulinica, ad es. di natura anticorpale, che vanno corrette aumentando la quantità di insulina infusa (ad es.: 0,2-0,3 U./kg/h). Allorché la glicemia scende a valori di 250-300 mg/dl, la velocità di infusione dell'insulina va ridotta a 0,03-0,05 U./kg/h (2-3 U./h per un individuo di taglia media) con contemporanea infusione di soluzione di glicoso al 5%.

Terapia dello stato iperosmolare non chetosico

In questa condizione la reidratazione riveste un ruolo ancora più importante di quello già descritto nella chetoacidosi. Il deficit di liquidi può raggiungere 10 l o più, mentre i livelli del sodio plasmatico, generalmente elevati, possono a volte essere anche normali o bassi, in rapporto al passaggio di acqua al di fuori delle cellule, provocato dall'iperglicemia. Si somministrano fluidi sotto forma di soluzione salina isotonica (0,9% NaCl) o ipotonica (0,45% NaCl) con l'obiettivo di infondere circa metà dei liquidi persi dall'organismo in un tempo di 6 h. L'insulina svolge, anche in questo caso, un ruolo importante e va somministrata con le stesse modalità già osservate per la chetoacidosi. La prognosi, in questi soggetti, è generalmente peggiore, sia perché sono spesso anziani, sia per la frequente comparsa di infezioni.

Sviluppi futuri

Sebbene negli ultimi anni siano stati compiuti progressi notevoli nella conoscenza della patogenesi e nella terapia del d. mellito, gli sforzi attuali sono rivolti a due obiettivi, la prevenzione e la guarigione completa della malattia, che tuttora sembrano lontani dall'essere raggiunti.

Per quanto riguarda il primo di questi obiettivi, l'ipotesi che una componente autoimmunitaria possa essere importante sia nell'animale da esperimento che nell'uomo e l'osservazione che la terapia immunosoppressiva è in grado di ritardare la comparsa del d. mellito in animali con tendenza genetica alla malattia, hanno indotto alcuni ricercatori ad attuare tale terapia nell'uomo. Sebbene i risultati iniziali siano apparsi talora incoraggianti, tale approccio va ritenuto esclusivamente sperimentale. Il beneficio ottenuto è generalmente transitorio e, inoltre, non sono ancora del tutto noti i possibili effetti collaterali a lungo termine dei farmaci impiegati.

L'obiettivo della cura della malattia è stato perseguito con il *trapianto segmentario di pancreas*. Questa tecnica richiede l'uso di una terapia immunosoppressiva, per cui, tenuto anche conto che il d. può essere controllato agevolmente con terapia insulinica, tale tipo di trapianto diventa proponibile solo in soggetti che debbano praticare terapia immunosoppressiva per altre ragioni (ad es., per trapianto renale). Più promettente sembra essere il *trapianto di insule*. In questo caso la risposta immunitaria evocata non è dovuta al tessuto endocrino, ma a cellule contaminanti, la

cui eliminazione potrebbe evitare l'uso di terapie immunosoppressive. Uno dei problemi è rappresentato dalla disponibilità di quantità sufficienti di insule. A ciò si potrà ovviare, probabilmente, solo se si riuscirà a coltivare le cellule beta delle insule umane isolate o, in alternativa, a utilizzare insule eterologhe (di origine animale) protette dall'assalto immunitario, ad es., con la microincapsulazione (ad es., con polimeri di polialginato di lisina). Restano sempre, tuttavia, dubbi sul destino del pancreas o delle insule trapiantate una volta esposti allo stesso ambiente bioumorale che ha prodotto inizialmente la malattia. In realtà si è visto che diabetici che ricevevano trapianti di pancreas da gemelli omozigoti manifestavano nuovamente la malattia se non veniva praticata terapia immunosoppressiva a testimonianza che, una volta innestato, il meccanismo autoimmunitario che conduce alla distruzione delle cellule beta nel d. di tipo I continua ad agire in modo indefinito.

Bibliografia

AMA Division of Drugs, *Agents Used to Regulate Blood Glucose*, in *AMA Drug Evaluations*, 1983, American Medical Association Ed., Saunders, Philadelphia, p. 1023.

American Diabetes Association, *Nutritional Recommendations and Principles for Individuals with Diabetes Mellitus*, 1986, in *Diabetes Care*, 1987, **10**, 126.

Brunetti P., Santeusanio F., *Malattie del ricambio glicidico*, in Larizza P. ed., *Manuale di medicina interna*, 1979, Piccin, Padova, p. 613.

Larner J., *Insulin and Oral Hypoglycemic Drugs*, in *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 1985, Macmillan, New York, p. 1490.

Levin E. M., *Diabetes Mellitus in Adults*, in Rakel R. E. ed., *Conn's Current Therapy 1987*, 1987, Saunders, Philadelphia, p. 436.

National Institutes of Health, *Consensus Development Conference on Diet and Exercise in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus*, in *Diabetes Care*, 1987, **10**, 639.

Tamborlane W. V., Davis P. B., *Diabetes Mellitus in Children and Adolescents*, in Rakel R. E. ed., *Conn's Current Therapy 1987*, 1987, Saunders, Philadelphia, p. 443.

Unger R. H., Foster D. W., *Diabetes Mellitus*, in Wilson J. D., Foster D. W. eds., *Williams Textbook of Endocrinology*, 1985, Saunders, Philadelphia, p. 1018.

PIETRO COMPAGNUCCI,
M. GIULIA CARTECHINI E FAUSTO SANTEUSANIO

DIABETE INFANTILE E GIOVANILE (IV, 2367)

Introduzione

Il d. infantogiovanile (DIG), considerando come tale quello che esordisce prima dei 15 anni di età, è per definizione chetoacidogeno, magro, instabile, insulinoprivo, e pertanto insulinodipendente nella terapia. Queste caratteristiche, distinguendolo nettamente dal d. dell'adulto, lo fanno identificare con il d. tipo I o insulinodipendente (IDDM: *Insulin Dependent Diabetes Mellitus*) della più recente classificazione sancita dalla WHO (v. anche sopra, col. 2113).

Le ricerche dell'ultimo decennio hanno inoltre evidenziato nell'etiopatogenesi del d. tipo I l'intervento di fattori genetici, quali la maggiore frequenza rispetto alla popolazione normale di alcuni antigeni del sistema di istocompatibilità (HLA) e, specie all'esordio della malattia, di fenomeni immunitari, di natura sia umorale che cellulomediata.

Un altro carattere che, secondo l'attuale corrente di opinioni, distingue il DIG dal d. dell'adulto, è rappresentato dalla scarsa incidenza di precedenti familiari.

C'è tuttavia da osservare che ciò è vero solo se si fa stretto riferimento al d. tipo I.

Epidemiologia

In Italia l'incidenza del d. manifesto viene calcolata intorno al 5% della popolazione generale; non esiste per il DIG un preciso censimento, se si esclude l'indagine svolta nel '59-'60 da Ferraro e Serio tra gli assistiti INAM, in base alla quale gli individui da 0 a 20 anni affetti da d. rappresentavano il 2,2% di tutta la popolazione diabetica. In altri paesi europei è stata riscontrata una frequenza del DIG rispetto ala popolazione generale dello 0,14% in Inghilterra e dello 0,13% in Svezia. Negli U.S.A., secondo la White, il DIG rappresenta il 5-8% di tutto il d. che a sua volta incide per il 5% sulla popolazione generale.

In base a questi dati statistici il numero dei bambini e ragazzi diabetici in Italia dovrebbe oscillare dai 60.000 ai 125.000, ma in realtà riteniamo che queste cifre debbano essere ridotte, probabilmente per il fatto che, per ritardo della diagnosi o perché questa non viene addirittura formulata, molti bambini diabetici muoiono ancora per coma, particolarmente all'esordio della malattia.

Ma qualunque sia la reale incidenza del DIG nel nostro paese vi sono fondate ragioni per ritenere che *il numero dei bambini e ragazzi diabetici debba sensibilmente aumentare* in futuro.

Il DIG si può manifestare in tutte le età, anche nei primi mesi di vita, ma la sua incidenza massima corrisponde al periodo prepubere-pubere, in cui l'aumentata increzione di ormoni ipofisari e corticosurrenalici ad azione anti-insulinica, agisce da fattore scatenante e rivelatore di una turba metabolica esistente forse allo stato latente, o comunque di una meiopragia pancreatica su base genetica.

Esiste poi un'incidenza stagionale del DIG, con picchi di massima frequenza in autunno e nei primi mesi invernali, le cui cause, non ancora del tutto chiarite, sono state volta a volta individuate nello stress emotivo e nella riduzione dell'attività fisica per la ripresa dell'impegno scolastico, in fattori di natura climatica e, secondo le osservazioni cliniche e sperimentali degli ultimi anni, nelle infezioni virali, in particolar modo quelle da coxsackie B1-B6 (ma soprattutto B4) e da retrovirus (Bottazzo).

Quadro clinico

A differenza di quanto avviene nell'adulto, nel bambino la fase preclinica di d. latente o ridotta tolleranza al glicoso (IGT: *Impaired Glucose Tolerance*) è generalmente di così breve durata da sfuggire all'osservazione del medico (tab. X). Il DIG, pertanto, esordisce di regola con sintomatologia rapidamente ingravescente, che, se non riconosciuta e tempestivamente trattata, sfocia in breve tempo in un grave scompenso chetoacidotico fino al coma profondo e irreversibile.

La rapidità e la progressione dei sintomi sono tanto maggiori quanto più piccolo è il bambino, e nei primi anni di

TAB. X. CARATTERISTICHE DEL DIABETE MELLITO

Nel bambino	Nell'adulto
Diabete magro tipo I	Diabete grasso tipo II
Esordio brusco, talvolta coma acidotico rivelatore in rapporto a malattia infettiva (1ª infanzia)	Esordio a decorso lento, spesso asintomatico per lungo tempo (diabete *iceberg*)
Chetoacidosi con rapida evoluzione verso il coma se la diagnosi è tardiva	Scarsa tendenza alla chetosi
Riduzione o assenza di insulina nel plasma per lesioni β-cellulari. Diabete insulinoprivo	Presenza di insulina nel plasma talvolta in quantità superiore alla norma per resistenze periferiche all'azione insulinica
Insulinodipendenza	Curabile con dieta e antidiabetici orali
Gravi problemi emotivi e psicosociali	Problemi non gravi
Instabilità del ciclo glicemico circadiano con facili scompensi metabolici	Stabilità del ciclo glicemico
Particolari caratteristiche immunologiche e immunogenetiche	Non particolari caratteristiche

vita la manifestazione inaugurale del d. può essere proprio il coma acidotico, spesso in occasione di una malattia infettiva.

Più raramente si osservano casi (che a nostro avviso non dovrebbero superare l'1-2% di tutta la popolazione diabetica infantile) in cui la sintomatologia esordisce subdolamente, e in maniera più simile a quella dell'adulto, con scarsa tendenza alla chetosi e senza evidenti manifestazioni cliniche; in questi soggetti la scoperta della glicosuria è spesso puramente occasionale, oppure essa viene messa in evidenza nel corso di indagini svolte in bambini con ereditarietà diabetica.

Queste forme non vanno tuttavia confuse con quel particolare tipo di d. definito MODY (*Maturity Onset Diabetes of the Young*) dagli AA. di lingua inglese (che peraltro non figura affatto nella vasta casistica raccolta in un trentennio di attività del nostro Servizio), che presenta precise caratteristiche cliniche e genetiche, essendo sempre lieve, non insulinodipendente, senza microangiopatia, a ereditarietà dominante e non associato con alcuna caratteristica distribuzione dell'assetto degli antigeni genetici del sistema HLA (v. anche sopra, col. 2119).

La sintomatologia e il quadro clinico del DIG sono caratterizzati da poliuria, polidipsia, rapido dimagramento, mentre manca spesso la polifagia poiché la chetoacidosi cui il bambino va rapidamente incontro è anoressizzante. Come abbiamo avuto modo di osservare in numerosi casi neodiagnosticati, la chetosi, eccezionalmente assente, è un sintomo spesso misconosciuto e sottovalutato dai medici generici e anche dai pediatri. Essa viene frequentemente interpretata e trattata come una banale intossicazione acetonemica, permettendone, o addirittura favorendone, con errati interventi terapeutici, la rapida progressione verso la chetoacidosi grave e il coma.

Un altro sintomo importante, primo a comparire, è la *nicturia* o la *ricomparsa dell'enuresi* dopo che il bambino aveva da tempo acquisito il controllo degli sfinteri.

Il suo rilievo deve pertanto indurre il medico a praticare immediati accertamenti di laboratorio al fine di diagnosticare in una fase ancora abbastanza precoce il disturbo metabolico, mentre accade spesso che questo importante sintomo venga sottovalutato o addirittura ignorato.

Etiopatogenesi

Al d. mellito tipo I o insulinodipendente (IDDM) viene ormai riconosciuta una specifica etiopatogenesi, legata alle sue caratteristiche immunogenetiche, che lo distinguono nettamente dal d. tipo II (v. anche: coll. 2119-2120).

La pressoché completa distruzione betacellulare che porta all'espressione clinica della malattia e che, secondo le più recenti vedute, si svolge nell'arco di un periodo di tempo di mesi o anni, è la risultante di fattori genetici, immunitari, ambientali.

La caratteristica genetica che conferisce la suscettibilità alla malattia è stata individuata nell'incidenza da 4 a 5 volte maggiore tra la popolazione diabetica rispetto a quella generale, di alcuni antigeni HLA di classe II, quali DR3, DR4, DP, DQ, essendo massimo il rischio per i soggetti eterozigoti DR3/DR4.

Si ritiene, tuttavia, che nel difetto genetico del d. tipo I siano coinvolti, oltre il cromosoma 6, i cui geni del *locus* D codificano i suddetti antigeni, altri cromosomi, quali: l'11, nel cui braccio corto è dislocato il gene che controlla la sintesi dell'insulina; il 14 e il 2, che codificano la sintesi delle immunoglobuline, rispettivamente per le catene pesanti (antigeni GM) e leggere (antigeni KM).

Il difetto genetico che conferisce il rischio di danno betacellulare si esprime, secondo l'attuale corrente di pensiero, come un'alterazione della risposta immunitaria, tanto da far ritenere il IDDM una malattia autoimmune.

Che nella sua patogenesi ci sia una componente immunologica determinante, è ormai ampiamente documentato dal rilievo di fenomeni immunitari, sia di natura umorale, quali anticorpi anti-insula citoplasmatici e di superficie e altri anticorpi organospecifici (anti-microsomi tiroidei, anti-surrene, anti-mucosa gastrica), sia di natura cellulomediata, quali un alterato rapporto tra i linfociti T *suppressor* e quelli T *helper*, per una patologica prevalenza di questi ultimi.

I linfociti T *helper*, stimolati dall'autoantigene, producono l'interleukina 2, un fattore che amplifica la risposta immune, sia aumentando gli anticorpi dell'immunità umorale, sia attivando le sottopopolazioni linfocitarie (linfociti T autoreattivi, T citotossici, cellule *killer*) contro l'antigene specifico espresso in superficie dalla cellula bersaglio (cellula β).

Quello che non è stato ancora del tutto chiarito è il meccanismo attraverso il quale il fenomeno autoimmune porta alla distruzione della cellula β; esistono prove cliniche e sperimentali che dimostrano come la cellula β, danneggiata da un fattore ambientale (virus), possa essere distrutta dal sistema immunitario attraverso il processo classico di svolgimento di una malattia autoimmune in cui i macrofagi hanno il ruolo di avviare il processo di autoaggressione.

Tuttavia, prove altrettanto numerose e convincenti stanno a dimostrare come il processo autoaggressivo possa partire dalla cellula β stessa, che, per un difetto geneticamente determinato, esprime in maniera aberrante sulla sua superficie le molecole D/DR la cui specifica funzione è quella di presentare gli antigeni.

La cellula β, presentando direttamente ai T *helper* il complesso antigenico di superficie, sarebbe, pertanto, essa stessa responsabile di avviare il processo autoimmune che porterebbe all'aggressione del pancreas endocrino e all'autodistruzione selettiva delle cellule produttrici di insulina.

L'aberrante espressione degli antigeni HLA di classe II (D/DR) sulla superficie betacellulare sembra richiedere l'intervento e l'azione di stimolo di un fattore ambientale, tuttavia non meglio identificato (interferone gamma?) e non necessariamente di natura virale.

Qualunque sia il meccanismo attraverso cui si avvia la reazione autoimmune è comunque determinante il concorso del fattore ambientale, che, secondo le vedute attuali, si identifica, se non in tutti i casi in una grande maggioranza di essi, nelle infezioni virali.

Gli agenti virali che con maggiore frequenza sono stati riconosciuti essere implicati nell'etiopatogenesi del IDDM sono agenti comuni come i coxsackie (soprattutto B4), quelli della parotite, della rosolia, dell'influenza, dell'epatite, i citomegalovirus, i retrovirus, che si è visto come possano invadere il tessuto insulare e provocare reazioni infiammatorie a livello della cellula β portandola alla sua distruzione (insulite).

Anche se esiste una minoranza di casi in cui l'aggressione virale si esprime in maniera acuta, i risultati delle varie ricerche, tra cui importanti quelle sulla rosolia congenita, sembrano ormai dimostrare che il processo di danneggiamento e distruzione betacellulare da parte dei virus si svolge nel corso di mesi o di anni attraverso attacchi ripetuti che ogni volta riaccendono il meccanismo autoimmune.

Questi dati si ricollegano suggestivamente con le osservazioni che dimostrano come i fenomeni di immunità umorale e cellulomediata si svolgano lentamente nel tempo e siano talora evidenziabili, specie nei soggetti a rischio per IDDM, anche molto tempo prima che la massa betacellulare funzionante si riduca in modo tale (meno del 10%) da dare la sintomatologia clinica.

C'è comunque da dire che la *noxa* patogena scatenante il processo di autoimmunità e distruzione betacellulare, qualunque essa sia, va certamente a colpire cellule β vulnerabili perché appartenenti a soggetti che hanno già iscritto nel loro codice genetico il rischio di contrarre il d.

Diagnosi

In fase conclamata di malattia diabetica, quando vengono riferiti i classici sintomi (polidipsia, poliuria, nicturia, enuresi, dimagramento, astenia), la diagnosi è più che evidente e il medico curante stesso può rapidamente confermare il sospetto diagnostico emergente dai dati anamnestici con il rilievo estemporaneo, mediante le strisce reattive rapide di facile uso e di ampia disponibilità, di iperglicemia, glicosuria e, nella grande maggioranza dei casi, di chetonuria.

In questa fase, non soltanto non è necessario eseguire

curve glicemiche da carico, ma esse sono anzi del tutto sconsigliabili per lo stimolo eccessivo che comporterebbero a carico di una massa betacellulare ridotta, già funzionante al massimo delle sue possibilità e pertanto suscettibile di un rapido e facile esaurimento.

La valutazione della tolleranza glicidica e della funzionalità betacellulare è necessaria, invece, in quei casi, molto più rari, in cui la sintomatologia è più sfumata per la presenza saltuaria e ricorrente di modiche iperglicemie basali e/o glicosurie di lieve entità, in quelle condizioni, cioè, di ridotta tolleranza al glicoso (IGT o d. latente secondo la vecchia dizione) in passato ritenute assai rare nel bambino, ma che, se ricercate su più vasta scala, specie nei soggetti a maggior rischio per IDDM, saranno presumibilmente, come la nostra e l'altrui esperienza sembrano dimostrare, più frequentemente individuabili.

Tuttavia, anche in queste condizioni, se si ottengono informazioni sufficienti dalla glicemia basale e dopo pasto standard con dosaggio dell'insulina e/o del C-peptide, dell'emoglobina glicosilata e della fruttosamina, sarà più prudente non eseguire prove più stimolanti per l'apparato insulare (test di tolleranza al glicoso per via orale: OGTT; test di tolleranza al glicoso per via endovenosa: IVGTT) che potrebbero far precipitare la situazione verso un d. francamente manifesto.

Bisogna notare che gli standard definiti nel 1979 dall'NDDG (National Diabetes Data Group) e approvati dall'OMS per la diagnosi di d. nel bambino (glicemia a digiuno > 140 mg% e dopo OGTT, valore a 2 h > 220 mg% unitamente al valore a 30 min e/o 60 min > 200 mg%), sono stati rivisti abbassando il valore della glicemia a digiuno da 140 mg% a un valore corrispondente a 4 DS al di sopra della media per l'età e il sesso (115 mg% secondo Drash) e definendo l'età pediatrica fino a 16 anni (o a 17 anni).

La diagnosi differenziale va posta nei riguardi della glicosuria renale da difetto enzimatico congenito, in cui il rilievo di livelli glicemici consensuali nei limiti della norma, sia basali che postprandiali, permette di escludere un d. insulinodipendente, non essendo generalmente necessaria in questi casi la valutazione della tolleranza glicidica e della funzionalità betacellulare dopo OGTT, IVGTT, arginina, etc.

Va ricordato che nel bambino di prima infanzia il d. frequentemente esordisce *d'emblée* con il coma per la più rapida progressione dello scompenso metabolico, facilitata sovente dal sopraggiungere di episodi tossinfettivi gastroenterici e delle prime vie aeree al tempo stesso causa scatenante e aggravante della chetoacidosi.

Sono pertanto molto frequenti le confusioni diagnostiche con tossicosi da gastroenterite acuta o meningoencefaliti, con pericolosi e spesso catastrofici ritardi del trattamento insulinico.

Decorso

Una volta dominato lo scompenso metabolico iniziale e stabilizzata la terapia insulinica, si avvia l'*iter* del trattamento a lungo termine del d.

In una certa percentuale di casi, che, a seconda dell'epoca di valutazione, rispetto all'esordio varia dal 20 al 50%, può instaurarsi una fase di remissione spontanea della malattia.

La fase di remissione, come è possibile dimostrare mediante dosaggio del peptide C basale e dopo stimolo (arginina, glucagone), è legata alla presenza di una funzionalità betacellulare residua di varia entità, che, in alcuni casi, può assicurare risposte incretorie assai vicine alla norma.

La possibilità che si instauri una remissione dipende, almeno in parte, dalla precocità della diagnosi e dalla tempestività e correttezza del trattamento insulinico, e lo dimostra la sua incidenza di gran lunga maggiore nei casi in cui si siano verificate le suddette condizioni e, viceversa, la sua quasi mancanza con scarsissima o assente capacità di risposta C-peptidemica agli stimoli incretori betacellulari nei soggetti in cui il d. è esordito con il coma (Campea *et al.*).

Concorrono tuttavia a determinare la remissione altri fattori, quali: l'età, essendo la remissione stessa meno frequente nella prima infanzia e in pubertà; la presenza di anticorpi anti-insulina esogena, che, in alcuni soggetti, sembrano comparire precocemente (Ludviggson) aumentando il fabbisogno insulinico e ostacolando così la remissione; il tipo di trattamento all'esordio. È stato infatti ormai dimostrato (Mirouze, Ludvigsson) che l'equilibrio metabolico ripristinato più rapidamente e in maniera più perfetta mediante terapia intensiva con pancreas artificiale permette, rispetto alla terapia tradizionale, di recuperare una maggiore funzionalità betacellulare.

Più recentemente si è potuta dimostrare la possibilità di indurre la remissione attuando, nelle fasi iniziali della malattia, una terapia immunosoppressiva mediante ciclosporina A (Chaussain *et al.*); i risultati ottenuti si dimostrano incoraggianti per il maggior numero di remissioni totali a 1 anno dall'esordio clinico della malattia (20-30% rispetto al 10-15% con il solo trattamento insulinico) e per la loro maggiore durata.

La remissione può essere totale, con sospensione della terapia insulinica, o parziale, definendo tale, secondo i criteri generalmente accettati, la condizione in cui il fabbisogno insulinico sia inferiore alle 0,5 U./*kg/die*. Sia nel primo che nel secondo caso, è ovviamente necessario che il metabolismo glicidico, valutato mediante criteri clinici e di laboratorio (glicemia, glicosuria, emoglobina glicosilata, fruttosamina), si mantenga entro limiti normali o pressoché tali.

La fase di remissione ha durata variabile, potendo oscillare da pochi mesi fino a 1-2 anni e, una volta esauritasi, si instaura, in maniera generalmente definitiva, un d. totale, che, tuttavia, sembra avere, in questi casi, caratteri di maggiore stabilità, con miglior controllo metabolico e, in prospettiva, secondo l'opinione di molti AA., con minore tendenza alle complicanze microangiopatiche o, quanto meno, a una loro minore gravità di espressione.

Prevenzione

Per il miglioramento della prognosi del DIG e per un'efficace prevenzione del coma, pediatri e medici generici dovranno essere sensibilizzati affinché la malattia venga riconosciuta ai primi sintomi, e soprattutto venga precocemente individuata la chetoacidosi diabetica.

Una diagnosi tempestiva significa, non soltanto evitare il coma, risparmiando gravi sofferenze al piccolo diabetico, ma anche permettere il ripristino, dopo lo scompenso inaugurale, di una residua attività betacellulare capace di indurre la fase di remissione e, secondo più recenti vedute, di influenzare favorevolmente l'ulteriore decorso della malattia fino a evitare, o quanto meno ritardare, la comparsa delle temibili complicanze microangiopatiche.

Ma, oltre che alla diagnosi precoce della malattia conclamata, la prevenzione deve essere indirizzata verso lo stesso d. nel periodo preclinico di latenza, che può essere individuato isolando i «soggetti a rischio» nell'ambito delle famiglie dei bambini diabetici (i fratelli in primo luogo), e nella popolazione generale, mediante la distribuzione nelle

TAB. XI. POSSIBILITÀ DI SVILUPPARE IL DIABETE TIPO I

(secondo Craig)

Se gemello monocoriale diabetico	1 : 2
Se entrambi i genitori diabetici*	1 : 4
Se un genitore diabetico*	1 : 15
Se un fratello diabetico	1 : 33
Se un fratello diabetico e HLA-identico	1 : 2

* Compreso diabete di tipo II

TAB. XII. RISCHIO RELATIVO PER L'HLA-DR
(secondo Schaller e Hansen)

Omozigoti	DR3/DR3	= 10
Omozigoti	DR4/DR4	= 16
Eterozigoti	DR3/DR4	= 33
Eterozigoti	DR3/x	= 3,3
Eterozigoti	DR4/x	= 6,4

scuole, collegi, fabbriche o altre comunità, di appositi questionari anamnestici computerizzabili del tipo di quelli in uso presso il nostro Servizio. Vengono attualmente considerati «soggetti a rischio» per il d. tipo I (in ordine decrescente di rischio) i portatori di anticorpi anti-insula (ICA), il gemello monozigote, i figli di genitori ambedue affetti, i fratelli di un diabetico tipo I, i soggetti con particolare assetto genetico del sistema HLA (in particolare gli eterozigoti DR3 e DR4), i figli di un genitore affetto da d. tipo I (Craig, Schaller e Hansen) (tabb. XI e XII).

Riteniamo inoltre che debbano essere considerati soggetti predisposti al d. tipo I anche gli appartenenti a quelle famiglie in cui incide pesantemente la patologia dismetabolica (d. tipo II, iper/dislipidemie, obesità) e/o vascolare (infarti, arteriosclerosi precoce, trombosi e *ictus* cerebrali, etc.).

In un nostro studio condotto presso il Servizio di diabetologia pediatrica (Università di Roma, La Sapienza), alcuni parametri, come dislipidemia e vasculopatie, sono risultati significativamente correlabili in una vasta casistica di pazienti diabetici di tipo I (Campea *et al.*), nei quali risultava anche all'indagine anamnestica mirata dei due nuclei familiari (cfr. il questionario) un'elevata incidenza rispetto ai controlli di malattie autoimmuni (tiroidite subacuta, *myasthenia gravis*, morbo celiaco, artrite reumatoide, lupus eritematoso, sclerosi multipla, etc.) e/o di poliendocrinopatie.

Selezionati in base ai questionari anamnestici i predisposti e i soggetti «a rischio», periodici dosaggi della HbA1c (emoglobina glicosilata) e della fruttosamina, accurate analisi di laboratorio per la dimostrazione di anticorpi anti-insula (ICA-CFICA-ICSA), anti-organospecifici (OSA) e anti-insulina (IAA), ricerche per lo studio dell'immunità cellulare (aumento di linfociti T attivati e T citotossici), per la definizione dell'assetto degli antigeni genetici del sistema HLA (DR3, DR4, DQ) e per l'esplorazione funzionale del pancreas endocrino (grado della risposta insulinica e/o C-peptidemica al carico e. v. di glicoso), permetteranno di stabilire con maggior precisione l'entità del rischio e di individuare più facilmente i soggetti che presentano diminuita tolleranza al glicoso (IGT), la cui progressione verso le più gravi manifestazioni del d. clinico può essere evitata o, quantomeno, ritardata agendo sui fattori ambientali scatenanti mediante un sano e ordinato regime alimentare e di vita, una ben dosata attività fisica e sportiva e soprattutto mediante vaccinazioni antivirali (influenza, parotite, morbillo, rosolia, etc.).

In prospettiva, sarà forse possibile allestire polivaccini contro i virus maggiormente incriminati di produrre lesioni delle insule pancreatiche, tra i quali anche un retrovirus isolato recentemente da Bottazzo *et al.* In modelli animali si sta sperimentando una vaccinazione con linee di cellule T autoreattive irradiate antigene-specifiche, trattamento già impiegato in un'altra malattia autoimmune, la sclerosi multipla (P. Colman e G. Eisenbarth).

Sulla componente autoimmune si sta tentando da più parti una terapia immunosoppressiva (plasmaferesi, cortisonici, azatioprina, nicotinamide). Secondo recenti ricerche multidisciplinari di AA. francesi (Bach, Feutren, Chaussain, Bougnères) i risultati migliori con l'immunoterapia si possono ottenere dall'uso prolungato di ciclosporina A somministrata a piccole dosi (da 6 a 10 mg/kg/*die*) e con riferimento a dosaggi ematici non superiori a 300 ng/ml, per evitarne la pericolosa tossicità soprattutto a carico del rene, per il quale la soglia è situata sui 400 ng/ml. Il periodo di osservazione massimo finora raggiunto con un rapporto costi/benefici ancora favorevole è, fino al nov. '87, di 24 mesi (Chaussain).

La sospensione del farmaco, al quale si deve la distruzione degli anticorpi autoimmuni, soprattutto cellulari (linfociti T attivati), provocherebbe la ripresa dei sintomi clinici e metabolici del d. (Chaussain).

Complicanze

Nel corso della malattia diabetica si possono osservare complicanze acute quali le *ipoglicemie* e gli incidenti di chetoacidosi. Le prime si possono verificare per eccesso di insulina, eccesso di attività fisica (specie se non compensato da un adeguato apporto di carboidrati), riduzione dei carboidrati della dieta, non equilibrata distribuzione degli orari e della composizione dei pasti in rapporto ai tempi d'azione dell'insulina, e anche, secondo la nostra esperienza, in diabetici ansiosi per situazioni emotive gradevoli o occupazioni liberatorie dall'ansia.

È da notare che nel bambino, oltre che con i più comuni sintomi (astenia, fame imperiosa, nausea, pallore, etc.), le ipoglicemie si possono manifestare (soprattutto con le insuline ritardo) con turbe del comportamento, variazioni dell'umore e della personalità, allucinazioni sensoriali, il che può indurre, da una parte, genitori e insegnanti a colpevolizzare a torto il ragazzo per il suo anomalo comportamento, dall'altra il medico a errori di diagnosi.

Altra caratteristica dell'ipoglicemia è quella di presentarsi con sintomatologia variabile da caso a caso, ma, nello stesso soggetto, sempre con manifestazioni analoghe e con la stessa successione di sintomi, tanto da permetterne un facile riconoscimento e l'immediato trattamento onde impedirne l'ulteriore evoluzione.

Gli *incidenti di chetoacidosi* possono verificarsi per insufficienza del dosaggio insulinico o addirittura perché la quotidiana iniezione non viene praticata affatto (come può capitare in adolescenti ribelli che rifiutano la malattia), per eccessi alimentari di glicidi e soprattutto di grassi, per malattie intercorrenti e specialmente per affezioni febbrili acute batteriche e virali.

Peculiare dell'età infantile è la chetoacidosi (per il coma chetoacidosico v. sotto col. 2164) che si determina per attivazione della neoglicogenesi da parte degli ormoni catabolici (glucagone, catecolamine, glicocorticoidi), in seguito a ipoglicemia. All'ipoglicemia chetotica del bambino diabetico concorrono sia il maggiore consumo di glicoso per la spiccata attività fisica, che la labilità delle riserve epatiche di glicogeno propria delle età pediatriche.

Prognosi

Secondo statistiche ormai vecchie, l'aspettativa di vita per un bambino diabetico è di circa il 75% della durata della vita media normale, ma questa percentuale sarà indubbiamente migliorata dall'aggiornamento dei dati forniti da nuove statistiche, basate sui risultati di metodiche terapeutiche più recenti.

Il metodo dell'autocontrollo del d., basato sull'educazione sanitaria, sulla stretta collaborazione medico-paziente e sulla responsabilizzazione precoce di ragazzi diabetici introdotto negli U.S.A. da Etzwiler nel 1962, da Belmonte in Canada nel 1967, da Lestradet in Francia (1968), da Orsini in Italia (1970), avendolo lui stesso rielaborato e adattato al regime di vita e alle abitudini alimentari dei bambini diabetici delle nostre regioni, ha rappresentato un vero salto di qualità nella terapia del DIG, a giudicare dai risultati finora conseguiti sia a breve che a medio e a lungo termine.

Per molti giovani diabetici si è trattato di una vera conquista di indipendenza, che li ha resi liberi di condurre una vita non dissimile dai non diabetici, di poter competere alla pari con i loro coetanei sani, di partecipare in piena autonomia a campeggi, viaggi e vacanze, anche lunghe, avendo acquisito la sicurezza di poter dominare da soli il d. in qualunque evenienza.

Grazie ai progressi della terapia si può dunque affermare con certezza che nel futuro dei bambini diabetici vi è oggi la possibilità di un loro pieno ricupero sociale come individui autosufficienti e produttivi. Potranno formarsi una famiglia e raggiungere l'età matura senza complicanze invalidanti, a eccezione di quei casi che, per una patologica labilità genetica del loro sistema vascolare, o per irriducibile masochistica avversione all'educazione sanitaria e alle regole dell'autocontrollo terapeutico, si espongono ai rischi di una microangiopatia precoce rapidamente evolvente.

Il mantenimento di un buon controllo metabolico nei soggetti già trattati e la diagnosi precoce nei casi nuovi, evitando il coma, che ricorre frequentemente nell'anamnesi dei soggetti con complicanze microvascolari precoci, sembra possano migliorare la prognosi a distanza della malattia.

L'incidenza del coma è fortemente diminuita nei paesi ad alto livello socioeconomico e culturale, mentre la mortalità per coma rimane tuttora elevata (> 30%) specie nei bambini di prima infanzia e negli ospedali a patologia mista non dotati di reparti specializzati (Unità metaboliche).

Terapia

Mentre nell'era preinsulinica la prognosi del DIG era del tutto infausta, 67 anni di terapia insulinica hanno ampiamente dimostrato che il bambino diabetico, se ben curato, può crescere e svilupparsi normalmente, raggiungere l'età adulta in ottime condizioni psicofisiche e avere una sopravvivenza che può giungere fino ai 3/4 della durata della vita media normale (Pyke *et al.*, 1968).

I fattori fondamentali sui quali si basa la terapia per raggiungere e mantenere un efficiente controllo clinico e biochimico della malattia diabetica nel bambino sono i seguenti: 1) insulina; 2) dieta; 3) regime di vita e attività fisica; 4) educazione medica e responsabilizzazione del paziente e della famiglia all'autogoverno terapeutico.

Un altro aspetto di crescente interesse che non dovrà essere trascurato nel programma terapeutico a lungo termine è rappresentato da una *corretta guida psicologica*, indispensabile per ottenere, nel corso dell'accrescimento, la normalità della maturazione affettiva. Occorre pertanto tutelare l'igiene mentale del piccolo diabetico nell'ambiente stesso in cui egli vive, cresce e si sviluppa (famiglia, scuola, ambienti sportivi, etc.) e dove avviene la formazione del carattere e della personalità (v. sotto: *educazione psicologica*).

Insulina

Tra le varie insuline del commercio trovano la migliore utilizzazione le insuline a ritardo intermedio, il più spesso miscelate con piccole dosi di insulina normale, ad azione rapida.

Le vecchie insuline estrattive, bovina o suina, sono state negli ultimi anni quasi completamente abbandonate e sostituite da insuline semisintetiche e biosintetiche cosiddette «umane» realizzate in laboratorio, sia mediante sostituzione nella formula di struttura dell'insulina suina dell'ultimo aminoacido della catena B (l'alanina con la treonina) rendendola così identica alla formula dell'insulina umana, sia mediante la tecnica del DNA ricombinante.

In commercio sono reperibili insuline umane altamente purificate ad azione rapida e a ritardo intermedio, prodotte sia dalla Ditta Lilly (Humulin R® rapida e Humulin I® a ritardo intermedio) che dalla Ditta Novo (Actrapid HM® e Monotard HM®) o meglio Protaphane HM® (non zincata).

Per quanto riguarda le dosi di insulina, se, nei casi recenti e ben regolati dal lato dietetico, può essere sufficiente una sola dose (semiritardata) iniettata al mattino 15 min prima della colazione, nei casi con molti anni di malattia quando si è definitivamente spenta ogni residua attività β-cellulare, sono necessarie almeno 2 dosi giornaliere (ore 8.00 e ore 20.00) se si vuole mantenere un effettivo controllo di tutto il ciclo glicemico nictemerale; viceversa le tre iniezioni quotidiane di insulina normale (rapida) di certo più fisiologica, a lungo andare non sono psicologicamente accettate dai piccoli diabetici e dalle famiglie. Inoltre si aumenta il rischio di lipodistrofia.

È bene ricordare che il bambino diabetico, per definizione *insulinodipendente*, non può vivere senza insulina. Occorre perciò evitare il grave quanto comune errore di omettere la dose abituale di insulina perché «non ha mangiato» o «ha avuto vomito» come spesso accade nel corso di affezioni febbrili intercorrenti. Lo stress della malattia infettiva tende ad aumentare la glicemia e richiede semmai aumento e non diminuzione della posologia insulinica (suddivisa eventualmente in 3 somministrazioni quotidiane).

1. *Inconvenienti della terapia insulinica.*

a) *Sindrome di Somogyi.* – La sindrome di Somogyi è la diretta conseguenza di un errato trattamento insulinico ed è caratterizzata dal ripetersi di ipoglicemie e iperglicemie reattive (rimbalzo iperglicemico o *effetto Somogyi*).

L'iperglicemia reattiva che si presenta spesso al mattino accompagnandosi ad acetonuria, se male interpretata porta il medico o il paziente stesso ad aumentare il dosaggio insulinico con il rischio di nuove e più gravi ipoglicemie, venendo così a crearsi e ad aggravarsi sempre più il circolo vizioso ipoglicemia-iperglicemia reattiva-superdosaggio insulinico.

b) *Lipodistrofia.* – È una complicanza che nel d. infantile si osserva con frequenza decisamente maggiore (44%) rispetto al d. dell'adulto (15%), interessando i due sessi in maniera pressoché indifferente (v. DIABETE MELLITO, IV, 2373).

2. *Fabbisogno insulinico.* – Nel calcolare il fabbisogno insulinico di un diabetico in età evolutiva occorre anzitutto tenere conto di 3 fattori fondamentali: la fase di malattia, la fase di crescita, l'attività fisica.

Nel periodo successivo allo scompenso iniziale del d. si assiste abbastanza spesso a una fase di remissione che si accompagna a una progressiva riduzione del fabbisogno insulinico, che, in qualche caso, consente la completa, seppure transitoria, sospensione del trattamento. Avvenuto nel corso di alcuni anni il completo esaurimento funzionale delle cellule β, documentabile dalla progressiva fino alla totale mancanza di risposta agli stimolanti β-cellulari (tolbutamide, glucagone, arginina, glicoso, etc.), il fabbisogno insulinico aumenta proporzionalmente all'incremento ponderale e all'incremento delle dimensioni corporee.

Ricerche longitudinali, svolte nel Centro antidiabetico della Clinica pediatrica dell'Università di Roma, hanno tuttavia dimostrato che non è soltanto il peso a condizionare le variazioni del fabbisogno insulinico durante l'età evolutiva del diabetico, ma soprattutto le alterne fasi della crescenza (*proceritas* e *turgor*), verosimilmente in rapporto al differente equilibrio ormonale che le caratterizza.

È risultato, infatti, che durante le fasi a prevalente crescita verticale, e soprattutto durante il periodo puberale (*proceritas secunda*) si verifica un forte aumento del fabbisogno insulinico, mentre durante le fasi a prevalente cre-

scita orizzontale (*turgor*) si osserva una evidente tendenza alla diminuzione e stabilizzazione della richiesta insulinica.

Si è osservato inoltre che tali variazioni del fabbisogno insulinico sono largamente indipendenti dall'età anagrafica, ma strettamente correlate all'età scheletrica assai più aderente alla velocità e al ritmo dell'accrescimento.

Ovviamente, nei tempi brevi le variazioni del fabbisogno insulinico sono condizionate da vari altri fattori più o meno contingenti, come l'attività fisica, le emozioni, le affezioni intercorrenti, il regime di vita, le stagioni, etc.

La conoscenza di questi fattori e la veduta prospettica del comportamento della richiesta insulinica nel corso dell'accrescimento possono consentire al medico di calcolare con sufficiente approssimazione il fabbisogno insulinico di ogni nuovo diabetico in età evolutiva, determinando il rapporto insulina/peso in base alla fase di crescita valutata sull'età ossea, dopo aver attentamente vagliato le suddette variabili che possono modificare i valori medi abituali.

Prescindendo dal periodo di fabbisogno minimo durante la fase di remissione transitoria, assai variabile e che può mancare se coincide con un periodo di crescita accelerata (pubertà), è stato calcolato che nel maschio il fabbisogno insulinico giornaliero oscilla tra 0,6-0,8 U./kg dal 5° all'8° anno di età ossea, tra 0,5-0,7 U./kg dall'8° al 13°, tra 1,10-1,60 U./kg dal 13° al 16°, tra 0,6-0,8 U./kg dal 16° al 20°.

Nella femmina, che fa vita più sedentaria e che, a parità di peso, presenta un minor sviluppo del sistema muscolare, tali valori vanno aumentati del 10-15%, tenendo inoltre presente che rispetto al maschio, la velocità di crescita è maggiore e che la pubertà è anticipata di 2 anni, iniziando a 11 anziché a 13 anni di età ossea.

Pertanto il periodo di *turgor secundus*, e cioè di una fase di crescita in cui il fabbisogno insulinico è relativamente basso e stabile, è assai più breve nella femmina, nella quale, poi, se la pubertà è molto anticipata, può addirittura mancare.

Attività fisica

L'esercizio muscolare comporta, com'è noto, un sensibile aumento dell'utilizzazione cellulare del glicoso; esso rappresenta pertanto un importante fattore terapeutico coadiuvante dell'insulina, sul quale ogni diabetico può contare quando vuole abbassare un'elevata glicosuria. Tale attività fisica deve essere tuttavia opportunamente regolata in rapporto agli orari dei pasti, alla composizione della dieta e soprattutto in rapporto alle caratteristiche d'azione dell'insulina usata.

Un cattivo uso dell'attività muscolare può provocare gravi reazioni ipoglicemiche, come tipicamente accade nel bambino che per tornare a casa dalla scuola deve compiere un lungo tragitto a piedi, ritardando inoltre l'orario del pasto.

A questo proposito va sottolineato che a ogni attività fisica extra, al di fuori, cioè, di quella abituale, va somministrato un supplemento di cibo, caloricamente proporzionato al dispendio energetico (tab. XIII) subito prima dell'inizio dell'esercizio muscolare. Naturalmente, per evitare dannose coercizioni psicologiche è soprattutto la regolazione dietetica e insulinica che deve adattarsi agli orari, abitudini e regime di vita del piccolo diabetico e non viceversa.

Dieta

Dieta calcolata e pesata, dieta libera con o senza esclusione di zucchero, dieta semilibera o liberale, il trattamento dietetico del d. infantile e giovanile si dibatte tuttora tra incertezze e polemiche.

Per i fautori delle diete libere, la coercizione a seguire rigidi schemi dietetici e aride tabelle di cifre nevrotizza il

TAB. XIII. DISPENDIO ENERGETICO PROPRIO DI CIASCUNA ATTIVITÀ (kcal/kg/h)

Secondo Joslin *et al.*		Secondo Lestradet	
Bicicletta	2,5	Bicicletta	2,5
Ballo	3,8	Ballo	3-5
Passeggiata a cavallo	1,4	Lavoro in casa	0,4
Galoppo	6,7	Stenodattilografia	1-1,5
Trotto, ping-pong	4,3	Guida in auto	1-1,5
Segare la legna	4,4	Marcia lenta	2
Marcia (4 km/h)	5,7	Marcia rapida	3-4
Marcia (3 km/h)	3,4	Lavoro pesante	6
Marcia (2 km/h)	2,0	Sport agonistico	6-10

bambino e a lungo andare lo porta a una destabilizzazione emotivometabolica con risultati del tutto opposti a quelli che si volevano conseguire.

D'altra parte, poiché i pasti alzano la glicemia e l'insulina l'abbassa, la maggiore, inevitabile e irregolare assunzione di glicidi da parte del bambino, posto a dieta libera, oltre a possibili deformazioni auxologiche, impedisce di mantenere nel tempo uno stabile equilibrio glicometabolico, fattore ritenuto sempre più determinante nella prevenzione delle temibili complicanze microvascolari.

Inoltre, un gran numero di lavori sperimentali e clinici ha ampiamente dimostrato che l'eccesso glicidico della dieta, e specialmente quello di glicidi a molecola semplice rapidamente assorbibili, oltre a innalzare la glicemia, porta anche a incremento delle varie frazioni lipidiche del plasma (trigliceridi, lipoproteine, NEFA, fosfolipidi e colesterolo), soprattutto in quei soggetti che costituzionalmente presentano ipertrigliceridemia del tipo cosiddetto «indotto dai carboidrati».

Questo aumento dei lipidi plasmatici, tanto più marcato quanto maggiore è l'insufficienza assoluta o relativa di insulina, non può, a lungo andare, essere sottovalutato dal punto di vista della prevenzione delle degenerazioni vascolari.

Ricerche sperimentali e cliniche di gruppi di studio multinazionali hanno, negli ultimi anni, evidenziato che l'eccessiva concentrazione di glicoso nel sangue del diabetico, stimolando l'aldosoreduttasi, enzima attivatore della via dei poliosi, produce forti quantità di sorbitolo che vanno a depositarsi nelle cellule di tessuti non dipendenti dall'insulina per il trasporto del glicoso, quali cristallino, retina, nervi periferici, endoteli vasali, papilla renale, e cioè proprio in quei tessuti dove hanno sede le principali complicazioni del d. Di conseguenza, vi è attualmente un gran fervore di studi per la ricerca di farmaci (non tossici) inibitori dell'aldosoreduttasi indicati come una potenziale, efficace possibilità di prevenzione dalle temibili lesioni vascolari e neurologiche dell'IDDM (R. J. Young).

Vi è da aggiungere, inoltre, che il concetto di dieta libera tende a rendere sempre più passivi il medico nell'insegnare e il malato nell'apprendere quelle elementari, ma indispensabili nozioni di dietetica, contribuendo a creare un'indisciplina alimentare difficilmente correggibile anche nell'età adulta. È proprio questa indisciplina che finisce per ostacolare un trattamento razionale della malattia.

Come conciliare allora le opposte tendenze tra fautori e detrattori della dieta libera e di quella pesata?

Da molti anni noi usiamo il *metodo delle liste di scambio*, derivato dall'*Exchange Listes System* dell'ADA (American Diabetes Association), che noi stessi abbiamo rielaborato e adattato alle abitudini alimentari dei bambini diabetici italiani.

TAB. XIV. ESEMPIO DI TABELLA DIETETICA CON DIETA CALCOLATA E PESATA

			Rapporto calorico ottimale tra			Rapporto di trasformazione*		
			carboidrati	proteine	grassi			
Bambino, età anni	$10^4/_{12}$					carboidrati (g 241,15)	× 1	241,15
Altezza cm	137					proteine (g 123,53)	× 0,58	71,64
Peso kg	32					grassi (g 74,85)	× 0,1	7,48
Peso ideale kg	34							
Quoziente energetico	67	in parti	—	—	—			
Proteine/kg	3,8	in kcal-%	48	21	31	produzione globale di glicoso (g)		320,27

Lista	Dieta base	Grammi per pasto (orario)					Totale nelle 24 h	Composizione alimenti (grammi)			kcal
		8	10	12	16	20		carboidrati	proteine	grassi	
E_2	Latte magro	300					300	(4,6) 13,8	(3,5) 10,5	(1,8) 5,4	(48) 144
A	Pane bianco	25	25	50	25	50	175	(57) 99.75	(7) 12,25	(0,2) 0,35	(265) 463,75
A	Pasta secca			70		20	90	(74) 66,6	(11,3) 10,17	(1,2) 1,08	(360) 324
A	Verdure (bieta)			200		200	400	(4) 16	(2,04) 8,16	(0,17) 0,68	(26) 104
B	Carne (bue magro)			150		150	300	(0)	(20,7) 62,1	(1,7) 5,1	(100) 300
C	Olio (di semi)			25		25	50	(0)	(0)	(100) 50	(910) 455
D_3	Formaggio (Bel Paese)				40		40	(0)	(21) 8,4	(26) 10,4	(323) 129,2
D_1	Prosciutto		40				40	(0)	(28) 11,2	(4,6) 1,84	(156) 62,4
A	Frutta (mele)			150	75	150	375	(12) 45	(0,2) 0,75	(0)	(49) 183,75
Carboidrati Lista A	Porzioni	2	1	7	$1^1/_2$	$4^1/_2$	16	241,15	123,53	74,85	2166
	Grammi	30	15	105	22,5	67,5	Totali 240	Carboidrati = 960 kcal			

Per calcolare la composizione in carboidrati, proteine e grassi e il valore calorico della dieta, basta moltiplicare i totali dei singoli alimenti per le cifre tra parentesi che indicano i valori percentuali. *I calcoli si riferiscono alla tabella dietetica esemplificata.

Questo metodo, se correttamente applicato, permette di raggiungere due obiettivi fondamentali della terapia.

1) Consentire al bambino una libera scelta su ampi elenchi di alimenti tra loro metabolicamente equivalenti, e pertanto intercambiabili.

2) Mantenere pressoché costante la composizione chimica della dieta, con il grande vantaggio di conoscere giorno per giorno la quantità di carboidrati e pertanto di glicoso che dopo ogni pasto viene assorbita nel sangue.

Poiché il controllo del ciclo glicemico dipende soprattutto dall'equilibrio tra l'effetto iperglicemizzante dei pasti e quello ipoglicemizzante dell'insulina, è ovvio che l'adattamento quotidiano delle dosi insuliniche e il controllo del d. ne saranno particolarmente avvantaggiati.

Dal punto di vista pratico, ci si comporta come segue.

Su alimenti di uso comune, bene accetti al bambino, viene costruita, anzitutto, una *dieta base*, che copra, ovviamente, il fabbisogno calorico e il dispendio energetico, assicurando, al tempo stesso, una crescita armonica. La dieta base viene poi aggiustata in modo che i carboidrati forniscano circa il 50% delle calorie totali, le proteine circa il 20%, i grassi circa il 30%. A fianco di ciascun alimento viene indicata la lista di appartenenza (tab. XIV).

Delle varie liste, la più importante è la lista A (carboidrati), dove sono stati raggruppati tutti gli alimenti dalla digestione dei quali deriva la massima parte del glicoso che viene assorbito nel sangue (tab. XV); questo consente di essere più tolleranti con le altre liste, che, come le carni o il pesce, producono, è vero, una certa quantità di glicoso, ma con un *turnover* assai lento, che non si riflette in maniera rilevante sulla glicemia.

Per ben comprendere il metodo delle liste di scambio occorre tener presenti alcuni concetti fondamentali.

1) *Porzione*: è quella quantità di alimento che, indipendentemente dal peso, contiene una *quota scambio*, fissata in 15 g per i carboidrati, 10 per le proteine e 5 per i grassi.

2) *Liste di scambio*: sono liste che raggruppano alimenti di composizione affine. Così, nella lista A sono riuniti tutti gli alimenti (farinacei, verdure e ortaggi, legumi, frutta) dalla digestione dei quali deriva la massima parte del glicoso che viene assorbito nel sangue.

3) *Quota scambio*: rappresenta la quantità stabilita di carboidrati, proteine o grassi contenuta in una qualunque porzione della propria lista di appartenenza.

4) *Equivalenza*: una porzione di alimento è considerata equivalente a un'altra quando contiene la stessa quota scambio. In tal modo, 200 g di carote equivalgono a 20 g di riso, o a 80 g di banana o a 70 g di fagioli perché tutte

TAB. XV. LISTA DELLE SOSTITUZIONI PER LA TABELLA DIETETICA DEL BAMBINO DIABETICO

LISTA A — QUOTE SCAMBIO PER CARBOIDRATI

Per ciascun alimento la quantità indicata corrisponde a una porzione; ogni porzione, indipendentemente dal peso, contiene una quota scambio di 15 g circa di carboidrati. Tutte le porzioni elencate possono essere scambiate tra loro.

Alimento			Alimento		
FARINACEI			Nespole	g	160
Biscotti di salute	g	20	Pere	»	130
Biscotti comuni	»	20	Pesche	»	90
Fiocchi d'avena	»	25	Pompelmo	»	300
Farina di grano	»	20	Prugne secche	»	25
Farina di mais	»	20	Susine	»	100
Fecola di patate	»	20	**VERDURE E ORTAGGI**		
Grissini	»	20	*Bieta*	g	400
Pane bianco	»	25	Broccoli	»	300
Pane scuro	»	30	Cavoli e cavolfiore	»	300
Pasta glutinata	»	25	Cavoli di Bruxelles	»	200
Pasta secca	»	20	Carciofi	»	200
Pasta all'uovo	»	20	Carote	»	200
Riso	»	20	Cicoria	»	450
Semolino	»	20	Cipolle di 1 anno	»	400
Tapioca	»	20	Cipolle nuove	»	300
FRUTTA			Funghi freschi	»	350
Albicocche	g	200	Funghi secchi	»	40
Ananas	»	150	Patate	»	100
Arance	»	200	Peperoni	»	350
Arance (*succo*)	»	120	Pomodori freschi	»	350
Banane	»	80	Rape	»	200
Castagne fresche	»	35	Spinaci	»	400
Cachi	»	80	Zucca gialla	»	450
Ciliege	»	160	**LEGUMI**		
Cocomero	»	500	Fagioli freschi	g	70
Fichi d'India	»	160	Fave fresche	»	350
Fragole	»	250	Piselli freschi	»	70
Lamponi	»	150	Ceci secchi	»	30
Mandaranci	»	120	Fagioli secchi	»	30
Mandarini	»	150	Fave secche	»	30
Mele	»	150	Lenticchie	»	30
Mele cotogne	»	230	Piselli secchi	»	30
Melograno	»	130	Lupini deamarizzati	»	200
Melone d'estate	»	200			
Melone d'inverno	»	300			

Le voci in corsivo si riferiscono agli alimenti indicati nella dieta base.
Tutti i pesi vanno interpretati come peso crudo, netto dagli scarti. La quantità di carboidrati contenuta nella frutta corrisponde a un grado intermedio di maturazione.

queste porzioni, indipendentemente dal peso, contengono la stessa quota scambio, che, come si è detto, è per i carboidrati di 15 g.

Per non gravare sulla psicologia del bambino con il pericolo che la dieta non venga poi applicata, in molti casi viene consegnata alla madre soltanto la lista dei carboidrati (lista A, tab. XV) assieme al numero delle porzioni da consumare nei vari pasti della giornata (tab. XVI) e per le quali viene richiesta la determinazione del peso.

Quando, dopo un po' di pratica, la madre avrà imparato a conoscere il *rapporto volume/peso* e cioè che a quel formato o a quella misura corrispondono i pesi desiderati, allora le porzioni potranno essere valutate a vista.

Per le altre liste (carni, pesce, latticini, uova, affettati, etc.) vengono dati soltanto consigli qualitativi di scelta (qualità di carni e di pesce, tagli magri, grassi vegetali) e di cottura (a scolare).

a) *Dieta di fibre*. – Studi clinici hanno dimostrato che le fibre idrosolubili, quali la pectina e anche la crusca, sono in

TAB. XVI. ESEMPIO DI TABELLA DIETETICA CON DIETA SEMICONTROLLATA

Età: $10^{4}/_{12}$ Peso: kg 32
Insulina:
ore 8.00 22 U. semiritardata (a ritardo intermedio)
ore 20.00 2 U. regolare (rapida) + 3 U. semiritardata

Orario dei pasti		8	10	12	16	20	Totale
Porzioni alimenti							
Lista A	n.	2	1	7	$1^1/_2$	$4^1/_2$	16
Carboidrati per pasto	g	30	15	105	22,5	67,5	240

LEGGERE ATTENTAMENTE

Dolciumi e zucchero devono essere esclusi.

Soltanto gli alimenti indicati nella acclusa lista (carboidrati) vanno pesati, tutti gli altri (carne, pesce, latticini, uova) possono essere consumati nella quantità desiderata.

Si consiglia tuttavia di limitare il più possibile i grassi animali, dando la preferenza ai grassi vegetali, in particolare olio di mais o d'arachide.

Si consiglia inoltre di non consumare più di 3 uova la settimana.

In presenza di acetone nelle urine tutti i grassi devono essere esclusi dalla dieta.

Cottura della carne e del pesce «a scolare» (griglia, spiedo, piastra scanalata, etc.).

grado di ridurre l'assorbimento dei carboidrati e di appiattire le curve glicemica e insulinemica postprandiali. Inoltre, le fibre alimentari riducono il colesterolo sierico, probabilmente per un'azione legata alla perdita di sali biliari e ad altri meccanismi non propriamente noti. Questi fenomeni hanno importanti conseguenze metaboliche e possono essere sfruttati convenientemente nei soggetti affetti da alterazioni del metabolismo glicidico e lipidico (D. J. A. Jenkins, A. L. Jenkins).

b) *Diete diversificate e computerizzate*. – Per evitare gli effetti controproducenti della monotonia dei pasti, che portano i ragazzi diabetici alla disobbedienza e alla ribellione, possono essere allestite, seguendo sempre il metodo degli scambi, diete settimanali diversificate ogni giorno e suddivise per classi omogenee di età, selezionate, non sull'età anagrafica, ma determinando, in base ai dati auxometrici e all'età scheletrica, l'età di sviluppo dei singoli pazienti.

Per ogni gruppo viene calcolato il fabbisogno calorico e costruite ogni giorno le rispettive diete diversificate, pur rimanendo costanti le calorie e la razione quotidiana dei carboidrati.

Le diete che vanno da 1200 a 2400 kcal vengono poi assegnate ai pazienti a seconda della loro appartenenza alle varie classi di età determinate come sopra detto.

Tale metodica si è rivelata particolarmente utile nei campi-scuola o in altre comunità di ragazzi diabetici (Orsini).

Le diete possono essere computerizzate semplificando ulteriormente il servizio.

c) *Regolazione dietetico-insulinica*. – Poiché la migliore omeostasi metabolica è quella che deriva dall'equilibrio tra l'effetto iperglicemizzante della dieta e quello ipoglicemizzante dell'insulina, ne consegue che ai periodi di maggior effetto insulinico dovranno corrispondere i pasti con maggiore concentrazione di carboidrati e viceversa. Per un'efficiente regolazione insulinica, grande importanza assume pertanto la distribuzione dei carboidrati nei vari pasti della giornata. Essa dovrà essere il più possibile adattata ai tempi e alle caratteristiche di azione del tipo d'insulina usata.

Da quanto si è detto, sembra pertanto più corretto e razionale applicare ai piccoli diabetici una regolazione die-

tetico-insulinica anziché la sola regolazione insulinica, come fanno i sostenitori della dieta libera.

L'osservanza di una dieta calcolata sembra poi più che mai opportuna in Italia, dove, soprattutto nelle regioni meridionali e insulari, assai diffusa è la tendenza a un'alimentazione squilibrata per eccesso di carboidrati e/o di grassi (Schwarz-Tiene, Pozza).

Come nel bambino sano, anche nel diabetico la dieta dovrà essere caloricamente sufficiente a coprire le richieste energetiche e a garantire uno sviluppo regolare e armonico; pertanto, più che su tabelle standard, dovrà essere calcolata sui dati auxometrici seguiti longitudinalmente. Come si è detto, il rapporto calorico ottimale tra carboidrati, proteine e grassi dovrà aggirarsi su 50-20-30 per i bambini che conducono vita più sedentaria e su 55-20-25 per i bambini che svolgono una maggiore attività fisica.

La quota dei grassi dovrà, in massima parte, essere rappresentata da grassi vegetali ad alto contenuto di acidi grassi mono- e polinsaturi (oli di semi).

Le proteine, come quelle contenute in pesci e carni magre, possono essere invece somministrate più liberamente, poiché la neoglicogenesi protidica, lenta e graduale, non produrrebbe importanti variazioni della glicemia.

Nel lattante diabetico, data l'estrema sensibilità all'insulina propria della prima infanzia, è bene mantenere 7 pasti entro i primi 3 mesi e almeno 5 fino ai 2 anni, onde evitare intervalli troppo lunghi e meglio stabilizzare la glicemia.

Nei bambini allevati artificialmente si darà, per le ragioni sopra esposte, la preferenza ai latti umanizzati con elevato rapporto tra acidi grassi insaturi e saturi.

Terapia a lungo termine

Metodi di controllo del diabete infantile e giovanile. – Dal punto di vista clinicoterapeutico, è bene ricordare che, oltre l'insulinodipendenza, vi è un altro fattore fondamentale che caratterizza il DIG di fronte all'adulto e che ne rende a volte veramente ardua la guida terapeutica, e cioè: l'*instabilità metabolica* (tab. XVII).

Questa tendenza alle ampie oscillazioni della glicemia, ai facili scompensi chetoacidotici e ipoglicemici, va certamente attribuita alle caratteristiche fisiopatologiche e di carattere e di comportamento proprie delle età pediatriche, come la facilità alle infezioni, la capricciosità dell'appetito, la variabilità dell'umore, l'irregolarità dell'attività fisica. Mentre l'adulto può agevolmente programmare la sua giornata e adeguarla alle esigenze dello schema di cura, il bambino conduce spesso un regime di vita disordinato e imprevedibile. La madre che ha iniettato la dose di insulina a ritardo intermedio alle 8 del mattino non sa quello che il suo bambino farà nel pomeriggio, se starà tutto il tempo disteso davanti alla televisione o andrà a giocare a pallone.

Inoltre, la facilità alle infezioni, la labilità del glicogeno epatico proprie dell'età infantile nonché la progressiva instabilità emotiva e metabolica legata alla malattia cronica sono altre frequenti cause di scompenso. Tutti questi fattori incidono pesantemente sull'equilibrio glicemico circadiano del piccolo diabetico.

Vengono nel seguito trattati i principali metodi da seguire per un adeguato controllo metabolico.

1. *Metodo della dose fissa di insulina*. – Il metodo della dose fissa di insulina regolata periodicamente dal medico e basata sulla presunzione che quella dose debba andar bene fino al prossimo controllo, che magari avviene dopo un mese, non può essere applicato con successo nel bambino, soggetto com'è ai facili scompensi metabolici.

A parte la stretta dipendenza del paziente dal medico e dal laboratorio e le negative implicazioni psicologiche a essa connesse, negli intervalli tra un controllo e l'altro possono accadere tali e tanti squilibri che, anche se non portano a scompensi metabolici acuti, non resteranno certamente senza effetto sulla prognosi a distanza della malattia. Mi riferisco alla retinonefroneuropatia diabetica che rappresenta oggi la causa più frequente di invalidità e di morte del giovane adulto diabetico che abbia contratto la malattia in età pediatrica.

2. *Microinfusori*. – Le minipompe a infusione continua di insulina, usate con successo nel d. dell'adulto, hanno finora avuto scarsa applicazione nell'età pediatrica, soprattutto per il rifiuto psicologico dei ragazzi diabetici, che non accettano di portare in permanenza appeso alla cintura un apparecchio che limita notevolmente le loro attività (sport, ballo, viaggi, etc.) facendoli sentire pesantemente dipendenti, oltre che dall'insulina, dalla pompa e dal servizio ospedaliero che li ha in cura per gli indispensabili periodici controlli.

3. *Stiloiniettore*. – Giunti all'età pubere e nelle varie fasi dell'adolescenza durante le quali i ragazzi desiderano sempre più uscire dalla tutela della famiglia e fare vita di gruppo con i loro coetanei non diabetici, può essere vantaggioso frazionare la dose giornaliera di insulina normale ad azione rapida iniettata 3 volte al giorno prima dei pasti (colazione, pranzo, cena) l'ultima delle quali miscelata con

TAB. XVII. CARATTERISTICHE PROPRIE DELLE ETÀ PEDIATRICHE CHE RENDONO DIFFICILE LA TERAPIA DEL DIABETE INFANTILE

A) **Fisiopatologiche e metaboliche**
1) facilità alle infezioni
2) scarsezza e labilità delle riserve epatiche di glicogeno
3) ipoglicemia chetotica
4) ipersensibilità all'insulina
5) facilità alla chetoacidosi e all'ipoglicemia con effetti Somogyi reattivi

B) **Di carattere e di comportamento**
1) irregolarità dell'attività fisica
2) capricciosità dell'appetito
3) variabilità dell'umore
4) frequente inosservanza della dieta e degli orari dei pasti
5) difficoltà a programmare un regime di vita regolare e costante
6) problemi emozionali della famiglia e in rapporto all'ambiente (scuola, gruppo dei coetanei, centri sportivi) responsabili di nevrosi e di instabilità emotivometabolica

Fig. 1. Stiloiniettore Novo-Pen®. Per la spiegazione vedi testo. (*Per gentile concessione della ditta Novo*).

insulina a ritardo intermedio necessaria per il controllo glicemico durante la notte fino al mattino successivo.

Per realizzare questo programma si presta egregiamente la Novo-Pen®, uno stiloiniettore di recente introdotto nella pratica terapeutica (fig. 1).

Esso ha l'apparenza di una stilografica in cui la penna è sostituita da un ago del tutto indolore in quanto affilato ai lati e alla punta e che punge direttamente la cute del paziente, mentre le comuni siringhe devono perforare la spessa gomma dei flaconi di insulina (di 2 flaconi, facendo le miscele abituali di insulina rapida e ritardata) per poi iniettare con l'ago a volte spuntato e con maggior dolore le dosi di insulina.

Quest'ultima è contenuta in una cartuccia situata all'interno della penna, contenente insulina a struttura umana alla concentrazione di 100 U./ml. A ogni pressione del pulsante posto alla estremità superiore della penna vengono erogate 2 unità di insulina normale ad azione rapida certamente più fisiologica delle insuline ritardate.

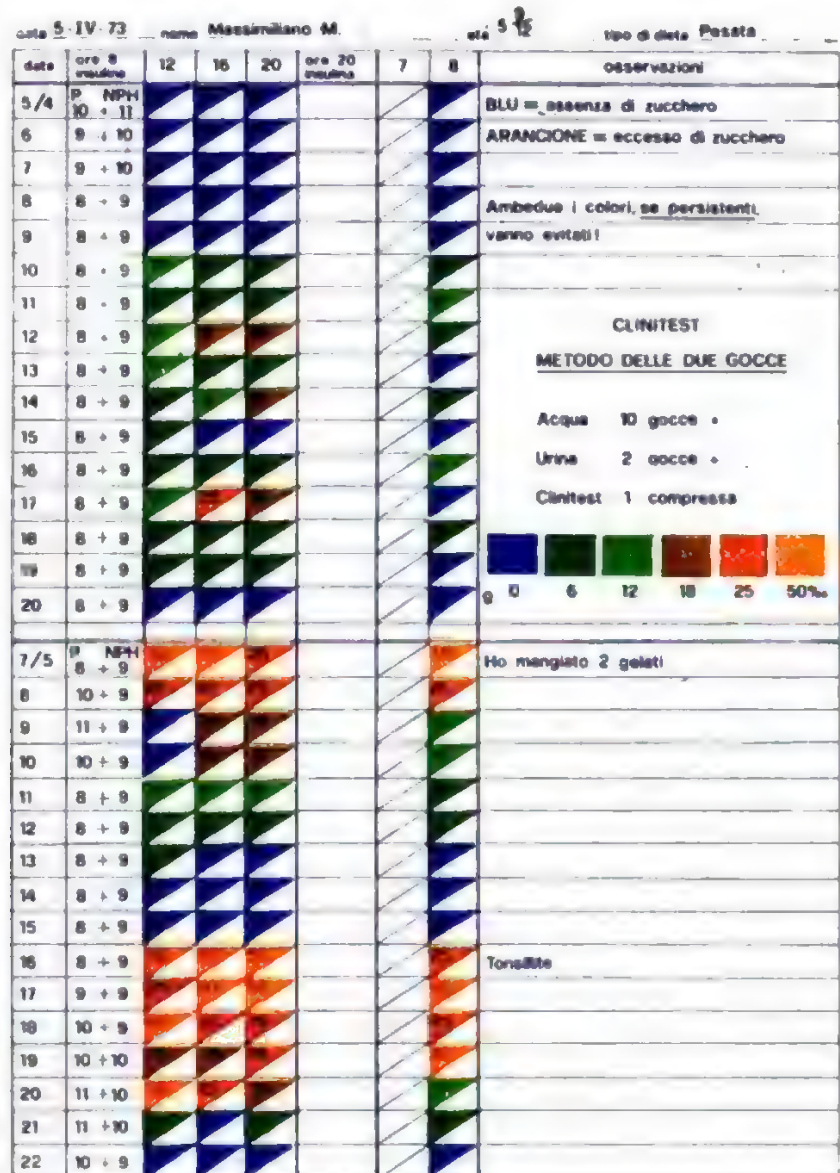
Pregio non trascurabile, l'esclusione di bolle d'aria e a parità di dosi il minore volume di liquido con risparmio dell'integrità dei tessuti. Durante la notte si avrà cura di conservare in frigo la penna (2-8 °C), che essendo rivestita da materiale isolante manterrà il giorno dopo l'insulina alla giusta temperatura.

4. *Metodo dell'insulina a dosi variabili autoregolate (autogestione terapeutica del diabete).* – Data l'estrema labilità metabolica del DIG, caratterizzato, come s'è detto, da frequenti scompensi chetoacidotici e ipoglicemici, l'autogestione terapeutica rappresenta, a nostro avviso, il solo metodo oggi disponibile che consenta al paziente bene addestrato di stabilizzare i livelli glicemici e di ottenere a lungo termine soddisfacenti risultati, prevenendo l'insorgenza delle temibili complicanze microvascolari o minimizzandone l'evoluzione.

Il metodo consiste essenzialmente nell'insegnare alla madre, o direttamente al paziente, se ne ha l'età, tutte quelle nozioni teoriche e pratiche che sono loro necessarie per conoscere la natura biologica del d. e imparare a gestire da soli la cura. Da ignaro e sprovveduto, il paziente (o i fami-

data 5-IV-73 nome Massimiliano M. età 5 9/12 tipo di dieta Pesata

data	ore 8 insulina	12	16	20	ore 20 insulina	7	8	osservazioni
5/4	P NPH 10 + 11							BLU = assenza di zucchero
6	9 + 10							ARANCIONE = eccesso di zucchero
7	9 + 10							
8	8 + 9							Ambedue i colori, se persistenti,
9	8 + 9							vanno evitati!
10	8 + 9							
11	8 + 9							
12	8 + 9							CLINITEST
13	8 + 9							METODO DELLE DUE GOCCE
14	8 + 9							
15	8 + 9							Acqua 10 gocce +
16	8 + 9							Urina 2 gocce +
17	8 + 9							Clinitest 1 compressa
18	8 + 9							
[illegible]	8 + 9							
20	8 + 9							g 0 6 12 18 25 50‰
7/5	P NPH 8 + 9							Ho mangiato 2 gelati
8	10 + 9							
9	11 + 9							
10	10 + 9							
11	8 + 9							
12	8 + 9							
13	8 + 9							
14	8 + 9							
15	8 + 9							
16	8 + 9							Tonsillite
17	9 + 9							
18	10 + 9							
19	10 + 10							
20	11 + 10							
21	11 + 10							
22	10 + 9							

Fig. 2. Diario di bambino diabetico autoregolato. L'andamento dei colori permette di variare tempestivamente il dosaggio insulinico e di prevenire gli scompensi metabolici. Il bambino era controllato (1973) per le 24 h con una singola dose di insulina composta da miscela di insulina ad azione pronta (P.) e insulina a ritardo intermedio (NPH: *Neutral Protamine Hagedorn*).

liari) deve essere a poco a poco trasformato in un attivo e consapevole collaboratore che non dovrà più, come in passato, brancolare nel buio e subire il d. con fatalistica rassegnazione, ma sarà invece in grado di dominarlo da solo avendo raggiunto capacità e autonomia nella conduzione quotidiana della cura. La consapevolezza di poter controllare da sola il d. restituisce fiducia e sicurezza alla madre, serenità a tutto l'ambiente familiare, con favorevoli ripercussioni sull'igiene mentale del piccolo diabetico e conseguente benefico effetto stabilizzatore sull'equilibrio psicoemotivometabolico. Questi favorevoli risultati accelerano la fase di «remissione transitoria» che di solito segue lo scompenso inaugurale del d.

Specialmente se vi è stata una diagnosi precoce e non ci si trova in una fase di crescita con insulinoresistenza com'è quella del periodo puberale, la ripresa dell'attività β-cellulare dimostrata dal ripristino di una risposta normale o subnormale del peptide C all'arginina, porta, nella maggior parte dei casi alla totale scomparsa dei sintomi clinici e metabolici fino alla sospensione della terapia insulinica (Campea *et al.*).

Con tale metodo, la fase di remissione transitoria nei soggetti che seguono la dieta e un sano regime di vita e che siano protetti con vaccini o costituzionalmente dalle infezioni, può prolungarsi anche per 2-3 anni influenzando favorevolmente tutto il decorso ulteriore della malattia.

Dal punto di vista pratico il metodo di autocontrollo del d. consiste nell'impiantare e far tenere aggiornato un diario di trattamento dove la madre o il paziente (se ne ha l'età) riproducono con apposite matite colorate i risultati di semplici analisi da loro stessi eseguite nelle urine prima dei pasti (fig. 2).

Informato e guidato dall'andamento dei colori, il paziente impara ad aggiustare la dose (o le dosi) quotidiana di insulina, a spostare, se necessario, porzioni di carboidrati da un pasto all'altro e a regolare l'attività fisica in modo da mantenere nel tempo un soddisfacente equilibrio glicometabolico (tab. XVIII).

Le possibilità di una più precisa informazione nella ricerca domiciliare della glicosuria sono oggi sensibilmente migliorate con l'uso delle strisce reattive. Molti dei nostri pazienti hanno ottenuto risultati decisamente superiori a tutte le altre metodiche, per la facilità di esecuzione, la sensibilità dei reattivi (glicoso-ossidasi), l'attendibilità dei risultati, anche per i più bassi valori della scala (0,1-0,25%) abbastanza correlabili con glicemie al limite della soglia renale (fig. 3).

TAB. XVIII. FATTORI CHE INFLUENZANO L'EQUILIBRIO GLICEMICO NEL DIG

Stabilizzanti	Destabilizzanti
Corretta esecuzione e valutazione delle analisi a domicilio	Instabilità psicoemotiva
Corretto aggiustamento delle dosi insuliniche	Irregolarità dell'attività fisica
Corretta tecnica delle iniezioni	Disordine nel regime di vita
Osservanza della dieta e dell'orario dei pasti	Inosservanza della dieta
Regime di vita regolare e costante	Lipodistrofia insulinica
Stabilità emotiva	Facilità alle infezioni
Controllo dell'attività fisica e sportiva	Negligenza nell'esecuzione delle analisi
Vaccinazioni contro malattie da virus (parotite, morbillo, influenza, etc.)	Mancanza di adeguate conoscenze sul diabete

Periodicamente, il diario delle analisi verrà portato alla supervisione del pediatra, il quale, oltre ad avere una preziosa sorgente di informazione sull'andamento della malattia, potrà valutare la capacità del suo paziente e dei familiari di applicare il metodo di autogoverno terapeutico.

Le famiglie controllate con questo metodo vengono sollecitate a diffondere tra parenti e amici informazioni sul d. del bambino, in modo che la malattia possa essere sospettata ai primi sintomi e da loro stessi diagnosticata usando reattivi rapidi per la ricerca nelle urine, non solo dell'acetone, ma anche del glicoso (strisce bireattive), in modo che il medico possa differenziare subito una comune intossicazione acetonica dalla ben più grave chetoacidosi diabetica.

Occorre, in verità, riconoscere che, soprattutto nelle regioni dell'Italia centromeridionale e insulare, buona parte dei ricoveri e della mortalità per coma è dovuta a un'insufficiente prevenzione degli scompensi chetoacidotici, a errata o tardiva diagnosi nei casi nuovi, a errori nel corso del trattamento, alla mancanza di reparti specializzati (Unità metaboliche).

L'educazione medica e la collaborazione delle famiglie, secondo quanto si è sopra detto, può certamente permettere di ovviare in parte a questi gravi inconvenienti.

Sotto questo aspetto è interessante osservare i risultati ottenuti, in due decenni, con il metodo della dose fissa di insulina (A) manipolata soltanto dal medico e il metodo dell'autogoverno terapeutico (B) (fig. 4).

5. *Autocontrollo domiciliare della glicemia con reattivi rapidi.* – Utilizzando strisce reattive basate tutte sulla reazione della glicossidasi con il glicoso circolante, disponibili in commercio e facilmente reperibili, viene da più parti consigliata la determinazione della glicemia prima dei pasti e, secondo alcuni, anche 1,30 h dopo i pasti, con una media da 4 a 6 prelievi al giorno.

Sulla guida dei risultati, che possono essere resi più precisi inserendo le strisce reattive in apparecchi computerizzati di facile uso con lettura diretta della glicemia su quadrante o scala luminosa, il paziente convenientemente addestrato aggiusta la dose (o le dosi) di insulina in modo da ottenere una stabilizzazione del ciclo glicemico circadiano su un modello simile a quello normale.

Queste terapie insuliniche cosiddette ottimizzate o intensive, siano esse realizzabili con microinfusori o con iniezioni multiple, sono oggi particolarmente enfatizzate e applicate su vasta scala con l'obiettivo di ottenere nel tempo la migliore prevenzione possibile delle temibili complicazioni vascolari causa di cecità o di morte per insufficienza renale riscontrabili in diabetici giovanili che hanno contratto la malattia in età pediatrica.

Occorre dire, tuttavia, che i suddetti metodi di terapia intensiva sono, nei tempi lunghi, del tutto inapplicabili nel d. delle età pediatriche. Anzitutto, per la non accettabilità psicologica del paziente tormentato da troppe iniezioni e prelievi del tutto controproducenti sulla stabilità emotivometabolica del piccolo diabetico e, in secondo luogo, per il maggior rischio di frequenti ipoglicemie, le quali, anche se fermate dall'ingestione di dolciumi e zucchero, non evitano reiterati stimoli al sistema ormonale controregolatore; a lungo termine si può andare incontro a un suo progressivo e completo esaurimento, dimostrato in laboratorio dall'appiattimento delle curve di risposta adrenalinica all'ipoglicemia insulinica (fig. 5).

Tale incresciosa condizione è clinicamente caratterizzata dall'attenuazione fino alla scomparsa dei sintomi glicopenici premonitori, con il grave rischio per il malato di cadere, senza alcun preavviso, in un coma ipoglicemico profondo dal quale, com'è noto, possono derivarne gravi postumi cerebrali.

Fig. 3. Diario delle glicosurie di bambina diabetica di anni 9 $^1/_2$, dopo 5 anni di malattia. Si osserva un ottimo controllo glicometabolico, con tendenza alla sospensione della dose serale, ottenuto mediante strisce reattive alla glicoso-ossidasi (tipo Diabur-Test®), pratiche, specifiche, sensibili, atte a rilevare quantitativamente anche minime glicosurie (0,1% = +; 0,25% = ++; 0,5% = +++) equivalenti a glicemie situate al limite della soglia renale (tra 160 e 180 mg/100 ml). Insulina R.) Insulina ad azione rapida. Insulina M. T.) Insulina semiritardata (Monotard®). Il miglioramento del controllo metabolico ha consentito la sospensione della dose serale.

DATA 6-8-86 NOME I. Mariangela ETÀ 9½ TIPO DI DIETA libera
durata diabete: a. 5

DATA	INSULINA ore 8 R.	INSULINA ore 8 M.T.	pranzo 13	merenda 16.30	cena 20.30	INSULINA ore 20 R.	INSULINA ore 20 M.T.	al risveglio 7.30	colazione 8	OSSERVAZIONI
6-VIII	4	16				4	—			Al mare
6-VIII	4	14				4	—			
7-VIII	4	14				4	—			molto nuoto
8-VIII	4	14				4	—			e
9-VIII	3	14				3	—			molta bicicletta
10-VIII	3	14				3	—			
11-VIII	3	14				3	—			
12-VIII	3	14				3	—			
13-VIII	3	14				3	—			
14-VIII	3	14				2	—			
15-VIII	3	14				2	—			Mariangela fa
16-VIII	2	13				—	—			molto moto
17-VIII	2	13				—	—			anche dopo cena
18-VIII	2	13				—	—			
19-VIII	2	12				—	—			
20-VIII	2	12				—	—			
21-VIII	2	11				—	—			

Anche in letteratura stanno comparendo, in numero crescente, lavori che mettono in guardia contro i pericoli delle terapie intensive (Frier e Hilsted; Brunetti).

Da quanto esposto, e per l'esperienza da noi accumulata

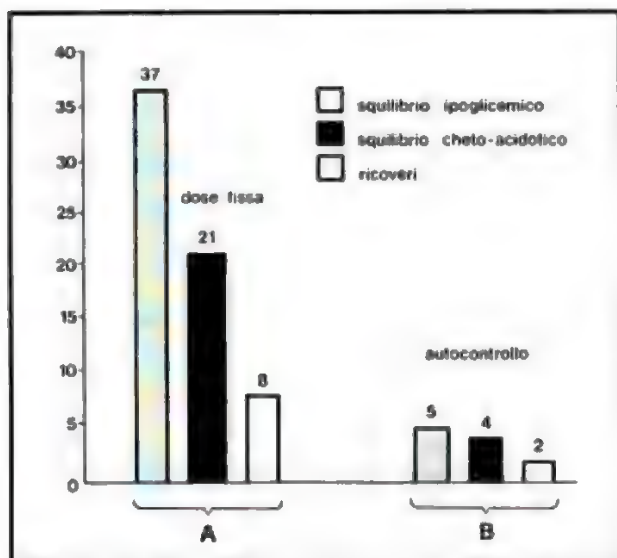



Fig. 4. Drastica riduzione degli scompensi metabolici e dei ricoveri ospedalieri nei diabetici con insulina a dosi variabili autoregolate (B) rispetto a quelli con insulina a dose fissa (A) (confronto tra due decenni).

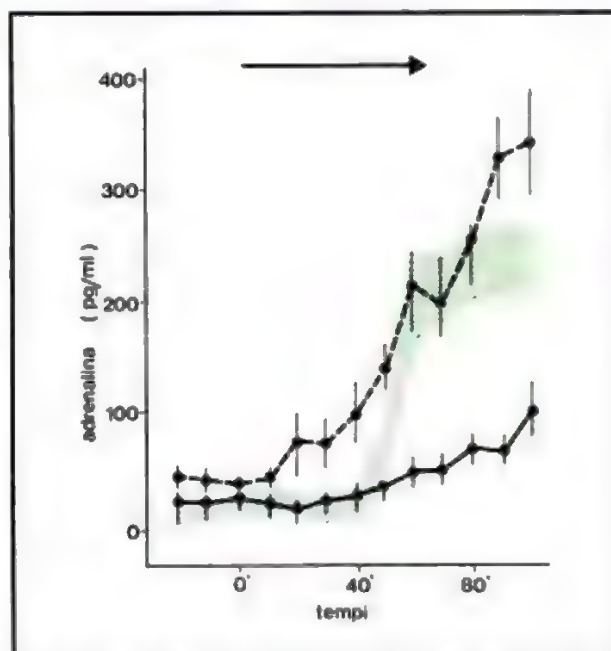



Fig. 5. Terapia insulinica intensiva: vengono selezionati 2 gruppi di diabetici insulinodipendenti il primo dei quali (*curva in alto*) mostra al test dell'ipoglicemia insulinica una curva di adrenalina ematica fortemente stimolata, mentre il secondo gruppo presenta una curva quasi piatta rispetto alla fascia delle medie normali (*punteggiata*) a indicare un apparato ormonale di difesa gravemente compromesso. (*Da White et al.*).

in molti anni di attività riteniamo molto più importante che le ipoglicemie insuliniche siano prevenute anziché curate e che, di fronte al dilemma: terapia ottimizzata al limite della ipoglicemia o minima e saltuaria glicosuria al limite della soglia renale, sia di gran lunga preferibile quest'ultima soluzione nel programmare un piano terapeutico a lungo termine per i piccoli diabetici.

Il metodo dei diari autogestiti con strisce reattive alla glicosossidasi, confortato da qualche saltuaria glicemia per chiarire possibili incertezze nell'interpretazione degli esami di urina, risponde pienamente allo scopo, permettendo, oltre a tutto, di controllare il d. in un clima di piena serenità, non nevrotizzante e ansiogeno come quello che inevitabilmente si instaura con le terapie intensive.

Anche per la nostra più che trentennale esperienza su vasta casistica, resa omogenea per metodo di trattamento e osservazione longitudinale, possiamo dire che questo importantissimo traguardo di prevenzione in pazienti ben motivati e addestrati fin dall'inizio all'autogoverno terapeutico è oggi pienamente raggiungibile, fatta eccezione per quei casi che, malgrado un buon controllo metabolico, si rivelano portatori di una particolare debilità e vulnerabilità genetica del loro sistema vascolare.

Educazione medica

Tutti gli AA. sono ormai concordi nell'affermare che un efficiente controllo del d. non può essere attuato e soprattutto mantenuto nel tempo senza la consapevole e attiva collaborazione da parte del malato e dei suoi familiari. È ovvio che alla corretta applicazione del metodo di autogestione terapeutica già descritto nei paragrafi precedenti si giunge soltanto attraverso una paziente e assidua opera di educazione sanitaria.

Quanto prima si stabilirà un rapporto diretto medico-malato, quanto più precoce sarà la sua responsabilizzazione ed emancipazione dalla dipendenza dalle cure materne, tanto migliori saranno i risultati.

Educazione psicologica

A quanto esposto dobbiamo aggiungere, tuttavia, che anche la più accurata educazione sanitaria e il più preciso insegnamento potrebbero non avere successo se, fin dall'inizio della malattia, non si provvedesse a tutelare, con un'adeguata assistenza e guida psicologica, l'igiene mentale del piccolo diabetico nel corso del suo accrescimento.

Non a torto il d. è stato definito la più ansiogena e stressante tra tutte le malattie croniche dell'infanzia.

Lasciato a se stesso, il piccolo diabetico, sotto le influenze nocive dell'ambiente, spesso a lui ostile, si trasforma a poco a poco in un neurolabile ansioso e iperemotivo con un sistema nervoso amplificatore che lo nevrotizza al minimo stimolo.

Compariranno allora inevitabilmente *disturbi del carattere* e *del comportamento* che ne impediranno il normale inserimento nel contesto familiare e sociale e a lungo andare lo porteranno a gravi turbe della sfera affettiva attraverso un circolo vizioso psicoemotivometabolico che tende a serrarsi sempre più.

Ci troveremo allora di fronte due malattie anziché una: un d. instabile, sempre difficile a trattare e una malattia da adattamento psicosociale.

Fallirà allora l'obiettivo principale della terapia, che è quello di un completo recupero sociale del bambino diabetico una volta divenuto adulto.

Il pediatra, pertanto, che si assume il difficile compito della guida terapeutica di un bambino diabetico lungo l'arco della sua vita evolutiva, non potrà limitarsi alle comuni terapie, ma coadiuvato, se necessario, dallo psicologo o dal pedopsichiatra, dovrà esplorare tutte quelle aree sociali (famiglia, scuola, gruppo di coetanei, ambienti sportivi, etc.) dalle quali possono originarsi tensioni e conflitti per portarli alla luce e neutralizzarli mediante una corretta guida psicologica.

Segnaliamo infine che la pratica del *training autogeno*, applicata con successo nel nostro Servizio, ha potuto riportare al ripristino di una normalità dell'umore adolescenti diabetici gravemente compromessi da problemi emozionali, di cui è responsabile, in una società disinformata ed emarginante, la presenza assillante di un d. malcurato.

Bibliografia

Andreani D., *Third International Symposium on Diabetes Research, Roma, 7-8 Apr. 1988.*

Andreani D., Di Mario U. *et al.*, *Immunology in Diabetes*, 1984, Kimpton, London.

Atti V Simposio Naz. di Diabetologia (Premio F. Fidanza), Roma, 7 nov. 1986.

Bach I. F. *et al.*, *Journée de diabetes de l'enfant, Paris, 29 Nov. 1986.*

Bak J. F. *et al.*, *Diabetes Res.*, 1987, **6**, 155.

Beischer W., Pfeiffer M. *et al.*, *10th Congress of the International Diabetes Foundation*, 1979, Excerpta Medica, Amsterdam.

Bottazzo G. F., Pujol-Borrel R., Gale E., in Alberti K. G. M. M., Krall L. P. eds., *The Diabetes Annual/1*, 1985, Elsevier, Amsterdam, p. 16.

Bougnères P. F., *Journée de diabétologie de l'enfant, Paris, 21, XI*, 1987.

Brunetti P., *G. Ital. Diabete*, 1986, **6**, 63.

Campea L., Raponi M. P. *et al.*, *Recenti Prog. Med.*, 1983, **74**, 36.

Campea L. *et al.*, *Aggiorn. Pediatr.*, 1984, **35**, 281.

Craig O., *Childhood Diabetes and Its Management*, 1981, Butterworths, London.

Drash A. L., *Curr. Probl. Pediatr.*, 1986, **16** 413.

Editorial, Diabetes Nutr., 1986, **32**, 124.

Feutren G. *et al.*, *Lancet*, 1986, **11**, 119.

Frier B. M., Hilsted I., *Lancet*, 1985, **11**, 1175.

Greco A. V., Ghirlanda G., *Il diabete mellito. Fisiopatologia e clinica*, 1983, Verduci, Roma, p. 379.

Heine J. R. *et al.*, *Diabetologia*, 1984, **27**, 558.

Jenkins D. J. A., Jenkins A. L., *Alim. Nutr. Metabol.*, 1986, **7**, 9.

Ludvigsson J., Heding G., *Acta Paediatr. Scand.*, 1977, Suppl., **270**, 53; 66.

Ludvigsson J., *Diabetologia*, 1984, **26**, 138.

Mirouze J., Selam J. L. *et al.*, *Diabetologia*, 1978, **14**, 223.

Nerup J. *et al.*, *Diabetic Med.*, 1985, **2**, 441.

Orsini M., *Atti XXXIV Congr. Ital. Pediatr., Sassari, 1970.*

Orsini M., Campea L., *Il bambino diabetico*, 1979, Piccin, Padova.

Orsini M., *Diabete oggi e domani*, 1987, **7**, fasc. 21.

Sanson T. H., Levine S. N., *Drugs*, 1989, **38**, 289.

Symposium on Human Insulin of Recombinant DNA Origin, in *Diabetes Care*, 1982, **5**, Suppl. 2.

Vanelli M., *L'assistenza al bambino diabetico*, Miles Italiana, Carenago Brianza.

White N. H. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1983, **308**, 485.

Young R. J., *Diabetic Therapy: Today and Tomorrow*, 1988, **9**, fasc. 9, Franklin Scientific Projects, London.

MASSIMO ORSINI

Il coma chetoacidosico diabetico nel bambino (IV, 2389)

Terapia insulinica

Prima del 1972, per la correzione della chetoacidosi diabetica [CAD] venivano usate alte dosi di insulina a causa della postulata insulinoresistenza durante la CAD. Negli anni successivi numerose testimonianze hanno documentato l'efficacia della terapia con basse dosi sia per infusione continua e. v., sia con ripetute iniezioni i. m. Con tali schemi terapeutici la velocità con cui i valori glicemici si riducono è costante nella maggior parte dei pazienti e non è accelerata dalla somministrazione di alte dosi di insulina, sebbene la correzione dell'acidosi possa richiedere un tempo circa 2 volte superiore a quello che occorre per la correzione dell'iperglicemia. Ipoglicemia e ipokaliemia si verificano in circa il 25% dei pazienti trattati con alte dosi di insulina mentre la terapia con basse dosi di insulina non sembra essere associata con alcun effetto indesiderato e le

concentrazioni plasmatiche di insulina nei pazienti trattati raggiungono approssimativamente quelle fisiologiche. Il massimo effetto biologico dell'insulina si ha, probabilmente, a concentrazioni plasmatiche tra 20 e 200 μU./ml mentre le concentrazioni di insulina che si ottengono con lo schema ad alte dosi sono di circa 1000 μU./ml.

L'attività degli ormoni controregolatori diminuisce con la stessa velocità sia con lo schema a basse che con quello ad alte dosi di insulina.

I provati successi della terapia con basse dosi di insulina a infusione continua e la sua associazione con un minor numero di complicazioni rispetto al regime ad alte dosi fanno sì che tale schema terapeutico sia preferito nel trattamento della CAD del bambino. Tuttavia quei pazienti che mostreranno una vera resistenza all'insulina e che non risponderanno adeguatamente alle basse dosi di insulina dovranno essere seguiti con più attenzione e quando vi sarà l'indicazione clinica, potrà essere istituita una terapia insulinica più aggressiva.

In pratica, se la glicemia non scende di almeno 70 mg/dl/h è necessario raddoppiare la dose oraria dell'insulina.

Poiché le infezioni diminuiscono la risposta della glicemia all'insulina, nei pazienti che dimostrano una lenta correzione dell'iperglicemia bisogna ricercare attentamente una possibile infezione batterica.

È importante ricordare che il fine ultimo del trattamento della CAD non è tanto l'euglicemia quanto, e soprattutto, la correzione dell'acidosi. Sebbene una considerevole risoluzione dell'iperglicemia possa essere raggiunta con la sola reidratazione, questa non è la sola terapia adeguata per la CAD. Occasionalmente pazienti con acidosi significativa mostrano solo una modesta iperglicemia. Questi pazienti richiedono una terapia adeguata, sia reidratante che insulinica: il modo corretto di affrontare questa situazione non è ridurre o togliere l'insulina, bensì aumentare l'infusione di glicoso per prevenire l'ipoglicemia, mentre l'insulina viene usata per correggere la chetoacidosi.

Un approccio corretto di insulinoterapia nel bambino con CAD è quello di una dose bolo di 0,1 U./kg (massimo 3 U.) di insulina ad azione pronta e. v. e quindi iniziare un'infusione continua alla dose di 0,1 U./kg/h. Con tale regime terapeutico generalmente si assiste a un graduale abbassamento della glicemia di circa 75 mg/dl/h. La risposta alla terapia deve essere attentamente monitorizzata, inizialmente con determinazione di glicemia ed emogasanalisi ogni ora.

Qualora non fosse possibile effettuare l'infusione continua e. v. di insulina, dopo il bolo iniziale, somministrare insulina per via i. m. alla dose di 0,2 U./kg/h.

Quando la glicemia raggiunge valori inferiori ai 250 mg/dl e lo stato di acidosi è stato parzialmente corretto, dopo aver aggiunto glicosata al 5% alla terapia di mantenimento, si può sospendere l'infusione continua di insulina e iniziare la somministrazione sottocute con le seguenti modalità:

a) 1/2 h prima di sospendere l'infusione di insulina somministrare sottocute una quantità di insulina pari a 0,5 U./kg; tale dose va ripetuta ogni 4-6 h controllando la glicemia;

b) solo quando il bambino riprende ad alimentarsi in maniera soddisfacente (generalmente dopo 48 h), sospesa la glicosata, somministrare sottocute una quantità di insulina pari a 0,25 U./kg/dose ogni 6 h con monitoraggio della glicemia prima di ogni somministrazione. Anche se la glicemia fosse molto elevata, non effettuare mai più di 0,5 U./kg/dose.

Qualora la glicemia raggiunga valori inferiori ai 250 mg/dl, ma la chetoacidosi non sia stata corretta, *non* bisogna ridurre l'infusione di insulina, ma aumentare la quantità di glicoso da infondere per mantenere la glicemia a livelli accettabili.

Ricordarsi che il passaggio dall'infusione di insulina alla somministrazione sottocute può attuarsi non appena si verifichino le seguenti condizioni: *a*) glicemia < 250 mg/dl; *b*) pH $> 7{,}30$; *c*) bicarbonati > 15 mEq/l.

Terapia reidratante e di correzione dei deficit elettrolitici

I princìpi generali da seguire sono: *a*) correggere lo shock cercando di espandere lo spazio extracellulare con soluzioni saline isotoniche; *b*) correggere l'acidosi; *c*) ripristinare l'integrità degli spazi extra- ed endocellulari introducendo acqua ed elettroliti.

Se il paziente è in stato di shock, l'introduzione entro la 1ª h (o anche nel giro di soli 15-20 min) di un'elevata quantità di liquidi in quantità pari a 20 ml/kg è in genere sufficiente a determinare una *riespansione* del 10% del volume extracellulare. Si può usare la soluzione fisiologica o una soluzione di Ringer lattato. Quest'ultima ha il vantaggio, rispetto alla prima, di aver una minor quantità di cloro, il che può ridurre il rischio di acidosi ipercloremica, e di avere piccole quantità di lattato (28 mEq/l) che viene lentamente metabolizzato in bicarbonato. Le piccole quantità di potassio presenti nella soluzione di Ringer (4 mEq/l) non sono una controindicazione al suo uso in presenza di modesta iperpotassiemia.

Dopo la riespansione del volume extracellulare, la terapia deve mirare a ricostituire il patrimonio idrico ed elettrolitico extra- e intracellulare, correggendo nello stesso tempo l'acidosi.

È importante ricordare che è desiderabile una *lenta* diminuzione dell'osmolarità plasmatica; una troppo rapida diminuzione sembra essere, infatti, uno dei fattori predisponenti all'edema cerebrale. Per la stessa ragione, la velocità di riparazione delle perdite deve essere solo 1/2 o 2/3 del totale dei fluidi calcolati nelle prime 12 h; il rimanente 1/3 o 1/2 nelle successive 24 h.

Dopo la riespansione del volume extracellulare (in pratica dalla 2ª h), fino a quando la glicemia non scenda sotto i 250 mg/dl vanno infusi 10 ml/kg/h di una soluzione fisiologica diluita a 2/3 (0,6%). A tale soluzione va aggiunto il potassio in una dose pari a 20-40 mEq/l. Si può calcolare che, somministrando nelle prime 24 h 2-4 mEq/kg di K, si introduce complessivamente una quantità sufficiente per il recupero delle perdite e per il mantenimento.

Nel coma chetoacidosico esiste una grave deplezione di K (6 mEq/kg, di cui 3 legati alla perdita di N per l'intenso catabolismo proteico endocellulare). Alla genesi del deficit di K contribuiscono il vomito e, soprattutto, la chetoacidosi che determina la fuoruscita del K dalla cellula con successiva perdita renale.

Molto importante è tener conto sia della concentrazione del K nella soluzione che della velocità con cui questa viene introdotta. Concentrazioni inferiori a 20 mEq/l non riescono a mantenere un livello plasmatico fisiologico quando vi è contemporaneamente un'utilizzazione glicidica e, d'altra parte, oltre 80 mEq/l possono comparire effetti tossici da iperpotassiemia. Per tali ragioni, in genere le soluzioni usate contengono 20-30 mEq/l di K.

Per quanto riguarda la velocità di somministrazione, va sempre evitata l'introduzione di più di 20 mEq/h di K, che potrebbe determinare pericolose iperpotassiemie.

Alcuni AA. preferiscono usare il fosfato di potassio al posto del cloruro di K, poiché, in tale maniera, viene riparato anche il concomitante deficit di P e si forniscono i tamponi fosfato necessari per l'escrezione urinaria degli ioni H^+.

Il P, fuoruscito dalle cellule per la chetoacidosi, viene infatti eliminato in grandi quantità con le urine non appena

è ripristinata la diuresi. Con l'inizio della terapia insulinica aumentano, inoltre, le richieste di P, per la sintesi dei fosfati organici e del glicogeno.

La deplezione di P e l'inibizione del metabolismo ossidativo dei globuli rossi portano a una diminuzione nei globuli rossi di 2-3 difosfoglicerato che facilita il rilascio di ossigeno dall'emoglobina ai tessuti provocando, pertanto, una più lenta ossigenazione dei tessuti. Tuttavia, poiché l'acidosi promuove il rilascio di ossigeno dall'emoglobina (effetto Bohr), l'ipossia tessutale non si verifica per gli effetti opposti dell'acidosi e dei bassi livelli di 2-3 difosfoglicerato.

Poiché i bambini, al contrario degli adulti, ristabiliscono i livelli di 2-3 difosfoglicerato eritrocitario rapidamente, non è ancora ben conosciuta l'efficacia, e quindi la necessità, di una terapia con fosfati nel coma chetoacidosico del bambino, e inoltre, se nel tentativo di correggere l'ipofosfatemia si danno quantità eccessive di fosforo, si corre il rischio di ipocalcemia o ipomagnesiemia sintomatiche.

La soluzione fisiologica da sola è usualmente in grado di correggere l'acidosi. Qualora, tuttavia, l'acidosi fosse grave ($pH < 7,1$, bicarbonati < 10 mEq/l) la soluzione fisiologica può essere sostituita con una soluzione isosmolare di $NaHCO_3$, senza rischi. In pratica si può preparare una soluzione che contenga 365 mEq di $NaHCO_3$ in 1 l d'acqua distillata e infondere una quantità pari a 3 mEq/kg/h. La somministrazione di bicarbonati deve essere sospesa quando il pH raggiunge 7,2.

Vanno *assolutamente evitati i boli di bicarbonato* per correggere l'acidosi in quanto:

1) possono essere causa di un'acidosi paradossa del S.N.C.: infatti, mentre i bicarbonati passano *lentamente* la barriera ematoencefalica, la CO_2 diffonde *rapidamente* aggravando l'acidosi endocellulare: la rapida somministrazione di bicarbonati aumenta il pH periferico, la risposta ventilatoria all'acidosi metabolica diminuisce e la CO_2 arteriosa aumenta, rapidamente diffonde attraverso la barriera ematoencefalica formando ulteriore ac. carbonico intracellulare e aggravando l'acidosi entro le cellule. Questa sembra essere una delle cause dell'edema cerebrale in corso di trattamento della chetoacidosi.

2) Una troppo rapida correzione dell'acidosi determina un rapido ritorno del K all'interno della cellula con severo rischio di intossicazione endocellulare e ipokaliemia.

Quando la glicemia scende sotto i 250 mg/dl si può passare a una fleboclisi con Isolyte® (glicosata al 5% + 40 mEq/l di NaCl e 40 mEq/l di KCl), in quantità pari a 5 ml/kg/h.

Bibliografia

Alberti K. G., Hockaday T. D., *Clin. Endocrinol. Metab.*, 1977, **6**, 421.
Cryer P. E., Gerich J. E., *N. Engl. J. Med.*, 1985, **313**, 232.
Fisher J. N., Shahshahani M. N. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1977, **297**, 238.
Foster D. W., McGarry J. D., *N. Engl. J. Med.*, 1983, **309**, 159.
Heber D., Molitch M. E. *et al.*, *Arch. Intern. Med.*, 1977, **137**, 1377.
Krane E. J., *Pediatr. Clin. North Am.*, 1987, **34** (4), 935.
Kreisberg R. A., *Ann. Intern. Med.*, 1978, **88**, 681.
Owen O. E., Licht J. H. *et al.*, *Diabetes*, 1981, **30**, 510.
Padilla A. J., Loeb J. H., *Am. J. Med.*, 1977, **63**, 847.
Sanson T. H., Levine S. N., *Drugs*, 1989, **38**, 289.
Sperling M. A., *Pediatr. Clin. North Am.*, 1984, **31** (3), 591.

BRUNETTO BOSCHERINI E MARIA LUISA MANCA BITTI

DIAFANOSCOPIA: V. DIAFANOSCOPIA (IV, 2407); TRANSILLUMINAZIONE*.

FINE DEL PRIMO TOMO DELL'AGGIORNAMENTO I